

Pengaruh Pemberian Air Kelapa Muda terhadap Kadar SGOT dan SGPT pada Tikus Galur Wistar Diabetes yang Diinduksi Aloksan

The Effect of Coconut Water to SGOT and SGPT levels on Wistar Rats Diabetes Induced by Alloxan

Kana Mardhiyyah¹, Dian Nugrahenny², Jimmy Angga P.³

¹ Laboratorium Biokimia-Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang

² Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang

³ Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang

ABSTRAK

Air kelapa muda kaya akan makronutrien dan mikronutrien yang dapat berperan sebagai antihipertensi, antidiabetes, dan memiliki peran dalam melindungi hepar. Tujuan dari penelitian adalah untuk membuktikan pengaruh air kelapa muda terhadap kadar SGOT-SGPT pada tikus yang diinduksi *alloxan*. Penelitian ini merupakan penelitian *true experimental, post test only, control group design*. Penelitian ini menggunakan tikus *Rattus norvegicus* galur Wistar masing-masing 6 ekor untuk setiap kelompoknya. Hewan coba dibagi dalam 4 kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, kelompok positif diabetes diberikan insulin, dan kelompok positif diabetes dengan pemberian perlakuan air kelapa muda 4mL selama 14 hari. Pada hasil analisis statistik, terdapat kelompok perlakuan air kelapa muda berbeda dengan kelompok K (-) ($p = 0,001$), kelompok K (+) ($p = 0,015$), kelompok insulin ($p = 0,048$) pada pemeriksaan kadar SGOT, dan juga berbeda dengan kelompok K (-) ($p = 0,006$), kelompok K (+) ($p = 0,001$) pada pemeriksaan kadar SGPT. Pada analisis statistik pemeriksaan kadar SGPT juga menunjukkan perbedaan antara kelompok K (+) dengan kelompok insulin ($p = 0,046$). Perbedaan tersebut disebabkan oleh peningkatan kadar SGOT dan SGPT kelompok air kelapa yang terlalu tinggi dibandingkan dengan kelompok lain. Kesimpulan dari penelitian ini, dosis air kelapa muda 4mL belum dapat mempengaruhi penurunan kadar SGOT SGPT.

Kata kunci : Air Kelapa Muda, Aloksan, SGOT dan SGPT

ABSTRACT

Coconut water is rich of macronutrient and micronutrient which act as antihypertention, antidiabetics, and have a role in liver protection. The objective of this research was to prove affect SGOT-SGPT level on rat induced by alloxan. This research was a true experimental research, post test only, control group design. This research used wistar strain rats (*Rattus norvegicus*) with 6 rats on each group. Experimental animals were divided into 4 groups: negative control group, positive control group, diabetic positive group which was given insulin, and diabetic positive group which was given treatment of 4 mL coconut water in 14 days. The result showed that there were difference between coconut water group and the other group (K (-) ($p = 0,001$), K (+) ($p = 0,015$), insulin ($p = 0,048$) in SGOT levels and K (-) ($p = 0,006$), K (+) ($p = 0,001$) in SGPT levels. The result also showed that there was a difference between K (+) and insulin group ($p = 0,048$) in SGPT levels. That difference was caused by SGOT and SGPT levels in coconut water group increased higher than the others. The conclusion of this study was 4mL coconut water still couldn't affect in lowering SGOT and SGPT levels.

Keywords: Coconut Water, Alloxan, SGOT and SGPT level

PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit kronik yang terjadi ketika tubuh tidak mampu menghasilkan hormon insulin yang cukup atau tubuh tetap dapat menghasilkan insulin tetapi insulin yang dihasilkan tidak mampu bekerja secara efektif. Insulin adalah hormon yang dihasilkan oleh pankreas dan memiliki peran dalam mengkonversikan gula darah menjadi energi yang diperlukan oleh otot dan jaringan lain dalam tubuh. Pada kondisi diabetes, pasien mengalami hiperglikemia, yakni: peningkatan kadar gula darah dikarenakan tubuh tidak mampu mengubah gula darah menjadi glikogen. Kondisi ini dapat merusak jaringan tubuh yang dapat mengancam jiwa dan memicu terjadinya komplikasi tertentu.¹ Diabetes Mellitus dapat diklasifikasikan menjadi 4 kategori, yaitu: Diabetes Mellitus tipe I, Diabetes Mellitus tipe II, Gestational diabetes mellitus, dan Diabetes Mellitus tipe spesifik, contohnya diabetes karena penyakit eksokrin pankreas seperti *cystic fibrosis*.²

Diabetes Mellitus tipe I adalah penyakit metabolik yang disebabkan oleh reaksi autoimun yang menyebabkan kerusakan sel β pankreas. Hal ini membuat produksi insulin menjadi lebih sedikit bahkan tidak dapat memproduksi insulin. Diabetes Mellitus tipe I ini biasanya terjadi mulai dari anak-anak hingga usia dewasa muda. Manajemen untuk penderita Diabetes Mellitus tipe 1 pada kasus *emergency* diabetes yang mengancam jiwa harus ditangani secara efektif, harus mengetahui gejala efek osmotik karena kondisi hiperglikemia, komplikasi jangka panjang harus diminimalisir, dan harus menghindari efek samping *iatrogenic*. Selain itu, manajemen yang harus dilakukan adalah pemberian insulin dari luar untuk mengatur kadar gula darah dalam tubuh.³

Hepar merupakan organ yang memiliki peranan penting dalam proses metabolisme makanan, seperti karbohidrat, lemak, dan protein.⁴ Pada kondisi diabetes dapat terjadi gangguan hati. Gangguan ini dapat diketahui melalui pemeriksaan kadar Serum *Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT) dan Serum *Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT).⁵

Air kelapa muda merupakan sesuatu yang telah lama dikenal dan mudah diperoleh masyarakat sehingga banyak masyarakat yang mengonsumsi air kelapa muda. Air kelapa muda dapat menurunkan kadar lipid di jaringan ginjal, jantung, aorta, dan hepar pada tikus yang diberi pakan kolesterol.⁶ Hal ini dapat terjadi karena air kelapa muda kaya akan makronutrien dan mikronutrien sehingga air kelapa muda dapat digunakan sebagai agen hipokolesterolemia, antihipertensi, antidiabetik, dan juga dapat berperan sebagai *hepatoprotective*. Salah satu komposisi air kelapa muda yang berpengaruh terhadap kondisi diabetes adalah *L-arginine*. *L-arginine* berperan dalam meningkatkan sekresi insulin dan mereduksi kondisi hiperglikemia. Selain *L-arginine*, dalam air kelapa muda juga terdapat kandungan asam amino yang lain, yakni *cysteine* yang berperan sebagai antioksidan.^{7,8,9} Maka dari itu, penulis ingin membuktikan pengaruh air kelapa muda terhadap kadar SGOT-SGPT pada tikus diabetes yang diinduksi *alloxan*.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Penelitian ini dirancang menggunakan metode *True Experimental, Post Test Only, Control Group Design*. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh air kelapa muda terhadap kadar SGOT-SGPT pada tikus *Rattus norvegicus* galur Wistar diabetes yang diinduksi aloksan.

Penelitian ini menggunakan randomisasi untuk pemilihan sampel. Metode yang digunakan adalah *Accidental Sampling*. *Accidental Sampling* merupakan teknik penentuan sampel berdasarkan kebetulan, yakni: siapa saja yang kebetulan bertemu dengan peneliti dan dipandang dapat menjadi sumber data, maka sampel tersebut akan digunakan di dalam penelitian.

Proses Perlakuan pada Hewan Coba

Hewan coba dilakukan aklimatisasi selama 7 hari untuk beradaptasi dengan lingkungan yang baru. Setelah itu, dilakukan seleksi sesuai kriteria inklusi. Selama aklimatisasi, hewan coba diberikan makan dan minum secara teratur. Setiap hewan coba diberikan makan sebanyak 40 gram/ekor/hari dan minum sebanyak 80mL/ekor/hari. Setiap hari, peneliti akan mengukur sisa pakan serta minum hewan coba dan juga setiap minggu akan dilakukan pengukuran berat badan. Hal ini bertujuan untuk mengetahui jumlah atau porsi makan dan minum hewan coba serta mengetahui pertambahan berat badan hewan coba sehingga dapat dijadikan patokan maupun pembandingan saat diberikan perlakuan.

Setelah aklimatisasi selama 7 hari, tikus dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok kontrol (-): tikus tidak diinduksi aloksan, tanpa perlakuan insulin ataupun air kelapa muda, diberi makan makanan tikus normal, dan air minum tikus normal., kelompok kontrol (+): tikus diinduksi aloksan agar menjadi diabetes, tanpa perlakuan insulin ataupun air kelapa muda, diberi makan makanan tikus normal, dan air minum tikus normal, kelompok insulin: tikus diinduksi aloksan, diberikan diet dan air minum normal serta diberikan insulin, kelompok air kelapa muda: tikus diinduksi aloksan, diberikan diet dan minum normal,

serta air kelapa muda 4mL/ekor/hari selama 14 hari dengan cara disonde.

Perlakuan terhadap tiap kelompok dilakukan selama 14 hari. Pada hari ke 15, semua hewan coba dibedah di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Sebelum dibedah, hewan coba *dieuthanasia* menggunakan ketamin. Ketamin diinjeksikan secara intramuskular di paha tikus dengan dosis 0,2mL/tikus. Setelah itu, hewan coba dibedah dan diambil darahnya dari jantung dengan spuit 10cc. Sampel darah yang berada di spuit 10cc tersebut dimasukkan ke dalam *vacutainer* berwarna ungu dengan EDTA dan diberi label.

Pengukuran Kadar SGOT dan SGPT

Sampel dikirim ke Laboratorium Patologi Klinik Universitas Brawijaya untuk mengukur kadar SGOT dan SGPT setiap sampel.

Analisis Data

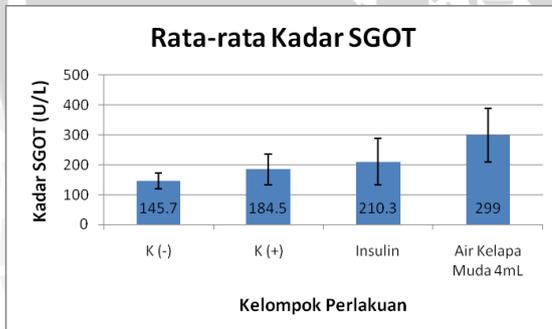
Pengolahan data dilakukan dengan menggunakan aplikasi SPSS versi 17. Data penelitian yang telah diperoleh akan dilakukan uji normalitas dan uji homogenitasnya. Jika data berdistribusi normal dan variasi homogen, maka akan digunakan uji parametrik *One Way ANOVA* dan uji *Post Hoc Test* dengan metode LSD untuk mengetahui perbedaan antar kelompok perlakuan. Jika data berdistribusi abnormal dan variasi tidak homogen, maka selanjutnya akan dilakukan uji nonparametrik Kruskal-Wallis dan uji Mann-Whitney jika didapatkan perbedaan bermakna ($p < 0,05$). Nilai p dikatakan signifikan jika nilai $p < 0,05$ memiliki arti tingkat kepercayaan yang digunakan pengujian adalah 95% dimana tingkat kesalahan yang mungkin terjadi adalah 5%

HASIL

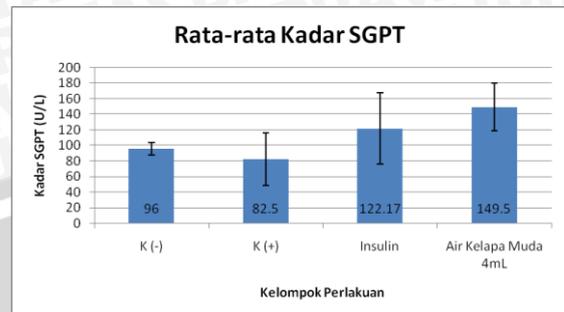
Hasil dari penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh air kelapa terhadap kadar SGOT dan SGPT tikus galur Wistar Diabetes yang diinduksi aloksan.

Kelompok	Rata - Rata Kadar	
	SGOT	SGPT
Kontrol (-)	145,7 ± 25,94	96 ± 8,17
Kontrol (+)	184,5 ± 50,87	82,5 ± 33,48
Insulin	210,3 ± 76,77	122,17 ± 45,65
Air Kelapa Muda 4mL/ekor selama 14 hari	299 ± 90,58	149,5 ± 30,75

Tabel 1. Rata-rata dan Standar Deviasi Kadar SGOT dan SGPT Serum Darah Tikus



Gambar 1. Rata-rata dan Standar Deviasi Kadar SGOT Serum Darah Tikus



Gambar 2. Rata-rata dan Standar Deviasi Kadar SGPT Serum Darah Tikus

Nilai signifikansi kadar SGOT dari uji *One-Way ANNOVA* adalah 0,007. Nilai signifikansi kadar SGPT dan dari uji *One-Way ANNOVA* adalah 0,006. Hasil uji *Post Hoc Test* untuk kadar SGOT menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara kelompok air kelapa muda dengan kelompok K (-), K (+), dan insulin. Sementara itu, hasil uji *Post Hoc Test* untuk kadar SGPT menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok air kelapa muda dengan kelompok K (-) dan K(+), serta antara kelompok K (+) dengan kelompok insulin. Perbedaan tersebut disebabkan oleh peningkatan kadar SGOT dan SGPT kelompok air kelapa yang terlalu tinggi dibandingkan dengan kelompok lain.

DISKUSI

Aloksan merupakan sebuah β sitotoksin yang biasanya digunakan untuk menginduksi kondisi diabetes dalam suatu penelitian. Kondisi diabetes yang diinduksi oleh aloksan tersebut dapat menimbulkan gejala tertentu, seperti: penurunan berat badan, hiperglikemia, polidipsi, poliuri, dan ketonuria. Aloksan yang diinjeksikan pada tikus sebagai hewan coba dapat menimbulkan kondisi hiperglikemia. Kondisi hiperglikemia tersebut dapat memicu terbentuknya stres oksidatif yang selanjutnya akan membentuk lipid peroksidasi. Hal ini

dapat menyebabkan kerusakan pada bagian organ tubuh, salah satunya adalah hepar. Kerusakan hepar ini dapat diketahui dengan melakukan pemeriksaan enzim yang terdapat di hepar, yakni SGOT dan SGPT.^{7,8} Dalam kondisi diabetes, peningkatan kadar SGOT tidak terlalu spesifik dibandingkan dengan kadar SGPT sehingga dalam kondisi diabetes lebih sering menggunakan kadar SGPT.¹⁰

Rata-rata hasil pengukuran kadar SGOT dan SGPT pada kelompok K (-) adalah $145,7 \pm 25,94$ IU/L dan $96 \pm 8,17$ IU/L. Kadar normal SGOT dan SGPT adalah $45,7 - 80,8$ IU/L dan $17,5 - 30,2$ IU/L. Melalui literatur tersebut hasil penelitian ini menunjukkan peningkatan kadar SGOT dan SGPT pada kelompok (-). Hal ini diduga disebabkan oleh adanya faktor stressor yang memicu terjadinya peningkatan kadar SGOT dan SGPT. Stressor tersebut terdiri dari dua kategori, yakni: fisiologi maupun psikologis. Keduanya dimungkinkan mampu meningkatkan sekresi kortisol. Sekresi kortisol tersebut dapat mengakibatkan perubahan metabolisme tubuh. Jika hal tersebut terjadi terus-menerus, maka dapat berdampak pada organ hepar. Dampak sekresi kortisol terhadap organ hepar adalah peningkatan proses glukoneogenesis 6-10 kali lipat dalam tubuh. Hal ini dapat meningkatkan proses metabolisme dalam hepar. Proses tersebut tentunya dapat meningkatkan terbentuknya ROS di dalam tubuh sehingga membuat kadar SGOT dan SGPT hewan coba menjadi meningkat.^{11,12,13}

Pada kelompok K (+), kadar SGOT lebih tinggi dibandingkan dengan K (-). Hal ini sesuai dengan yang diharapkan peneliti. Alokasi akan menyebabkan kondisi hiperglikemia. Kondisi tersebut akan memicu terjadinya stres oksidatif. Stres oksidatif tersebut dapat memicu terbentuknya lipid peroksidasi. Hal tersebut dapat

menyebabkan kerusakan membran sel dengan perubahan morfologi dan biokimia yang diikuti gangguan fungsi sel dan diakhiri kematian hepatosit. Tingkat stres oksidatif yang tinggi akan menimbulkan kondisi patologis pada tubuh yang dapat tampak pada organ hepar dimana terjadi apoptosis hepatosit. Untuk mengetahui tingkat kerusakan hepatosit, peneliti mengukur kadar SGOT. Namun, untuk mendeteksi kerusakan hepar, pemeriksaan kadar SGOT memerlukan pemeriksaan enzim lain seperti SGPT dan GGT dikarenakan SGOT kurang spesifik untuk mendeteksi kerusakan hepar.^{14,15,16}

Berbeda dengan kadar SGOT pada kelompok K (+) yang meningkat, kelompok K (+) pada pengukuran kadar SGPT mengalami penurunan dibandingkan dengan kelompok K (-). Hal ini mungkin disebabkan oleh induksi alokasi yang akhirnya membentuk *reactive oxygen species* (ROS). Penumpukan ROS dalam tubuh dapat terjadi pada hepar. Akibatnya, ROS yang semakin meningkat tersebut memicu hepar untuk membentuk suatu pertahanan yakni dengan menginduksi antioksidan. Pembentukan antioksidan tersebut memicu hepar melakukan apoptosis. Apoptosis yang meningkat akan memicu terjadinya regenerasi sel hepatosit melalui proses proliferasi. Kondisi ini dinamakan *apoptosis-induced-proliferation*. Hal ini tampak pada tikus yang mengalami proliferasi sel hepatosit.^{14,17}

Pada kelompok insulin diharapkan menunjukkan hasil penurunan kadar SGOT-SGPT, tetapi hasil penelitian menunjukkan terjadi peningkatan pada kedua kelompok tersebut. Faktor yang diduga dapat berpengaruh pada hasil penelitian pada kelompok ini adalah terjadinya *rebound* hiperglikemia. Kondisi *rebound* hiperglikemia terdiri dari dua kelompok, yaitu: *Dawn*

Phenomenon dan *Somogyi Effect*. Berdasarkan prevalensinya terhadap penderita diabetes tipe 1, *Dawn Phenomenon* memiliki angka kejadian sebesar 27,4% sedangkan *Somogyi Effect* angka kejadiannya adalah sebesar 18%. Berdasarkan data tersebut, dapat dikatakan bahwa *Dawn Phenomenon* memiliki pengaruh terhadap peningkatan kadar SGOT-SGPT dari kelompok perlakuan insulin dan air kelapa 4 mL. *Dawn Phenomenon* merupakan kondisi dimana kadar glukosa plasma meningkat di pagi hari disebabkan karena terjadi gangguan sekresi insulin dan sekresi *Growth Hormone* pada malam hari. Hal ini disebabkan karena terjadi penurunan kebutuhan insulin pada tengah malam dan pukul 3 dini hari tetapi kebutuhan insulin tersebut meningkat pada pukul 5 dan pukul 8 pagi. Kejadian tersebut membuat terjadi penurunan kemampuan tubuh untuk menekan sekresi *Growth Hormone*, kortisol, dan katekolamin serta memicu terjadinya kondisi hiperglikemia.^{12,18}

Faktor yang mungkin berpengaruh terhadap hasil kadar SGOT dan SGPT pada kelompok air kelapa muda 4mL adalah dosis air kelapa muda. Dosis air kelapa muda dapat mempengaruhi kadar SGOT dan SGPT pada hewan coba. Dalam suatu penelitian, peneliti tersebut menggunakan 3 dosis berbeda, yakni: 10mL, 20mL, dan 30mL. Dari penelitian tersebut diperoleh hasil penurunan kadar SGOT dan SGPT. Penelitian tersebut menyebutkan bahwa penurunan kadar SGOT dan SGPT terkait dengan dosis yang diberikan.¹⁹

Keterbatasan penelitian ini adalah peningkatan kadar SGOT dan SGPT yang terjadi dipengaruhi oleh beberapa faktor lain, di antaranya: dosis dan lama perlakuan air kelapa dan insulin, respon fisiologis tubuh hewan coba terhadap perlakuan, dan kriteria

waktu kondisi Diabetes Mellitus yang dapat meningkatkan kadar SGOT dan SGPT.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, hipotesis belum terbukti karena pemberian air kelapa muda 4mL/hari selama 14 hari belum dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT tikus galur Wistar diabetes yang diinduksi aloksan.

SARAN

Pada penelitian selanjutnya sebaiknya dilakukan pengukuran kadar awal SGOT-SGPT hewan coba sebelum dilakukan perlakuan agar dapat mengeksklusi hewan coba yang dari awal telah memiliki kadar SGOT-SGPT yang tinggi dan dosis air kelapa muda yang digunakan lebih bervariasi. Selain itu, perlu dilakukan pengukuran kadar enzim hepar lain seperti *Alkaline Phosphatase* (ALP), *Gamma Glutamyl Transpeptidase* (GGT), dan histopatologi hepar untuk mengetahui tingkat kerusakan hepar, serta memperhatikan durasi Diabetes Mellitus pada hewan coba sehingga diperoleh data terkait peningkatan kadar SGOT dan SGPT.

DAFTAR PUSTAKA

1. International Diabetes Federation. 2013. IDF Diabetes Atlas Edisi VI. www.idf.org/diabetesatlas.
2. American Diabetes Association. Standard of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, 2015, 38 (1): 7-14.
3. Holt, R.I.G., and Hanley, N.A. 2012. *Essential Endocrinology Diabetes*, 6th Ed., Wiley-Blackwell, UK.
4. Guyton, A.C., and Hall, J.E. 2009. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 11. Diterjemahkan oleh:

- Brahm U.P., Husny M., Nella Y. Jakarta: EGC.
- Hasan, I., 2006. Perlemakan Hati Non Alkoholik. Dalam: Sudoyo, Aru W., et al., ed. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Jilid I, Edisi IV. Jakarta: Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kokteran Universitas Indonesia, 462-465.
 - Shandya, V.G., and Rajamohan, T. 2006. Beneficial Effects of Coconut Water Feeding on Lipid Metabolism in Cholesterol-Fed Rats. (Abstract). *Journal of Medicinal Food*, 9(3):400-407.
 - Preetha, P.P., Devi, V.G., and Rajamohan, T. Hypoglycemic and Antioxidant Potential of Coconut Water in experimental Diabetes. *Food and Fuction*, 2012, 3: 753-757.
 - Preetha, P.P., Devi, V.G., and Rajamohan, T. Comparative Effect of Mature Coconut Water (Cocos Nucifera) and Glibenclamide on Some Biochemical Parameters in Alloxan Induced Diabetic Rat. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 2013, 23 (3): 481-487.
 - Pinto, I. F.D., Silva, R. P., Filho, A.D.B.C., Dantas, L.S., Bispo, V.S., Matos, I.A., et. al. Study of Antiglycation, Hypoglycemic, and Nephroprotective Activities of the Green Dwarf Variety Coconut Water (Cocos nucifera L.) in Alloxan-Induced Diabetic Rats. *Journal of Medicinal Food*, 2015 0(0), 1-8.
 - Saligram, S., William, E.J., and Masding, M.G. Raised Liver Enzymes in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes are Associated With Weight and Lipids, but not Glycaemic Control. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2012, 16(6), 1012-1014.
 - Sari, H.K., Budirahardjo, R., dan Sulistyani, E. Kadar Serum Glutamat Piruvat Transaminase (SGPT) pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Jantan yang Dipapar Stresor Rasa Sakit berupa Electrical Foot Shock selama 28 Hari. *Jurnal Pustaka Kesehatan*, 2015, 3(2), 205-211.
 - Rybicka, M., Krysiak, R., and Okopien, B. The Dawn Phenomenon and The Somogyi Effect—Two Phenomena of Morning Hyperglycaemia. *Polish Journal of Endocrinology*, 2011, 62 (3): 276-283.
 - Hidayat, A. 2011. *Pengaruh Vitamin E terhadap Kadar SGOT dan SGPT Serum Darah Tikus Putih (Rattus norvegicus) Jantan Galur Wistar Yang Dipapar Timbal Per-Oral*. Skripsi. Tidak diterbitkan, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang, Semarang.
 - Cichoż, L.H., and Michalak, A. Oxidative Stress as A Crucial Factor in Liver Disease. *World Journal Gastroenterology*, 2014, 20(25): 8082-8091.
 - Husen, I.R., dan Sastramihardja, H.S. 2009. *Efek Hepatoprotektif Rosella (Hibiscus sabdariffa L.) pada Tikus Model Hepatitis*. Mkb, 44(2), 83–89.
 - Schiff, E.R, Maddrey, W.C., and Sorrell, M.F. 2011. *Disease of The Liver*, 11th Ed., Wiley-Blackwell, UK.
 - Ryo, H.D., and Bergmann, A. 2012. The role of Apoptosis Induced Proliferation for Regeneration and

Cancer.

<http://cshperspectives.cshlp.org/>

18. Tanto, C. 2014. *Kapita Selekta Kedokteran*. Edisi 4. Jakarta: Media Aesculapius.
19. Offor, C.E., Adetarami, O., Nwali, B.U., Igwenyi, I.O., and Afiukwa, C.A. Effect of *Cocos nucifera* on Liver enzymes. *Middle-East Journal of Scientific Research*, 2014, 21 (5): 844-847.

