

# NILAI MALONDIALDEHID HEPAR MENCIT YANG DIINDUKSI PARASETAMOL PADA PEMBERIAN EKSTRAK METANOL KULIT KAYU *Vitex pubescens* Vahl

Wiwit Anggraini<sup>1\*</sup>, Diah Wulandari Rousdy<sup>1</sup>, Elvi Rusmiyanto Pancaning Wardoyo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Tanjungpura

Jl. Prof. Dr. H. Hadari Nawawi, Pontianak, Kalimantan Barat

\*Email korespondensi: wiwitanggraini7@student.untan.ac.id

## Abstract

Long-term consumption or overdose of paracetamol can induce liver damage characterized by increased measure of liver malondialdehyde (MDA). The methanol extract of laban tree bark (*Vitex pubescens* Vahl) contains antioxidant compounds such as flavonoids, tannins, and saponins that have potential as hepatoprotectors. This study aims to determine the optimal dose of methanol extract of *V. pubescens* tree bark to reduce liver MDA levels of mice after being induced by toxic dose of paracetamol (TDP). This study uses a completely randomized design (CRD) and 35 male Swiss strain mice aged 2,5-3 months. The treatments given consisted of normal control (aquades); negative control (TDP 105 mg/kg weight); positive control (vitamin E 48.6 mg/kg weight) and methanol extract of *V. pubescens* tree bark (75 mg/kg weight; 150 mg/Kg weight; 300 mg/kg weight and 600 mg/kg weight). Based on the research results, mice that were given an extract dose of 600 mg/kg weight showed a liver MDA levels of  $0.68 \pm 0.24$  nmol/mL which was close to the liver MDA levels of positive control mice, which was  $0.62 \pm 0.12$  nmol/mL.

**Keywords:** liver, malondialdehyde, paracetamol, *Vitex pubescens* Vahl

## PENDAHULUAN

Parasetamol merupakan obat antipiretik dan analgetik yang bekerja langsung di sistem saraf pusat namun memiliki antiinflamasi yang lemah. Mekanisme aksi utama parasetamol adalah inhibisi enzim *cyclooxygenase* (COX) yaitu COX-3 di korteks serebri otak, lebih selektif terhadap COX-2 dan mampu menekan produksi PGE2 yaitu mediator saraf menuju hipotalamus untuk menurunkan panas dan meningkatkan ambang rasa nyeri tanpa menurunkan kesadaran (Smith *et al.*, 2011; Mattia & Coluzzi, 2009).

Parasetamol diserap dengan baik di usus halus, selang waktu  $\frac{1}{2}$  jam obat akan mencapai konsentrasi tertinggi dalam plasma dan waktu paruh plasma berlangsung 1-3 jam. Sekitar 25% parasetamol akan berikatan dengan protein plasma dan sisanya akan dimetabolisme di hepar (Wilmana & Gan, 2012). Melalui jalur glukoronidasi dan sulfatasi parasetamol akan diubah menjadi bentuk inaktif yang lebih polar sehingga lebih mudah diekskresikan lewat urine. Sedangkan 5% sisanya akan dimetabolisme melalui jalur oksidasi oleh enzim *Cytochrome P450* (CYP450) dan menghasilkan radikal bebas *N-asetil-1,4-benzoquinone imine* (NAPQI) (Katzung *et al.*, 2014). Menurut Bunchorntavakul & Reddy (2013), radikal NAPQI memiliki elektronegativitas yang tinggi sehingga mudah diserang oleh nukleofil di hepar, yaitu antioksidan *glutathione* (GSH). Gugus *thiol* (-SH) pada GSH

akan berikatan kovalen dengan NAPQI membentuk konjugasi radikal-sistein-glisin yang selanjutnya mengalami metabolisme lebih lanjut menjadi asam merkapturat yang akan dieliminasi melalui ginjal.

Pada kasus toksisitas parasetamol, antioksidan GSH dapat mengalami deplesi sehingga tubuh rentan terhadap stres oksidatif. Target utama radikal NAPQI selanjutnya adalah molekul-molekul besar seperti protein, lipid maupun asam nukleat pada hepatosit. Radikal NAPQI akan mengoksidasi lipid membran hepatosit dan menyebabkan rantai-rantai asam lemak terputus yang disertai terbentuknya senyawa malondialdehid (MDA). Senyawa MDA dapat dijadikan sebagai biomarker laju kerusakan oksidatif (Bunchorntavakul & Reddy, 2013).

Kerusakan oksidatif akibat overdosis parasetamol dapat dicegah dengan memberikan antioksidan eksogen. Penggunaan antioksidan eksogen sintesis dibatasi pemerintah karena memiliki efek samping yang bersifat karsinogenik (Sayuti & Yenrina, 2015). Oleh karena itu, antioksidan eksogen alami menjadi alternatif yang sangat dibutuhkan.

Tumbuhan laban (*Vitex pubescens* Vahl) diketahui berkhasiat sebagai obat. Uji antioksidan ekstrak metanol kulit kayu *V. pubescens* menunjukkan hasil positif terhadap senyawa fenolik khususnya golongan flavonoid, tanin, dan saponin. Nilai IC<sub>50</sub>

dari uji *1,1-Difenil-2-Pikrihidrazil* ekstrak metanol kulit kayu *V. pubescens* adalah 19,83 µg/mL atau dikategorikan sebagai antioksidan sangat kuat (Hermansyah *et al.*, 2015; Jun *et al.*, 2003). Masyarakat Dayak Pangkoda Kalimantan Barat dan Masyarakat Dayak Tunjung Kalimantan Timur memanfaatkan daun dan kulit kayu *V. pubescens* sebagai minuman teh yang dipercaya dapat menyembuhkan diare, disentri dan malaria (Adelina *et al.*, 2014; Rinaldi *et al.*, 2016).

Penelitian mengenai pemanfaatan ekstrak metanol kulit kayu *V. pubescens* sebagai hepatoprotektor belum pernah dilakukan. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh pemberian ekstrak metanol kulit kayu *V. pubescens* dan dosis optimal yang dapat memperbaiki kadar MDA hepar mencit yang diinduksi parasetamol. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai kandungan antioksidan dan potensi kulit kayu *V. pubescens* sebagai herbal yang berkhasiat hepatoprotektif.

## METODE PENELITIAN

### Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Februari-September 2020. Pembuatan simplisia dan ekstraksi sampel dilakukan di *Workshop Wood* dan di Laboratorium Teknologi Kayu Fakultas Pertanian. Pemberian sediaan uji dilakukan di Laboratorium Zoologi. Pengukuran kadar MDA hepar dilakukan di Laboratorium Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Tanjungpura.

### Alat dan Bahan

Peralatan yang digunakan untuk aklimasi mencit, perlakuan sampai pembedahan organ hepar diantaranya kandang hewan uji, sonde lambung, spuit 1 cc, dan alat bedah. Pembuatan suspensi sediaan uji dan sampel uji homogenat hati menggunakan alat *centrifuge* merk *Hettich EBA III, vortex, hot plate*, timbangan digital, peralatan gelas laboratorium, tabung reaksi, mikropipet berbagai ukuran, *microtube, blue* dan *yellow tip*, kuvet, mortar dan alu. Alat untuk mengukur absorbansi kadar MDA hepar adalah spektrofotometer UV-Vis merk *Genesys*.

Bahan untuk membuat suspensi sediaan uji diantaranya parasetamol 500 mg, vitamin E dalam bentuk *dl- $\alpha$ -tocopherylacetat* merk Santa E 400 mg, ekstrak metanol kulit kayu *V. pubescens*, *carboxy methyl cellulose* (CMC-Na) 0,5%, dan

akuades. Kulit kayu *V. pubescens* diekstraksi menggunakan metanol teknis. Bahan pendukung lain untuk mengukur absorbansi kadar MDA hepar diantaranya etanol *absolute*, larutan *1,1,3,3-tetramethoxypropane* (TMP) 6M, larutan *Posphate Buffered Saline* (PBS), *Thiobarbituric Acid* (TBA) MERCK, *Trichloroacetate* (TCA) MERCK, HCl 0,25N, kloroform, dan larutan NaCl 0,9%.

Sampel kulit kayu *V. pubescens* diperoleh dari kebun warga di Kecamatan Pontianak Selatan, Kalimantan Barat. Hewan uji yang digunakan yaitu mencit (*Mus musculus* L.) jantan galur Swiss berusia 10-12 minggu dengan bobot tubuh 25-30 g. Mencit diperoleh dari peternakan mencit yang berlokasi di Kota Pontianak, Kalimantan Barat. Mencit diaklimasi selama tujuh hari di Laboratorium Zoologi dan diberi pakan standar dan minum secara *ad libitum* (Garber *et al.*, 2011).

### Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang terdiri atas tujuh perlakuan dan lima ulangan yaitu kontrol normal (K1), kontrol negatif (K2), kontrol positif (K3) dan empat perlakuan ekstrak (L) dengan rincian sebagai berikut:

1. K1: mencit diberi akuades pada hari ke-1 sampai 14.
2. K2: mencit diinduksi parasetamol dosis toksik (PDT) 105 mg/kg BB pada hari ke-1 sampai 14 (Muruges *et al.*, 2005).
3. K3: mencit diinduksi PDT 105 mg/kg BB pada hari ke-1 sampai 7, kemudian diberi vitamin E dosis 46,8 mg/kg BB pada hari ke-8 sampai 14 (Jusup, 2014).
4. L1: mencit diinduksi PDT 105 mg/kg BB pada hari ke-1 sampai 7, kemudian diberi ekstrak metanol kulit kayu *V. pubescens* dosis 75 mg/kg BB pada hari ke-8 sampai 14.
5. L2: mencit diinduksi PDT 105 mg/kg BB pada hari ke-1 sampai 7, kemudian diberi ekstrak metanol kulit kayu *V. pubescens* dosis 150 mg/Kg BB pada hari ke-8 sampai 14.
6. L3: mencit diinduksi PDT 105 mg/kg BB pada hari ke-1 sampai 7, kemudian diberi ekstrak metanol kulit kayu *V. pubescens* dosis 300 mg/Kg BB pada hari ke-8 sampai 14.
7. L4: mencit diinduksi PDT 105 mg/kg BB pada hari ke-1 sampai 7, kemudian diberi ekstrak metanol kulit kayu *V. pubescens* dosis 600 mg/Kg BB pada hari ke-8 sampai 14.

## Prosedur Kerja

### Ekstraksi Kulit Kayu *V. pubescens*

Sampel kulit kayu *V. pubescens* dicuci dengan air bersih dan dipotong kecil-kecil, lalu dikeringanginkan. Sampel dihaluskan dengan mesin sampai menjadi simplisia. Sebanyak 0,5 kg simplisia dimaserasi dalam 1,25 L metanol teknis selama tiga hari pada suhu kamar. Setiap 1×24 jam dilakukan penyaringan sehingga diperoleh maserat dan ampas. Maserat kemudian dipekatkan menggunakan *rotatory evaporator* pada suhu 30-40 °C.

### Pembuatan Suspensi Parasetamol

Parasetamol digerus sampai halus dan ditimbang sesuai takaran dosis toksik per/BB hewan uji. Parasetamol disuspensikan dalam 1 mL CMC-Na 0,5% per/dosis untuk satu kali induksi. Suspensi diberikan kepada mencit secara oral menggunakan sonde lambung.

### Pembuatan Suspensi Vitamin E

Vitamin E digerus sampai halus dan ditimbang sesuai takaran dosis per/BB hewan uji. Vitamin E disuspensikan dalam 1 mL CMC-Na 0,5% per/dosis untuk satu kali induksi. Suspensi diberikan kepada mencit secara oral menggunakan sonde lambung.

### Pembuatan Suspensi Ekstrak Metanol Kulit Kayu *V. pubescens*

Ekstrak metanol kulit kayu *V. pubescens* yang kental ditimbang sesuai takaran dosis per/BB hewan uji. Ekstrak disuspensikan dalam 1 mL CMC-Na 0,5% per/dosis untuk satu kali induksi. Suspensi diberikan kepada mencit secara oral menggunakan sonde lambung.

### Pengukuran Kadar Malondialdehid (MDA) Hepar dengan Metode TBARS-assay

Sebanyak 1,25 g hepar digerus sampai halus dalam 5 mL larutan PBS dan dimasukkan ke

dalam *microtube*, selanjutnya disentrifugasi pada kecepatan 3000 rpm selama 15 menit sampai terbentuk supernatan jernih (homogenat) (Singh *et al.*, 2002). Supernatan dipipet sebanyak 1 mL ke dalam tabung reaksi, ditambahkan 1 mL larutan TCA 20% dan 1 mL larutan TBA 0,67% kemudian dihomogenkan menggunakan *vortex*. Campuran diinkubasi pada suhu 80-95 °C selama 45 menit dan didinginkan pada suhu ruang. Selanjutnya supernatan disentrifugasi kembali pada kecepatan 3000 rpm selama 15 menit. Kadar MDA hepar diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada  $\lambda$  532 nm. Hasil pengukuran absorbansi MDA hepar dihitung untuk mengetahui hubungan antara konsentrasi MDA (nmol/mL) dan absorbansi larutan standar yang akan disajikan dalam bentuk kurva standar dengan persamaan garis lurus (Yagi, 1994).

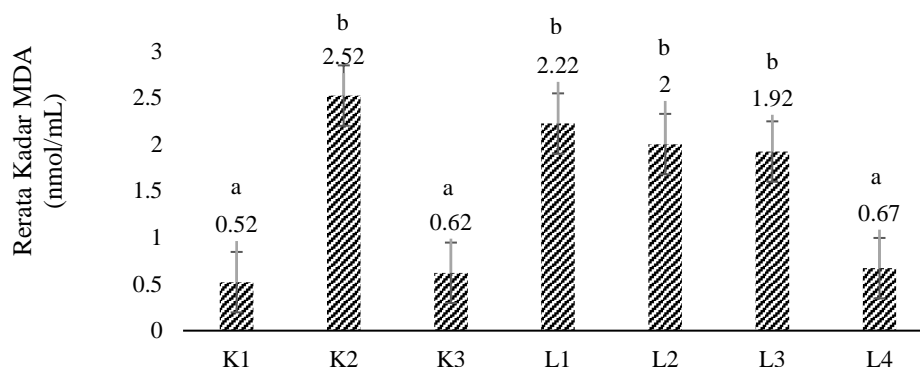
### Analisis Data

Hasil pengukuran kadar MDA hepar dianalisis dengan ANAVA satu jalur menggunakan *software* SPSS 25.0 dan variasi pada tiap perlakuan dilanjutkan dengan uji *Duncan's Multiple Range Test* dengan taraf kepercayaan 95%. Data disajikan dalam bentuk rerata  $\pm$  standar deviasi.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Hasil

Induksi oral parasetamol dosis toksik (PDT) 105 mg/kg BB selama tujuh hari pada mencit menyebabkan kerusakan hepar yang ditandai dengan meningkatnya kadar MDA hepar. Pemberian ekstrak metanol kulit kayu *V. pubescens* berbagai tingkatan dosis memperlihatkan kadar MDA hepar yang bervariasi. Hasil pengukuran rerata kadar MDA hepar setiap perlakuan dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Grafik rerata kadar MDA hepar setiap perlakuan: kontrol normal (K1), kontrol negatif (K2), kontrol positif (K3), dan perlakuan ekstrak dosis 75 mg/kg BB (L1), 150 mg/kg BB (L2), 300 mg/kg BB (L3), dan 600 mg/kg BB (L4). *Superscript* yang berbeda pada grafik yang sama menunjukkan beda nyata ( $p < 0,05$ )

## Pembahasan

Data statistik memperlihatkan rerata kadar MDA hepar mencit paling tinggi ditemukan pada mencit kontrol negatif yaitu sebesar  $2,52 \pm 0,81$  nmol/mL. Induksi oral PDT 105 mg/kg BB menyebabkan akumulasi radikal bebas NAPQI yang disertai deplesi antioksidan GSH. Radikal NAPQI memiliki elektronegatifitas yang tinggi sehingga mampu mengoksidasi lipid membran hepatosit dan menyebabkan terlepasnya rantai asam lemak yang disertai terbentuknya produk sampingan berupa senyawa malondialdehid (MDA).

Rerata kadar MDA hepar paling rendah ditemukan pada mencit kontrol normal yaitu sebesar  $0,52 \pm 0,18$  nmol/mL. Akuades yang diberikan pada mencit kontrol normal merupakan cairan yang telah disuling dan bebas dari mineral maupun partikulat yang bersifat racun bagi sel. Dugaan adanya kadar MDA hepar pada mencit kontrol normal dipengaruhi stres dari lingkungan maupun yang berasal dari efek induksi oral menggunakan sonde lambung. Menurut Balcombe *et al.* (2004) dan Guyton & Hall (2008), proses *handling* dan penyondean yang berulang dapat menyebabkan stres fisik. Stimulus tersebut akan mengaktifasi amigdala yaitu bagian otak yang merespon ancaman dan rasa takut untuk meningkatkan kewaspadaan hewan. Selanjutnya amigdala meneruskan persepsi stres menuju hipotalamus untuk memulai mekanisme “*fight or flight*” melalui sumbu *Hipotalamus-Pituitary-Adrenal* (HPA-axis). Hipotalamus mengeluarkan *Corticotropin Releasing Hormone* (CRH) yang akan menstimulasi hipofisis anterior untuk mengeluarkan *Adreno-Corticotropin Hormone* (ACTH). Hormon ACTH akan mengaktifasi korteks adrenal khususnya pada *zona fasciculata* untuk memproduksi hormon kortisol yang berfungsi meningkatkan metabolisme untuk mempertahankan kondisi fisiologis tubuh yang normal (Wardhana, 2011). Hormon kortisol dengan bantuan *Head Shock Protein* (HSP) akan berdifusi ke dalam sel dan berikatan dengan reseptor glukokortikoid (GR) menuju inti sel. Selanjutnya kompleks kortisol-GR akan berikatan dengan DNA spesifik yaitu *Glucocorticoid Response Element* (GREs) untuk mentranskripsi dan mentranslasi protein tertentu yang dapat menghambat transduksi sinyal dari insulin menuju protein pengangkut (*transporter*) glukosa, yaitu GLUT-4 (protein ini paling banyak ditemukan dalam

sitoplasma sel otot rangka dan sel adiposa). Protein GLUT-4 akan gagal bertranslokasi menuju membran sel sehingga penyerapan glukosa oleh jaringan tubuh terhambat dan menyebabkan kadar glukosa darah meningkat (hiperglikemia). Hasil translasi protein oleh GREs dapat pula menstimulasi respirasi sel melalui jalur glukoneogenesis yaitu sintesis glukosa dari bahan bukan karbohidrat seperti asam piruvat dan asam amino glukogenik untuk memenuhi kebutuhan energi. Energi tersebut akan digunakan untuk meningkatkan kontraksi otot rangka dalam menjaga keseimbangan tubuh pada saat hewan melawan atau melarikan diri (Herold *et al.*, 2005). Selama proses respirasi sel berlangsung terdapat kemungkinan terjadi kebocoran elektron sebesar 1-3%. Elektron tersebut akan berikatan dengan oksigen bebas menjadi anion superoksida ( $O_2^-$ ) yang kemudian mengalami dismutasi oleh radikal bebas menjadi hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ) yaitu *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang bersifat labil. Hidrogen peroksida dapat berubah menjadi radikal peroksil yang mampu mengoksidasi lipid membran hepatosit sehingga menghasilkan MDA (Jereme *et al.*, 2015).

Rerata kadar MDA hepar mencit kontrol positif yang diinduksi parasetamol dosis toksik kemudian diberi vitamin E adalah sebesar  $0,62 \pm 0,12$  nmol/mL. Vitamin E ( $\alpha$ -tokoferol) memiliki aktivitas antioksidan yang dapat memutus reaksi berantai radikal bebas dengan cara mendonorkan atom H pada molekul ROS yang dihasilkan selama proses metabolisme normal tubuh. Gugus OH pada cincin kromanol  $\alpha$ -tokoferol dapat pula berikatan dengan radikal NAPQI menjadi kompleks  $\alpha$ -tokoferoksi-radikal yang stabil (Landes, 2005). Hal ini akan menurunkan laju peroksidasi asam lemak pada membran hepatosit.

Pemberian ekstrak metanol kulit kayu *V. pubescens* pada berbagai tingkatan dosis memperlihatkan kadar MDA hepar yang bervariasi. Mencit perlakuan ekstrak dosis 75 mg/kg BB, 150 mg/kg BB, 300 mg/kg BB, dan 600 mg/kg BB memiliki rerata kadar MDA hepar berturut-turut sebesar  $2,22 \pm 1,01$  nmol/mL,  $2,00 \pm 0,68$  nmol/mL,  $1,92 \pm 0,52$  nmol/mL, dan  $0,67 \pm 0,24$  nmol/mL. Angka tersebut berbanding terbalik dengan konsentrasi dosis ekstrak yang diberikan. Semakin besar dosis yang diberikan semakin rendah rerata kadar MDA yang diperoleh (Gambar 1). Ekstrak metanol kulit kayu *V.*

*pubescens* diketahui mengandung senyawa antioksidan flavonoid, tanin, dan saponin. Flavonoid, saponin, dan tanin diketahui memiliki kemampuan sebagai antioksidan. Flavonoid memiliki kemampuan mendonorkan hidrogen untuk memutus rantai peroksid, mampu meredam oksigen singlet, dan mampu menghambat pembentukan radikal hidroksil dari hidrogen peroksida dengan cara mengkelat logam fero ( $Fe^{2+}$ ) pada reaksi fenton di dalam tubuh. Reaksi fenton adalah reaksi pemutusan ikatan kimia suatu senyawa oleh katalis ion logam yang menghasilkan dua molekul radikal bebas. Tanin mampu mengkelat logam, sedangkan saponin mampu meredam superoksida melalui pembentukan hidroperoksid sebagai senyawa perantara. Flavonoid berperan besar dalam mereduksi radikal NAPQI disebabkan gugus hidroksinya memiliki reaktivitas yang tinggi sebagai donor hidrogen, sehingga terbentuk kompleks flavonoid-radikal NAPQI yang stabil. Selain itu flavonoid bersama tanin dan saponin mampu memperbaiki kadar MDA hepar karena peran antioksidannya menjadi lebih kompleks dalam mereduksi radikal bebas (Simanjuntak, 2012; Trembl *et al.*, 2013; Ahmad *et al.*, 2012).

Berdasarkan hasil penelitian, ekstrak metanol kulit kayu *V. pubescens* terbukti mampu menurunkan laju peroksidasi lipid membran hepatosit mencit yang diinduksi parasetamol dosis toksik. Dosis optimal ekstrak metanol kulit kayu *V. pubescens* yang memperlihatkan kadar MDA hepar paling rendah adalah 600 mg/kg BB dengan rerata sebesar  $0,67 \pm 0,24$  nmol/mL. Angka tersebut tidak berbeda nyata dengan kelompok kontrol normal dan kontrol positif ( $p > 0,05$ ).

## DAFTAR PUSTAKA

- Adelina, K, Wardenaar, E & Sisillia, L, 2014, 'Kajian Etnobotani dan Fisiko Kimia Kulit Kayu Laban (*Vitex Pubescens* Vahl) di Desa Lape Kecamatan Kapuas Kabupaten Sanggau Kalimantan Barat', *Jurnal Hutan Lestari*, vol. 2, no. 1, hal. 92
- Balcombe, JP, Barnard, ND & Sandusky C, 2004, *Laboratory Routines Cause Animal Stress*. American Association for Laboratory Animal Science, vol. 43, no. 6, hal. 42-51
- Bunchorntavakul, C & Reddy, KR, 2013, 'Acetaminophen-Related Hepatotoxicity', *Journal of Clinic Liver Disease*, vol. 17, pp. 587-607
- Garber, JC, Barbee, RW, Bielitzki, JT, Clayton, LA, Donovan, JC, Kohn, FF, Lipman, NS, Locke, P, Melcher, J, Quimby, FW, Turner, PV, Wood, GA & Würbel, H, 2011, *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*, The National Academies Press, Washington DC
- Guyton, AC & Hall, JE, 2008, *Textbook of Medical Physiology 11<sup>th</sup> Edition*, Saunders Elsevier, Philadelphia
- Hermansyah, A, Harlia & Zahara, TA, 2015, 'Skrining Fitokimia dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Kulit Batang Laban (*Vitex pubescens* Vahl)', *Jurnal Kimia Khatulistiwa*, vol. 4, no. 2, hal. 67-71
- Herold, KG, McPherson & Reichardt, HM, 2005, 'Glucocorticoids in T Cells Apoptosis and Function', *Journal of Cell Mollecular and Life Science*, vol. 63, pp. 60-72
- Jereme, GS, Chen, HJC, Semia, C, Lavidis, NA, 2015, 'Activation of hipotalamus-pituitary-adrenal stress axis induces cellular oxidative stress', *Frontiers Neuroscience*, vol. 8, no. 456, pp. 1-6
- Jun, M, Fu, HY, Hong, J, Wan, X, Yang, CS & Ho, T, 2003, 'Comparison of Antioxidant Activities of Isoflavones from Kudzu Root (*Pueraria lobata* Ohwi)', *Jornal of Food Science Technologist*, vol. 68, no. 6, pp. 2117-2122
- Jusup, I, 2014, Pengaruh Vitamin E dan Olahraga Terhadap Stres Oksidatif: Studi pada Mencit yang Terpapar Minyak Goreng Berulang, *Journal of Nutrition and Health*, vol. 2, no. 3
- Katzung, BG, Masters, SB & Trevor, AJ, 2014, *Basic & Clinical Pharmacology*, Edisi ke-12, McGraw Hill Medical, New York
- Landes, N, 2005, *Vitamin E Elucidations of the Mechanism of Side Chain Degradation and Gene Regulatory Functions*, Dissertation, Universität Potsdam, Postdam Rehbrücke
- Mattia, C, & Coluzzi, F, 2009, 'What anesthesiologists should know about paracetamol (acetaminophen)', *Minerva Anest*, vol. 75, no. 11, pp. 644-653
- Muruges, KS, Yeligar VC, Maiti BC, 2005, 'Hepato Protective and Antioxidant Role of *Berberis tinctoria* on Paracetamol Induces Hepatic Damage in Rats', *Iranian Journal of Pharmacology & Therapeutics*, vol. 4, no. 1, pp. 64-69

- Rinaldi, F, Ibrahim, A, Fadraersada, J & Rijai, L, 2016, 'Identifikasi Metabolit Sekunder dan Pengujian Toksisitas Ekstrak Metanol Kulit Kayu Laban (*Vitex pinnata* L.) dengan Metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT)', *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, vol. 4, no. 1, hal. 133-139
- Sayuti, K & Yenrina, R, 2015, *Antioksidan Alami dan Sintetis*, Andalas University Press, Padang
- Simanjuntak, K, 2012, '*Peran Antioksidan Flavonoid dalam Meningkatkan Kesehatan*', Bina Widya, Jakarta, vol. 23, no. 3, hal. 137
- Singh, RP, Murthy, KNC & Jayaprakasha, GK, 2002, dalam Wahdaningsih, S & Untari, EK, 2016, 'Pengaruh Pemberian Fraksi Metanol Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus polyhizus*) Terhadap Kadar Malondialdehid pada Tikus (*Rattus novergicus*) Wistar yang Mengalami Stres Oksidatif', *Journal of Pharmascience*, vol. 3, no. 1, hal. 48
- Smith, WL, Urade, Y, & Jakobsson, PJ, 2011, 'Enzymes of The Cyclooxygenase Pathways of Prostanoid Biosynthesis', *Chemistry Review*, vol. 111, no. 10, pp. 5821-5865
- Treml, J, Smejkal, K, Hosek, J & Zemlicka, M, 2013, 'Determination of Antioxidant Activity Using Oxidative Damage to Plasmid DNA-pursuit of Solvent Optimization', *Chemical Papers* 67, no. 5, pp. 484
- Wardhana, M, 2011, 'Psikoneuroimunologi di Bidang Dermatologi', *Jurnal Media Dermato-Venereologica Indonesiana*, vol. 38, no. 4, hal. 175-180
- Wilmana, PF, & Gan, S, 2012, '*Analgesik-Antipiretik, Analgesik Antiinflamasi Nonsteroid, dan Obat Gangguan Sendi Lainnya*', dalam Gan, S *et al.*, eds. '*Farmakologi dan Terapi*', Balai Penerbit FKUI, Jakarta
- Yagi, K, 1994, *Lipid peroxide in hepatic gastrointestinal, and pancreatic disease*, In: *Amstrong D, ed. Free radicals in diagnostic medicine*, Plenum Press, New York