

**UJI EFEK HEPATOPROTEKTOR EKSTRAK ETANOL 70%  
DAUN COKELAT (*Theobroma cacao* L.) TERHADAP  
KADAR MDA PADA HATI TIKUS PUTIH  
JANTAN YANG DIINDUKSI CCl<sub>4</sub>**

**Skripsi**

**Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi  
pada Program Studi Farmasi**

**Oleh :**

**Ganety Syarifatunnisa  
1704015307**





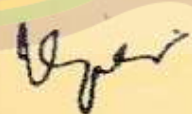



**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA  
JAKARTA  
2021**

Skripsi dengan judul

**UJI EFEK HEPATOPROTEKTOR EKSTRAK ETANOL 70%  
DAUN COKELAT (*Theobroma cacao* L.) TERHADAP  
KADAR MDA PADA HATI TIKUS PUTIH  
JANTAN YANG DIINDUKSI CCl<sub>4</sub>**

Telah disusun dan dipertahankan dihadapan penguji oleh:  
**Ganety Syarifatunnisa, NIM 1704015307**

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> Wakil Dekan I <b>apt. Drs. Inding Gusmayadi, M.Si.</b>		<u>21/3/22</u>
<u>Penguji I</u> <b>apt. Ani Pahriyani, M.Sc</b>		<u>21-01-2022</u>
<u>Penguji II</u> <b>Tahyatul Bariroh, M. Biomed</b>		<u>17-01-2022</u>
<u>Pembimbing I</u> <b>apt. Maifitrianti, M. Farm.</b>		<u>22-01-2022</u>
<u>Pembimbing II</u> <b>Dra. Hayati, M. Farm.</b>		<u>22-01-2022</u>
<u>Mengetahui</u> Ketua Program Studi Farmasi <b>Dr. apt. Rini Prastiwi, M. Farm.</b>		<u>20-2-2022</u>

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

## ABSTRAK

### UJI EFEK HEPATOPROTEKTOR EKSTRAK ETANOL 70% DAUN COKELAT (*Theobroma cacao* L.) TERHADAP KADAR MDA PADA HATI TIKUS PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI CCl<sub>4</sub>

Ganety Syarifatunnisa  
1704015307

Daun cokelat (*Theobroma cacao*) mengandung senyawa aktif alkaloid, fenolik, flavonoid, dan saponin yang berfungsi sebagai antioksidan sehingga dapat mencegah terjadinya kerusakan hati. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas daun cokelat sebagai hepatoprotektor dengan parameter kadar MDA pada tikus putih jantan. Hewan uji dibagi menjadi 6 kelompok, antara lain kelompok normal, kelompok negatif (diinduksi CCl<sub>4</sub> 1 mL/kgBB), kelompok positif (Legalon® 272,15 mg/kgBB), kelompok ekstrak etanol 70% daun cokelat dengan dosis 150mg/kgBB, kelompok ekstrak etanol 70% daun cokelat dengan dosis 300mg/kgBB, dan kelompok ekstrak etanol 70% daun coklat 600mg/kgBB dengan dosis 600mg/kgBB. Pada hari ke-14 semua kelompok kecuali kelompok normal diinduksi CCl<sub>4</sub> 1 mL/kgBB secara intraperitoneal. Kadar MDA yang diperoleh dianalisis statistik menggunakan uji ANOVA satu arah dilanjutkan dengan uji Tukey. Hasil penelitian ekstrak etanol 70% daun cokelat pada dosis 600 mg/kgBB mempunyai aktivitas hepatoprotektor yang paling baik dibandingkan dengan dosis 150 mg/kgBB dan dosis 300 mg/kgBB.

**Kata Kunci:** Daun Cokelat, Hepatoprotektor, Karbon Tetraklorida (CCl<sub>4</sub>), MDA.

## KATA PENGANTAR

### *Bismillahirrahmanirrahim*

*Alhamdulillah* penulis mengucapkan segala puji dan syukur kehadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi, dengan judul : **UJI EFEK HEPATOPROTEKTOR EKSTRAK ETANOL 70% DAUN COKELAT (*Theobroma cacao* L.) TERHADAP KADAR MDA PADA HATI TIKUS PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI CCl<sub>4</sub>.**

Skripsi dalam penulisan ini dimaksudkan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA Jakarta.

Pada kesempatan yang baik ini penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si. selaku Dekan FFS UHAMKA.
2. Bapak Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si. selaku Wakil Dekan I FFS UHAMKA.
3. Ibu apt. Kori Yati, M.Si., selaku Wakil Dekan II FFS UHAMKA.
4. Bapak apt. Kriana Efendi, M.Farm., selaku Wakil Dekan III FFS UHAMKA.
5. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag., selaku Wakil Dekan IV FFS UHAMKA.
6. Ibu Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si., selaku Ketua Program Studi FFS UHAMKA.
7. Ibu apt. Maifitrianti, M.Farm., selaku Pembimbing I yang telah banyak membantu, membimbing, dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
8. Ibu Hayati, M.Farm., selaku Pembimbing II yang telah banyak membantu, membimbing, dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
9. Ibu apt. Rahmah Elfiyani, M.Farm., selaku Pembimbing Akademik saya yang selalu memberikan dukungan.
10. Teristimewa untuk kedua orang tua tercinta yang selalu memberikan do'a, dukungan, semangat, kasih sayang, pengorbanan dan perjuangan yang tak mungkin dapat terbalaskan. Terimakasih untuk segalanya.
11. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu per satu, terimakasih atas kerja samanya yang telah membantu dan peduli selama penelitian hingga penulisan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan ini masih memiliki banyak kekurangan karena keterbatasan penulis. Untuk itu saran dan kritik dari pembaca sangat penulis harapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat berguna bagi semua pihak yang memerlukan.

Jakarta, November 2021

Penulis

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b>	<b>i</b>
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b>	<b>ii</b>
<b>ABSTRAK</b>	<b>iii</b>
<b>KATA PENGANTAR</b>	<b>iv</b>
<b>DAFTAR ISI</b>	<b>v</b>
<b>DAFTAR TABEL</b>	<b>vii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b>	<b>ix</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	<b>4</b>
A. Landasan Teori	4
1. Tanaman Cokelat ( <i>Theobroma cacao</i> L.)	4
2. Ekstrak dan Ekstraksi	5
3. Hati	6
4. Radikal Bebas dan Antioksidan	7
5. Hepatoprotektor	7
6. Karbon Tetraklorida(CCl <sub>4</sub> )	8
B. Kerangka Berpikir	9
C. Hipotesis	9
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN</b>	<b>10</b>
A. Tempat dan Jadwal Penelitian	10
1. Tempat Penelitian	10
2. Jadwal Penelitian	10
B. Metode Penelitian	10
1. Alat Penelitian	10
2. Bahan Penelitian	10
3. Hewan Uji	11
C. Prosedur Penelitian	11
1. Determinasi Tanaman	11
2. Pembuatan Serbuk Simplisia	11
3. Pembuatan Ekstrak Etanol 70% Daun Cokelat	11
4. Pemeriksaan Karakteristik Mutu Ekstrak	12
5. Penapisan Fitokimia	13
6. Persiapan Hewan Uji	14
7. Perhitungan Dosis	15
8. Pembuatan Sediaan Uji	16
9. Pengujian Aktivitas Hepatoprotektor	16
10. Pembuatan Kurva Standar dan Pengukuran Kadar MDA	18
11. Analisis Data	19

<b>BAB IV</b>	<b>HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	<b>20</b>
	A. Hasil Determinasi Tanaman	20
	B. Hasil Pengolahan Simplisia Daun Cokelat	21
	C. Hasil Ekstraksi Daun Cokelat	21
	D. Hasil Uji Serbuk dan Ekstrak Daun Cokelat	22
	1. Hasil Pengujian Organoleptis	22
	2. Hasil Pemeriksaan Rendemen, Susut Pengerangan, dan Kadar Abu	23
	E. Hasil Uji Penapisan Fitokimia	23
	F. Hasil Uji Aktivitas Antioksidan Terhadap Kadar Malondialdehid	25
<b>BAB V</b>	<b>SIMPULAN DAN SARAN</b>	<b>30</b>
	A. Simpulan	30
	B. Saran	30
	<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>31</b>
	<b>LAMPIRAN</b>	<b>35</b>



## DAFTAR TABEL

	<b>Hlm</b>
Tabel 1. Uji Penapisan Fitokimia	13
Tabel 2. Hasil Pengolahan Simplisia Daun Cokelat	20
Tabel 3. Hasil Ekstraksi Daun Cokelat	21
Tabel 4. Hasil Pengujian Organoleptis Daun Cokelat	22
Tabel 5. Hasil Karakteristik Ekstrak Etanol 70% Daun Cokelat	23
Tabel 6. Hasil Uji Penapisan Fitokimia Ekstrak Etanol 70% Daun Cokelat	24



## DAFTAR GAMBAR

		Hlm
Gambar 1.	Tanaman <i>Theobroma cacao</i> (Dokumentasi Pribadi)	4
Gambar 2.	Skema Perlakuan Hewan Uji	17
Gambar 3.	Kurva Standar Tetraetoksipropana	26
Gambar 4.	Grafik Kadar MDA	27





## DAFTAR LAMPIRAN

	<b>Hlm</b>	
Lampiran 1.	Skema Prosedur Penelitian	35
Lampiran 2.	Surat Determinasi Daun Cokelat	36
Lampiran 3.	Skema Pembuatan Ekstrak Etanol 70% Daun Cokelat	37
Lampiran 4.	Hasil Karakteristik Ekstrak Etanol 70% Daun Cokelat	38
Lampiran 5.	Perhitungan dan Pembuatan Sediaan Ekstrak Etanol 70% Daun Cokelat	41
Lampiran 6.	Hasil Penapisan Fitokimia	42
Lampiran 7.	Skema Perlakuan Terhadap Hewan Uji	43
Lampiran 8.	Skema Persiapan Sampel Organ Hati	44
Lampiran 9.	Skema Pembuatan Kurva Baku	45
Lampiran 10.	Kurva Kalibrasi MDA	46
Lampiran 11.	Surat Persetujuan Etik	48
Lampiran 12.	Surat Keterangan Kesehatan Hewan (SKKH)	49
Lampiran 13.	Perhitungan Suspensi Legalon®	50
Lampiran 14.	Perhitungan Dosis Ketamin	51
Lampiran 15.	Perhitungan Dosis CCl <sub>4</sub>	52
Lampiran 16.	Data Hasil Pengukuran Kadar MDA	53
Lampiran 17.	Dokumentasi Penelitian	58



# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Setiap harinya tubuh manusia memproduksi radikal bebas dan terkena paparannya. Radikal bebas didefinisikan sebagai suatu atom, molekul atau senyawa yang mengandung satu atau lebih elektron tidak berpasangan pada orbitalnya (Priyanto, 2015). Radikal bebas terdiri dari dua sumber yakni radikal yang berasal dari dalam tubuh (melalui proses autooksidasi, oksidasi enzimatik, fagositosis dalam respirasi, transport elektron di mitokondria) dan berasal dari luar tubuh (dapat disebabkan oleh asap rokok, senyawa  $CCl_4$ , radiasi elektromagnetik, sinar X, sinar ultraviolet, penggunaan obat-obatan yang berlebihan (Yuslianti 2018).

Meningkatnya kadar radikal bebas didalam tubuh akan menimbulkan terjadinya stress oksidatif. Stress oksidatif merupakan kondisi tidak keseimbangan antara radikal bebas dengan antioksidan, peristiwa stress oksidatif akan menimbulkan gangguan fungsi biologi seperti homeostatis ion, aktivitas enzim, interaksi membran, fungsi sel bahkan kerusakan atau kematian sel. Stress oksidatif berlebih juga dapat menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid dengan menghasilkan produk akhir malondialdehid (Yuslianti 2018).

Malondialdehid (MDA) merupakan produk akhir peroksidasi lipid oleh aktivitas senyawa radikal bebas melalui inisiasi asam lemak tak jenuh (Yustika 2013). MDA digunakan sebagai biomarker untuk penanda adanya kerusakan akibat stress oksidatif (Ayala et al., 2014). Mekanisme pembentukan MDA melalui peroksidasi lipid diawali dengan penghilangan atom hidrogen (H) dari molekul lipid tak jenuh rantai panjang oleh gugus radikal hidroksil ( $^*OH$ ). Kemudian terbentuk lipid bersifat radikal yang akan bereaksi dengan atom oksigen ( $O_2$ ) membentuk radikal peroksil ( $^*OO$ ) yang selanjutnya menghasilkan MDA yang mempunyai ikatan tak jenuh lebih dari tiga (Yustika dkk. 2013).

Hati merupakan organ terbesar dalam tubuh yang berada di kuadran atas rongga abdomen. Hati melakukan banyak fungsi penting yang berbeda-beda dan bergantung pada sistem aliran darahnya yang unik dan sel-selnya yang sangat khusus (Corwin 2009). Hati juga merupakan organ yang sangat bertanggung

jawab dalam melaksanakan proses metabolisme obat terutama obat-obatan yang diberikan melalui oral. Oleh karena itu hati menjadi sasaran terjadinya peningkatan konsentrasi radikal bebas. Stress oksidatif pada hati dapat menyebabkan peroksidasi lipid sehingga dapat menyebabkan kerusakan sel dan menimbulkan penyakit degeneratif, misalnya penyakit *liver* sehingga perlindungan terhadap organ hati sangat diperlukan untuk mencegah kerusakan oksidatif yang berlanjut (Hardiningtyas dkk. 2014). Karbon tetraklorida (CCl<sub>4</sub>) merupakan salah satu senyawa hepatotoksik yang menyebabkan nekrosis sampai gagal hati. Dampak racunnya tidak dalam bentuk CCl<sub>4</sub> tetapi dalam bentuk karbon triklorometil (CCl<sub>3</sub>) yang merupakan radikal bebas.

Tubuh manusia memiliki beberapa mekanisme untuk melawan stress oksidatif dengan memproduksi antioksidan, yang diproduksi baik secara alami atau eksternal dipasok melalui makanan dan atau suplemen (Pham-Huy, 2008). 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).

Antioksidan adalah molekul cukup stabil untuk menyumbangkan elektron ke radikal bebas, sehingga dapat menunda atau menghambat kerusakan sel (Lobo *et al.* 2010). Peran antioksidan penting untuk menetralkan kelebihan radikal bebas, melindungi sel-sel terhadap efek racun dan untuk pencegahan penyakit (Pham-Huy *et al.* 2008). Antioksidan memiliki dua sifat, yaitu enzimatis dan non-enzimatis. Antioksidan non enzimatis banyak ditemukan dalam sayuran, buah-buahan, biji-bijian, serta kacang-kacangan. Konsumsi antioksidan dalam jumlah memadai dilaporkan dapat menurunkan kejadian penyakit degeneratif, seperti kardiovaskuler, kanker, aterosklerosis, osteoporosis, dan lain-lain (Winarsi 2011). Sebuah kelompok antioksidan yang sering disarankan karena peran potensi mereka dalam mendukung kesehatan adalah flavonoid. Flavonoid merupakan kelas senyawa alami polifenolik (Boots *et al.* 2008). Kuersetin adalah salah satu zat aktif dari flavonoid. Kuersetin dianggap antioksidan kuat karena kemampuannya untuk mengurangi radikal bebas (Alrawaiq dan Abdullah 2014).

Daun coklat (*Theobroma cacao* L.) merupakan salah satu tanaman Indonesia yang dapat digunakan sebagai antioksidan sehingga dapat berpotensi

sebagai hepatoprotektor. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Osukoya *et al.*, (2019) pada daun cokelat mengandung senyawa metabolit sekunder berupa tanin, fenol, saponin, flavonoid, dan glikosida. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Hasanah (2016) menunjukkan bahwa ekstrak etanol 70% daun cokelat memiliki aktivitas antioksidan secara *in vitro* dengan metode DPPH menghasilkan nilai IC<sub>50</sub> 42,11 ppm yang termasuk dalam antioksidan sangat kuat. Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Shair *et al.* (2020) dinyatakan bahwa ekstrak biji cokelat pada dosis 150 mg dan 300 mg memiliki aktivitas sebagai hepatoprotektor (Shair *et al.*2020).

Berdasarkan latar belakang tersebut maka akan dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui aktivitas hepatoprotektor ekstrak daun cokelat terhadap kadar MDA pada hati tikus putih jantan galur *sprague dawley* yang diinduksi CCl<sub>4</sub>.

#### **B. Permasalahan Penelitian**

Apakah ekstrak etanol 70% daun cokelat memiliki aktivitas antioksidan yang ditunjukkan dengan parameter kadar MDA pada tikus putih jantan yang diinduksi dengan CCl<sub>4</sub>?

#### **C. Tujuan Penelitian**

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas hepatoprotektor ekstrak etanol 70% daun cokelat terhadap parameter kadar MDA pada tikus putih jantan yang diinduksi dengan CCl<sub>4</sub>.

#### **D. Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah serta dapat dijadikan landasan untuk penelitian lebih lanjut mengenai aktivitas ekstrak daun cokelat (*Theobroma cacao* L.) terhadap kadar MDA pada hati tikus jantan dan dapat memberikan informasi kepada masyarakat mengenai efek antioksidan dari ekstrak daun cokelat dan semakin bertambahnya alternatif penggunaan antioksidan secara alami.

## DAFTAR PUSTAKA

- Agustin, A. 2014. *Efektifitas ekstrak etanol 80% daun katuk (Sauropus androgenuss) sebagai hepatoprotektor dalam mencegah peningkatan kadar Malondialdehid (MDA) hepar tikus putih galur wistar (Rattus norvegicus) yang diinduksi CCl4*. 171(6), 727–735.
- Amirudin R. 2014. Fisiologi dan Biokimia Hati. Dalam: Setiati S. 2014 Ilmu Penyakit Dalam. Jilid III Edisi VI. Internal Publishing. Jakarta. Hlm. 1929 – 1932.
- Ayala, A., Muñoz, M. F., & Argüelles, S. (2014). *Lipid Peroxidation : Production , Metabolism , and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal*. 2014.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan RI. 2014. Persyaratan Mutu Obat Tradisional. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan RI; Hlm. 3
- Boots, A. W., Haenen, G. R. M. M., & Bast, A. (2008). Health effects of quercetin: From antioxidant to nutraceutical. *European Journal of Pharmacology*, 585(2–3), 325–337.
- 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 Jendral 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 Kesehatan 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

- 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.
- Gaw A, Murphy MJ, Cowan RA, O'Reilly DSJ, Stewart MJ, Shepherd J. 2012. *Biokimia Klinis*. Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hlm. 58
- Grotto D, Lucas SM, Juliana V, Clovis P, Gabriela G. 2009. —Importance of The Lipid Peroxidation Biomarkers and Methodological Aspects of Malondialdehyde Quantification. dalam: *Journal. Universitas Federal de Santa Maria, Brazil*.
- Hanani, E. 2015. Analisis Fitokimia. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Hariyatmi. 2004. Kemampuan vitamin e sebagai antioksidan Terhadap radikal bebas pada lanjut usia. *Jurnal MIPA vol 14 No.1. Surakarta. UMS*
- 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.
- Lee, C. H., Kuo, C. Y., Wang, C. J., Wang, C. P., Lee, Y. R., Hung, C. N., & Lee, H. J. (2012). A polyphenol extract of *Hibiscus sabdariffa L.* Ameliorates acetaminophen-induced hepatic steatosis by attenuating the mitochondrial dysfunction in Vivo and in Vitro. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*.
- Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., & Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. In *Pharmacognosy Reviews* (Vol. 4, Issue 8, pp. 118–126).
- 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.
- Nisma F, Situmorang A, Fajar M. 2010. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol 70% Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa L.*) Berdasarkan Aktivitas SOD (Superoxyd Dismutase) dan Kadar MDA (Malondialdehyde) pada Sel Darah Merah Domba yang Mengalami Stres Oksidatif In vitro. dalam: *Jurnal Farmasains*. 1(1). Hlm 18-24.

- 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.
- Panjaitan, T. D., Prasetyo, B., Biologi, P. M., Kristen, U., & Wacana, S. (2004). *Peranan karotenoid alami dalam menangkal radikal bebas di dalam tubuh*. 79–86.
- Pham-Huy. (2008). Stem cell. *Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health International Journal of Biomedical Science*, 14(2), 89–92.
- Priyanto. 2009. Toksikologi. Penerbit Leskonfi, Depok. Hlm. 73-78, 83-86
- Priyatno D. 2010. *Paham Analisis Statistik Data Dengan SPSS*. MediaKom, Yogyakarta. Hlm. 144
- Salem Alrawaiq, N., & Abdullah, A. (2014). A review of flavonoid quercetin: Metabolism, Bioactivity and antioxidant properties. *International Journal of PharmTech Research*, 6(3), 933–941.
- 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 (*Laporteadecumana* (Roxb) Wedd). *Pharmacy* Vol.11, No. 01. Hlm. 103-104.
- Singh Z, Indrakaran PK, Pramit S, Rupinder K. 2014. Use of Malondialdehyde as a Biomarker For Assessing oxidative Stress in Different Disease Pathologies : a Review Article Iranian J Publ Health. Vol 43(3). Hlm 7–16.
- Tangka, J., Wuisan, J., & Tumbol, M. (2013). Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Manado, Jl. R. W. Mongisidi Malalayang II Manado. *Uji Efektivitas Hepatoprotektor Ekstrak Etanol Daun Alpukat (PERSEA AMERICANA MILL.) Pada Tikus Putih*, 135–141.
- Tappi ES, Poppy L, Lily LL. 2013. Gambaran Histopatologis Hati Tikus Wistar yang Diberikan Jus Tomat (*Solanum lycopersicum*) Pasca Kerusakan Hati Wistar yang Diinduksi Karbon Tetraklorida (CCl<sub>4</sub>). Dalam : *Jurnal e-Biomedik (eBM)*. 1(3). Hlm 1126-1129.
- Taylor, P., Manibusan, M. K., Odin, M., & Eastmond, D. A. (2007). *Postulated Carbon Tetrachloride Mode of Action : A Review Postulated Carbon Tetrachloride Mode of Action : A Review*. March 2013, 37–41.
- United State Departement of Agriculture (USDA)., (2020). *Syzygium malaccense*. <https://plants.usda.gov/core/profile?symbol=SYMA2> Diakses 9 Desember

2020

- Wullur, A., dan Schaduw, J., (2012). Identifikasi Alkaloid Dalam Daun Sirsak (*Annona muricata* L.). *Jurnal ilmiah Farmasi*. 8(3). Hlm. 53-58.
- Winarsi H. 2011. *Antioksidan Alami & Radikal Bebas Potensi dan Aplikasinya dalam Kesehatan*. Kanisius. Yogyakarta. Hlm 11-23
- Widyaningsih W, Sativa R, Primardiana I. 2015. Efek Antioksidan Ekstrak Etanol Ganggang Hijau (*Ulva Lactuca* L.) Terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) Dan Aktivitas Enzim Superoksida Dismutase (Sod) Hepar Tikus Yang Diinduksi Ccl4. *Media Farmasi*. Vol 12(2). Hlm: 169.
- Yustika RA, Aulinni'am, Sasangka P. 20 3. Kadar Malondialdehid (MDA) dan Gambaran Histologi Pada Ginjal Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Pasca Induksi Cylosporine-A. Skripsi. Universitas Brawijaya, Malang.
- Yuslianti RE. 2018. *Pengantar Radikal Bebas dan Antioksidan*. Cv. Budi Utama. Yogyakarta. Hlm 14.

