

## **Pemanfaatan Kefir dalam Mencegah Kerusakan Hepar Akibat Toksisitas Parasetamol**

### **The Utilization of Kefir to Prevent Liver Damage Caused by Paracetamol Toxicity**

Erna Susanti\*, Windaniyah Sri Rahayu

Akafarma Putra Indonesia Malang

Jl. Barito No.5, Bunulrejo, Kec. Blimbing, Kota Malang, Jawa Timur 65123

\*Corresponding author email: abiyatur@gmail.com

#### **ABSTRAK**

Parasetamol obat yang umum digunakan untuk penghilang nyeri dan demam harus diwaspadai terkait efek samping yang ditimbulkan. Meskipun parasetamol merupakan obat yang aman tetapi jika tidak digunakan secara tepat efek samping hepatotoksik dapat terjadi. Sumber radikal bebas dapat berasal dari endogen (mitokondria, retikulum endoplasma, sel fagositosis) maupun eksogen (polusi, alkohol, merokok, logam berat, pestisida, obat seperti halotan, parasetamol dan radiasi). Obat bisa berperan sebagai sumber radikal bebas jika fungsi hepar sebagai organ pemetabolisme tidak berperan sebagaimana mestinya. Tujuan penelitian ini adalah untuk membuktikan efek kefir dalam mencegah kerusakan hepar akibat toksisitas parasetamol. Malondialdehid (MDA) digunakan sebagai *marker* terjadinya stress oksidatif dan kerusakan hepar sebagai organ pemetabolisme yang dapat ditentukan kadarnya dengan metode *Thiobarbituric Acid Reactive Substance* (TBARS). Hasil penelitian menunjukkan bahwa kefir pada dosis  $1,15 \times 10^8$  CFU/ml sebanyak 1 ml mampu menurunkan kadar MDA hepar. Kefir mengandung vitamin C dan E serta mineral yang berperan sebagai antioksidan sehingga dapat menghambat ataupun menetralkan terbentuknya radikal bebas. Sehingga dapat disimpulkan bahwa kefir mampu memperbaiki kerusakan hepar karena efek hepatotoksik parasetamol pada dosis tersebut.

**Kata kunci:** *Kefir, kerusakan hepar, parasetamol, toksisitas*

#### **ABSTRACT**

*Paracetamol, a drug commonly used to relieve pain and fever, must be aware of side effects. Even though it's safe, the hepatotoxic effect of paracetamol can occur. The free radicals are derived from both endogenous sources (mitochondria, endoplasmic reticulum, phagocytic cells) and exogenous sources (pollution, alcohol, smoke, heavy metals, pesticides, certain drugs like halothane, paracetamol, and radiation). Drugs as sources of free radicals if the liver as a drug metabolizer doesn't function well. This study aims to prove the effect of kefir in preventing liver damage caused by paracetamol toxicity. Malondialdehyde (MDA) is used as a marker of oxidative stress which can be tested by the method of thiobarbituric acid reactive substance (TBARS). The results showed that a dose of kefir  $1.15 \times 10^8$  CFU/ml in 1 ml could reduce levels of MDA hepar. Kefir contains vitamins C and E and minerals that act as antioxidants that can inhibit or neutralize the formation of free radicals. It can be concluded that kefir can repair the liver damage caused by the hepatotoxic effects of paracetamol on the dose.*

**Keywords:** *Kefir, liver damage, paracetamol, toxicity*

#### **Pendahuluan**

Swamedikasi atau dikenal dengan istilah pengobatan sendiri di masyarakat menunjukkan trend/ kecenderungan yang semakin meluas, selain disebabkan oleh akses informasi yang sangat mudah baik melalui dunia maya ataupun media informasi lainnya, juga didukung oleh tingkat pengetahuan dan kritis masyarakat. Banyak keuntungan yang dapat diambil oleh masyarakat terkait dengan pelaksanaan swamedikasi ini antara lain mengurangi biaya pengobatan karena mereka tidak perlu untuk berobat ke dokter atau praktisi kesehatan lainnya tetapi bukan berarti swamedikasi ini tanpa resiko (Ganiswara, 2005). Penggunaan obat- obat sintetik

yang tidak tepat dan ketidaktepatan masyarakat mengenali gejala yang timbul serta efek samping penggunaan obat akan berakibat biaya pengobatan yang semakin mahal. Salah satu obat sintetik yang perlu diwaspadai terkait dengan efek sampingnya adalah parasetamol yang biasa digunakan untuk penghilang nyeri dan demam. Meskipun parasetamol merupakan obat yang aman tetapi jika tidak digunakan secara tepat efek samping hepatotoksik dapat terjadi. Efek hepatotoksik terjadi jika digunakan dalam waktu yang lama dan secara terus menerus. Kewaspadaan ini harus diperhatikan karena terkait penggunaan parasetamol secara swamedikasi yang banyak dilakukan masyarakat.

Obat bisa berperan sebagai sumber radikal bebas jika fungsi hepar sebagai organ pemetabolisme obat tidak berperan sebagaimana mestinya (Meidhiyanto, et al, 2016).

Kefir adalah produk yang dihasilkan dari fermentasi susu sapi yang telah dipasteurisasi menggunakan starter berupa biji kefir (*kefir grain*) yaitu butiran-butiran putih atau krem dari kumpulan bakteri asam laktat seperti *Lactobacilli*, *Streptococcus sp* dan khamir nonpatogen seperti *Candida kefir* ataupun *Saccharomyces cerevisiae* (Martharini, 2017). Kefir mengandung vitamin C dan E yang berperan sebagai antioksidan sehingga dapat menghambat ataupun menetralkan terbentuknya radikal bebas. Selain itu, dalam kefir juga terkandung banyak mineral dan asam amino, terutama tryptophan yang berfungsi untuk memperbaiki sel-sel yang rusak (regenerasi sel) (Wijaningsih, 2008). Diharapkan terapi kefir ini dapat menghambat ataupun menetralkan terbentuknya radikal bebas akibat paparan parasetamol sehingga mencegah ataupun memperbaiki kerusakan pada sel dan jaringan hepar. Diperlukan suatu langkah untuk memperjelas aktivitas kefir sebagai penghambat maupun penetral terbentuknya radikal bebas akibat paparan parasetamol dengan menentukan kadar MDA yang menjadi indikator kerusakan organ karena efek hepatotoksik. Parameter MDA merupakan indikator spesifik kerusakan organ yang disebabkan karena radikal bebas meskipun ada parameter lain seperti ALT atau AST. MDA adalah senyawa yang sangat reaktif dan terakumulasinya MDA merupakan indikator awal mekanisme kerusakan sel dan jaringan (Salvyre et al, 2010).

### Metode Penelitian

#### Desain penelitian

Penelitian ini menggunakan metode eksperimental menggunakan hewan uji tikus putih jantan galur Balb C. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah kefir. Sedangkan variabel terikatnya adalah kadar malondialdehid dari hepar tikus putih. Pemilihan sampel penelitian dilakukan secara Rancangan Acak Lengkap (RAL). Penelitian ini telah mendapat persetujuan etik penelitian yang dikeluarkan oleh Akafarma Putra Indonesia Malang.

#### Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Pengujian Pangan Fakultas Tehnologi Hasil Pertanian Universitas Brawijaya Malang dan Laboratorium Ilmu Faal FK Universitas Brawijaya Malang. Penelitian ini dilaksanakan dalam kurun waktu pada awal penyusunan penelitian sampai berakhirnya penelitian kurang lebih selama 3 bulan.

### Prosedur Penelitian

#### Pengujian Mutu Kefir

Pengujian dilakukan dengan metode hitungan BAL (Bakteri Asam Laktat) cawan. Bakteri kefir yang diperoleh dari Laboratorium Biologi FMIPA

Universitas Brawijaya Malang dibiakkan dalam media *Man Rogessa Sharpe Agar* (MRSA) yang merupakan media selektif untuk pertumbuhan bakteri asam laktat, kemudian diinkubasi selama 1 x 24 jam. Jumlah koloni bakteri dihitung berdasarkan *Standar Plate Count* (SPC) (Martharini, D dan I. Indratiningsih, 2017).

#### Perlakuan pada hewan uji

Sebelum diberi perlakuan, mencit putih diadaptasikan selama 7 hari pada kondisi laboratorium dengan pemberian pakan 2 kali sehari, pembersihan kandang dilakukan 2 hari sekali dengan siklus pencahayaan ruang yang standar 500 lux (Parenrengi, 2019) Selanjutnya, dilakukan penimbangan bobot badan dan dibagi kedalam 5 kelompok secara RAL, yaitu (1) tikus putih dengan pemberian aquades (kelompok normal), (2) kelompok dengan induksi parasetamol dosis 300 mg/ kg BB (3) kelompok dengan terapi kefir dosis 10<sup>8</sup> CFU/ml 1 ml p.o (4) kelompok dengan terapi kefir dosis 10<sup>8</sup> CFU/ml 3 ml p.o (5) kelompok dengan terapi kefir dosis 10<sup>8</sup> CFU/ml 4 ml p.o. Dosis hepatotoksik 2,5 g/ kg BB pada manusia (Lancaster et al., 2014; Rafita et.al., 2015). Dosis perlakuan telah dikonversi berdasarkan berat badan hewan coba. Perlakuan dilaksanakan selama 21 hari Pada hari pertama dilakukan paparan parasetamol, kelompok 3,4,5 kemudian di hari kedua dilakukan terapi kefir dengan cara diberikan secara oral dengan dosis sesuai kelompok perlakuan. Sementara untuk kelompok 1 hanya diberi aquadest selama masa perlakuan. Tikus putih dimatikan dengan cara dislokasi leher dan dilakukan pembedahan setelah 21 hari perlakuan, diambil organ heparnya untuk pemeriksaan kadar MDA pada hari yang sama dengan menyimpan sampel pada botol plastik masing- masing perlakuan.

#### Pengukuran Kadar MDA Hepar

Sebanyak 10 mg jaringan hati basah dihancurkan kemudian dihomogenasi dengan homogenizer. Tambahkan dengan 1 ml aquadest kemudian ditampung di ependorf. Selanjutnya, ditambahkan dengan TCA 100% 100 µl, NaThio 1% 100 µl, dan HCMN sebanyak 250 µl. Panaskan pada suhu 100°C selama 20 menit. Sentrifuse dengan kecepatan 3500 rpm selama 10 menit. Ambil supernatant kemudian tambahkan dengan aquades ad 3500 µl. Kemudian, dibaca dengan spektrofotometer pada gelombang 532-534 nm. Sebagai standar digunakan 1,1,3,3-tetramethoxypropane. Nilai TBARS dinyatakan dalam ng/mL MDA jaringan hati (Mushab et al, 2020, Situmorang N, 2019).

#### Analisis Statistik

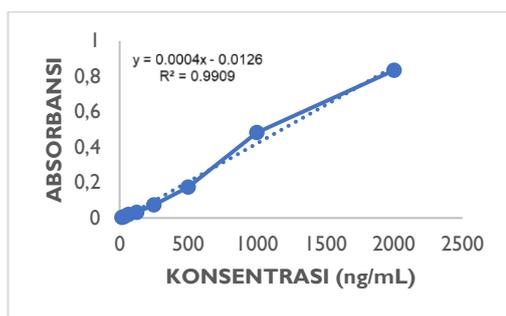
Data hasil penghitungan jumlah kerusakan sel dan kadar MDA hepar pada masing-masing perlakuan dianalisis menggunakan One Way-ANOVA dengan terlebih dahulu menguji distribusi

normal dan homogenitas variannya. Selanjutnya, dilakukan uji Tukey untuk melihat kelompok perlakuan yang memberi perbedaan nyata. Analisis data dilakukan dengan menggunakan program SPSS for Windows versi 15.

### Hasil dan Pembahasan

Penghitungan jumlah bakteri dalam kefir dilakukan dengan menggunakan metode hitungan cawan. Jumlah koloni yang tumbuh pada cawan tempat bakteri kefir dibiakkan tersebut dihitung berdasarkan Standart Plate Count (SPC). Hasil penghitungan jumlah bakteri dalam kefir sebesar  $10^8$  CFU/ g. Untuk mengkonversi menjadi satuan CFU / ml ditentukan berat jenis susu kefir. Adapun hasil perhitungan berat jenis susu kefir sebesar 1,15 g/ml sehingga untuk kesetaraannya dihitung sebagai berikut : 1 g setara dengan  $1/1.15 \text{ ml} = 0,8696 \text{ ml}$  setara dengan  $10^8$  CFU. 1 ml susu kefir mengandung BAL  $1,15 \times 10^8$  CFU.

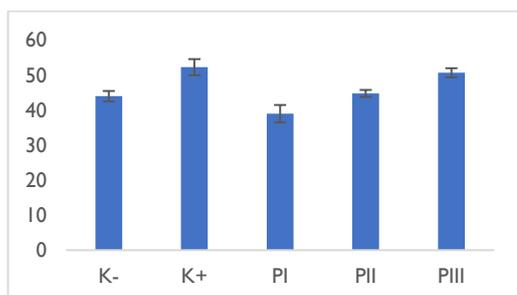
Berikut ini data absorbansi standar serta kurva baku standar yang digunakan sebagai dasar perhitungan kadar MDA hepar tikus lima kelompok perlakuan. Adapun tabel data absorbansi serta kurva standar adalah sebagai berikut:



**Gambar 1.** Kurva Standar MDA

Kurva standar yang diperoleh dengan nilai koefisien korelasi ( $r$ ) sebesar 0,9909, nilai  $a = -0,0126$  dan nilai  $b = 0,0004$ . Nilai linearitas dari kurva baku yang didapatkan memenuhi syarat sedangkan nilai  $b$  menunjukkan kemiringan garis linear yang didapat sementara nilai  $a$  menunjukkan intersepsnya.

### Data kadar MDA antar kelompok perlakuan



**Gambar 2.** Diagram kadar MDA hepar antar kelompok perlakuan. K- = kelompok kontrol negatif, K+

= kelompok induksi parasetamol, PI = kelompok induksi parasetamol dan kefir dosis I ( $1,15 \times 10^8$  CFU/ ml sebanyak 1 ml), PII = kelompok induksi parasetamol dan kefir dosis II ( $1,15 \times 10^8$  CFU/ ml sebanyak 3 ml), PIII = kelompok induksi parasetamol dan kefir dosis III ( $1,15 \times 10^8$  CFU/ ml sebanyak 4 ml)

Berdasarkan data di atas menunjukkan peningkatan kadar MDA hepar yang diinduksi dengan parasetamol dosis toksik. Sementara kelompok perlakuan dengan kefir menunjukkan adanya penurunan kadar MDA hepar yang menunjukkan adanya perbaikan kerusakan hepar karena induksi parasetamol dosis toksik.

Berdasarkan analisis statistik dengan levene test yang dilanjutkan dengan anova nilai signifikansi lebih kecil dari 0,05 sehingga disimpulkan adanya perbedaan signifikan kadar MDA antar kelompok perlakuan. Kelompok perlakuan yang berbeda secara bermakna adalah kelompok 1 dan 2 ( $p=0,03$ ), kelompok 2 dan 3 ( $p= 0,000$ ), kelompok 3 dan 5 ( $p=0,020$ ). Sedangkan kelompok yang lain tidak berbeda secara signifikan.

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh pemberian terhadap perbaikan kerusakan hepar karena diinduksi parasetamol pada dosis toksik. Pada perlakuan ini diberikan dosis toksik parasetamol sebesar 300 mg/ kg berat badan ternyata memang menunjukkan kadar MDA yang lebih besar dibandingkan dengan hewan coba tanpa induksi parasetamol. Hal ini menunjukkan tingkat kerusakan hepar meningkat dengan pemberian parasetamol.

Tanda-tanda kerusakan liver karena parasetamol diperkirakan terjadi 24 jam sampai dengan 48 jam sesudah pemberian pada dosis toksik. Kerusakan sel dan terjadinya nekrosis pada liver tergantung dari dosis yang diberikan. Dosis yang terendah dapat menyebabkan hepatotoksik adalah 125 dan 150 mg/kg BB. Batas dosis yang menyebabkan hepatotoksik pada dewasa sebesar 10 sd 15 g dan 150 mg/kg untuk anak-anak. Dosis pada hewan uji telah dilakukan konversi berdasarkan table konversi dosis manusia dengan hewan coba. Mekanisme hepatotoksik parasetamol melalui pembentukan metabolit toksik, disfungsi mitokondria serta peningkatan imunitas innate (Chun, et al, 2009; Pandit, et al, 2012).

NAPQI, metabolit toksik parasetamol dapat membentuk ikatan kovalen dengan protein sel dan mengubah struktur dan fungsinya. Gangguan sel ini memicu penurunan aktivitas calcium ATP ase dan meningkatkan kadar calcium sitosolik. Homeostasis kalsium sel yang abnormal dapat meningkatkan permeabilitas sel dan menyebabkan pembentukan celah pada membrane sel dan kehilangan integritas membrane sel (Molloy, et al, 2016).

Overdosis Parasetamol dapat menyebabkan disfungsi mitokondria dengan membentuk ikatan kovalen dengan protein mitokondria maupun melalui mekanisme lain. Protein mitokondria yang

sudah berubah dan kadar tinggi calcium sitosolik dapat menurunkan respirasi mitokondria dan sintesis ATP dan menginduksi stress oksidatif mitokondria dengan peningkatan produksi peroksinitrit, suatu oksidan poten dan bahan penitrisasi. Peroksinitrit dapat menambah ikatan kovalen dengan protein sel yang selanjutnya menyebabkan disfungsi mitokondria. Akhirnya dengan peningkatan permeabilitas membrane memicu kolaps potensial membrane mitokondria, gangguan sintesis ATP, pelepasan protein mitokondria ke dalam sitoplasma sel dan terjadinya nekrosis hepatosit (Hodgman MJ, Garrard AR, 2012; McGill MR, Jaeschke H.2013).

Kematian sel yang disebabkan oleh metabolit toksik parasetamol yang pertama akan mengaktifasi sel Kupffer, fagositosis makrofag dari liver, pelepasan sitokin yaitu interleukin-12, interleukin-18, TNF- $\alpha$  yang akan mengaktifkan NK sel dan NK thymus limfosit. Aktivasi ini akan menyebabkan kerusakan liver karena aktivitas sitotoksik yang selanjutnya mengaktifasi sel Kupffer dan menstimulasi kemokin. Mediator inflamasi, sitokin dan kemokin akan merekrut dan akumulasi netrofil di liver dan kerusakan liver akan lebih parah (Zhao L, Pickering G, 2011).

Indikator yang dapat digunakan untuk melihat kerusakan hepar adalah MDA (Malondialdehid). MDA adalah hasil dari peroksidasi lipid. MDA merupakan produk oksidasi asam lemak tidak jenuh oleh radikal bebas. Di samping itu, MDA juga merupakan metabolit komponen sel yang dihasilkan oleh radikal bebas. Konsentrasi MDA yang tinggi menunjukkan adanya proses oksidasi dalam membran sel. Status antioksidan yang tinggi biasanya diikuti oleh penurunan kadar MDA. Stress oksidatif yang tinggi yang merupakan indikator kerusakan hepar juga akan menunjukkan kadar MDA yang tinggi.

Berdasarkan hasil penelitian kadar MDA yang berbeda secara signifikan adalah kelompok 1 dan 2, kelompok 2 dan 3 serta kelompok 3 dan 5. Kefir dosis 1 menunjukkan perbedaan signifikan kadar MDA dibandingkan dengan kelompok 2 yang diinduksi parasetamol saja. Ini menunjukkan kefir mampu memperbaiki kerusakan hepar karena toksisitas parasetamol. Kandungan kefir antara lain vitamin C, E, beberapa logam berperan sebagai antioksidan yang poten untuk menghambat radikal bebas yang merusak sel hepar (Rosmaida et al, 2018).

Mekanisme antioksidan dalam menghambat oksidasi atau menghentikan reaksi berantai pada radikal bebas dari lemak yang teroksidasi dapat disebabkan oleh empat macam mekanisme reaksi, yaitu: 1). Pelepasan hidrogen dari antioksidan, 2) Pelepasan elektron dari antioksidan, 3). Adisi lemak ke dalam cincin aromatik pada antioksidan, 4). Pembentukan senyawa kompleks antara lemak dan cincin aromatik dari antioksidan (Winarti 2010). NAPQI tidak dapat dinetralisir semuanya oleh

glutathion hepar. Senyawa NAPQI bersifat toksik dan dapat menyebabkan terjadinya reaksi rantai radikal bebas. Ketika terjadi overdosis, kadar glutathion-SH (GSH) dalam sel hati menjadi sangat berkurang yang berakibat kerentanan selsel hati terhadap cedera oleh oksidan dan juga memungkinkan N-asetil-p-benzokuinon (NAPQI) berikatan secara kovalen pada makromolekul sel yang menyebabkan disfungsi berbagai sistem enzim (Goodman & Gilman, 2018). Pemberian Parasetamol dosis tinggi menyebabkan kejenuhan jalur metabolisme glukoronidasi dan sulfatase sehingga mengaktifkan metabolisme jalur lain yaitu melalui citokrom P450 yang akan meningkatkan NAPQI (Brenner dan Stevens, 2013; Lancaster, Hiatt dan Zarrinpar, 2014; Ramachandran dan Jaeschke, 2017). Peningkatan NAPQI menyebabkan penurunan GSH yang selanjutnya NAPQI bersifat sebagai oksidan dan akan bereaksi dengan protein mitokondria sehingga terjadi stress oksidatif karena terbentuknya peroksinitrit. (McGill MR, Jaeschke H, 2013; Graham GG, et al, 2013; Hodgman MJ, Garrard AR., 2013).

Flavonoid salah satu kandungan dalam Kefir meningkatkan ekspresi enzim Glutathion S transferase (GST). GSH akan mempercepat proses detoksifikasi NAPQI melalui konjugasi dengan GSH menjadi asam merkapturat yang bersifat hidrofilik sehingga mudah diekskresikan melalui urin. Mekanisme lain flavonoid akan mereduksi radikal bebas melalui reaksi kimiawi membentuk senyawa yang lebih stabil (Nimse, S. B. and Pal, D. , 2015, Pratiwi, 2018).

Sedangkan Kefir dosis 2 dan 3 menunjukkan kadar MDA yang lebih rendah dari kelompok 2 yang diinduksi parasetamol. Ini berarti dosis 2 dan 3 juga menunjukkan efek yang sama dengan dosis 1 dalam memperbaiki kerusakan sel hati karena efek hepatotoksik. Kandungan vitamin E,  $\beta$ -carotene dan fenolik total yang berperan sebagai antioksidan, kemungkinan kandungan mineral lain bersifat antagonis sehingga menurunkan kadar antioksidannya. Diperlukan penelitian lebih lanjut hubungan dosis dengan aktivitasnya.

Tetapi hasil analisis statistik tidak menunjukkan penurunan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol positif yang diinduksi parasetamol tanpa perlakuan terapi. Berdasarkan data tersebut pemberian kefir memberikan efek perbaikan kerusakan hati yang diinduksi oleh parasetamol akan tetapi tidak semuanya menunjukkan perbedaan signifikan sehingga diperlukan optimalisasi dosis pemberian kefir.

### **Kesimpulan**

Induksi parasetamol pada dosis 300 mg/ kg BB meningkatkan kadar MDA hepar dibandingkan dengan kelompok tanpa diinduksi parasetamol, yang menunjukkan terjadinya kerusakan hepar karena sifat hepatotoksiknya. Pemberian Kefir dosis 1,15 x

10<sup>8</sup> CFU/ ml sebanyak 1 ml mampu menurunkan kadar MDA hepar yang menunjukkan bahwa kefir pada dosis tersebut mampu memperbaiki kerusakan hepar karena induksi parasetamol. Kelompok perlakuan 2 dan 3 tidak signifikan menurunkan MDA sehingga perlu penelitian lanjutan hubungan dosis dengan respon sehingga didapatkan dosis optimal pemberian Kefir.

#### Daftar Pustaka

- Brenner, G.M., Stevens, C.W. 2013. Brenner and Stevens' Pharmacology. 1<sup>st</sup> Edition. Elsevier.
- Chun, L. J., Tong, M. J., Busuttill, R. W., Hiatt, J. R. 2009. Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 43(4): 342–349.
- Ganiswara, S. G. 2005. Farmakologi dan Terapi. Edisi Kelima. Jakarta: Bagian Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Goodman and Gilman. 2018. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13<sup>th</sup> Edition. New York: Mcgraw Hill.
- Graham, G.G., Davies, M.J., Day, R.O., Mohamudally, A., Scott, K.F. 2013. The modern pharmacology of paracetamol: Therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology*. 21: 201–232.
- Hodgman, M. J., Garrard, A.R. 2013. A review of acetaminophen poisoning. *Critical Care Clinics*. 28: 499–516.
- Lancaster, E. M., Hiatt, J. R., Zarrinpar, A. 2014. Acetaminophen hepatotoxicity: An updated review', *Archives of Toxicology*. 89(2): 193-199.
- Martharini, D., Indratiningsih, I. 2017. Kualitas mikrobiologi dan kimiawi kefir susu kambing dengan penambahan *Lactobacillus acidophilus* FNCC 0051 dan tepung kulit pisang kepok (*Musa paradisiaca*). *Jurnal Agritech*. 37(1): 22-29.
- McGill, M.R., Jaeschke, H. 2013. Metabolism and disposition of acetaminophen: Recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis. *Pharmaceutical Research*. 30: 2174–2187
- Meidhiyanto, R., Uddin, I., Sofia, S. N. 2016. Hubungan jumlah leukosit terhadap kadar troponin I pada pasien infark miokard. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*. 5(4): 1546-1551.
- Molloy, P., Chambers, R., Cork, T. 2016. How well are National Guidelines relating to the general sales of aspirin and paracetamol, adhered to by retail stores: A mystery shopper study. *BMJ Open*. 6(1): e010081
- Mushab, M., Hairrudin, H., Abrori, C. 2020. Perbandingan peningkatan kadar malondialdehid (MDA) serum setelah olahraga pagi dan malam hari pada orang tidak terlatih. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 9(2): 211-217.
- Negre-Salvayre, A., Auge, N., Ayala, V. 2010. Pathological aspect of lipid peroxidation. *Free radical Research*. 44(10): 1125.
- Nimse, S. B., Pal, D. 2015. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. *RSC Advances*. 5(35): 27986–28006.
- Pandit, A., Sachdeva, T., Bafna, P. 2012. Drug-induced hepatotoxicity: A review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2: 233–43.
- Parenrengi, M. A. 2019. Evaluasi Purna Huni Laboratorium Riset Hewan terhadap Objek Penelitian Studi Kasus Laboratorium Penelitian Hewan Coba (Biobubble) Universitas Gadjah Mada. Skripsi. Universitas Islam Indonesia.
- Pratiwi, Y. S., Prabowo, S. 2018. Pengaruh pemberian ekstrak kulit buah alpukat (*Persea americana*) terhadap kadar malondialdehid (MDA) jaringan hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol dosis tinggi. *Jurnal Medical Hang Tuah*. 15(2): 177-191.
- Rafita, I. D., Lisdiana, L. Marianti, A. 2015. Pengaruh ekstrak kayu manis terhadap gambaran histopatologi dan kadar SGOT-SGPT hepar tikus yang diinduksi parasetamol. *Unnes Journal of Life Science*. 4(1): 29-37.
- Ramachandran, A., Jaeschke, H. 2017. Mechanisms of acetaminophen hepatotoxicity and their translation to the human pathophysiology. *Journal of Clinical and Translational Research*. 3: 157–169.
- Rosmaida, L.S., Nugroho, E. C., Sumardi, S., Farisi, S. 2018. Karakteristik Kefir susu sapi dengan inokulum ragi tape. *Jurnal Ilmiah Peternakan Terpadu*. 6(2): 111-116.
- Situmorang, N., Zulham, Z. 2019. Malondialdehyde (MDA) (Zat oksidan yang mempercepat proses penuaan). *Jurnal Keperawatan dan Fisioterapi*. 2(2): 117-123.
- Wijaningsih, W. 2008. Aktivitas Antibakteri *in vitro* dan Sifat Kimia Kefir Susu Kacang Hijau (*Vigna radiata*) oleh Pengaruh Jumlah Starter dan Lama Fermentasi. Thesis. Universitas Diponegoro.
- Winarti, S. 2010. Makanan Fungsional. Yogyakarta: Graha Ilmu.
- Zhao, L., Pickering, G. Paracetamol metabolism and related genetic differences. *Drug Metabolism Reviews*. 2011. 43: 41–52.