

Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kelakai Terhadap Kadar GGT Pada Mencit Yang Terinfeksi Tuberkulosis

I Gede Andika Sukarya¹, Dwi Putri Ananda², Sresta Azahra³

¹⁻³ Program Studi D-III Teknologi Laboratorium Medis, Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Kalimantan Timur, Indonesia

Abstrak

Data Kemenkes RI tahun 2022 menunjukkan kasus tuberkulosis sebanyak 824 ribu kasus dengan 93 ribu kematian per tahun atau setara dengan 11 kematian per jam. Pengobatan tuberkulosis biasanya terdiri dari obat anti tuberkulosis (OAT). OAT ini diketahui dapat menyebabkan hepatotoksisitas ditandai dengan peningkatan kadar GGT. Salah satu upaya terapi obat hepatoprotektor ialah daun Kelakai (*Stenochlaena palustris*). Kandungan *alkaloid* dan *flavonoid* yang terdapat di dalam tumbuhan ini berfungsi memberi efek antibakteri, antioksidan, dan antiinflamasi. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun Kelakai terhadap kadar GGT pada mencit terinfeksi tuberkulosis yang mengalami kerusakan hati pemberian OAT. Jenis penelitian ini adalah eksperimen murni (*True Experimen Reseach*) dengan desain *Pretest and Posttest Only Control Group Design* dengan menggunakan 24 ekor hewan coba berupa mencit jantan yang dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok mencit kontrol, kelompok mencit Tb, kelompok mencit Tb diberi ekstrak daun kelakai, dan kelompok Tb diberi ekstrak daun kelakai dan OAT. Analisa data menggunakan uji *One Way Anova*. Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat pengaruh pemberian daun kelakai terhadap kadar GGT pada mencit tuberkulosis dengan nilai statistik p 0,652 (p value >0,05). Kesimpulan penelitian ini bahwa ekstrak daun kelakai tidak berpengaruh terhadap kadar GGT pada mencit tuberkulosis.

Kata Kunci : Tuberkulosis, OAT, daun kelakai, *Gamma Glutamyl Transferase*

Effect of Giving Kelakai Leaf Extract on GGT Levels in Tuberculosis-Infected Mice

Abstract

Data from the Indonesian Ministry of Health in 2022 showed that there were 824,000 cases of tuberculosis, with 93,000 deaths per year, equivalent to 11 deaths per hour. Tuberculosis treatment usually consists of anti-tuberculosis drugs (OAT). OAT is known to cause hepatotoxicity characterized by increased GGT levels. One of the hepatoprotector drug therapy efforts is Kelakai leaf (*Stenochlaena palustris*). This plant's alkaloid and flavonoid content contained in this plant provide antibacterial, antioxidant, and anti-inflammatory effects. This study aimed to determine the impact of giving Kelakai leaf extract on GGT levels in tuberculosis-infected mice that experienced liver damage from OAT administration. This type of research is a pure experiment (True Experimen Research) with a Pretest and Posttest Only Control Group Design using 24 experimental animals in the form of male mice which were divided into 4 groups, namely the control mice group, Tb mice group, Tb mice group given kelakai leaf extract, and Tb group given kelakai leaf extract and OAT. Data analysis using the One Way ANOVA test. The results showed no effect of giving kelakai leaves on GGT levels in tuberculosis mice with a statistical value of p 0.652 (p value>0.05). The conclusion of this study is that kelakai leaf extract has no effect on GGT levels in tuberculosis mice.

Keywords: : Tuberculosis, OAT, kelakai leaf, *Gamma Glutamyl Transferase*

Korespondensi: I Gede Andika Sukarya, S.ST.,M.Imun, Jurusan Program Studi D-III Teknologi Labortatorium Medis, Politeknik Kesehatan Kemenkes Kalimantan Timur, Jalan Kurnia Makmur No. 64, *mobile* 082141388668, *e-mail* igedeandika@poltekkes-kaltim.ac.id

Pendahuluan

Tuberkulosis merupakan penyebab kematian paling umum mengalahkan HIV/AIDS. Tuberkulosis merupakan penyakit yang menjadi perhatian global disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* ditularkan melalui udara (*droplet nuclei*) (Widoyono, 2011). Data Kemenkes RI Tahun 2022 menyebutkan kasus tuberkulosis sebanyak 824 ribu kasus dan terbanyak ditemukan pada usia 45 hingga 54 tahun (Kemenkes, 2023).

Pengobatan tuberkulosis terdiri dari obat anti tuberkulosis (OAT), yang biasanya terdiri dari *Rifampisin*, *Isoniazid*, *Etambutol*, *Pirazinamid*, dan *Streptomisin*. OAT diketahui dapat menyebabkan hepatotoksitas. Hepatotoksitas merupakan kondisi sel-sel hati rusak oleh zat-zat kimia yang bersifat toksik (Juliarta *et al.*, 2018). Menurut Banjuradja & Singh (2020), pemberian OAT secara dosis dengan jangka yang lama akan menimbulkan risiko efek samping hepatotoksitas pada pasien komorbid penyakit hati kronik sebelumnya.

Gangguan fungsi hati dapat dilakukan pemeriksaan laboratorium klinis dengan pemeriksaan *Gamma Glutamyl Transferase* (GGT). Pengukuran aktivitas enzim tersebut untuk menunjukkan adanya kerusakan hepar (Rosida, 2016). Peningkatan enzim GGT dipengaruhi oleh gaya hidup seperti mengonsumsi obat-obatan, penggunaan alkohol dan merokok (Andreas, 2014)

Upaya penemuan obat baru terapi hepatoprotektor sudah banyak dilakukan, tetapi masih sedikit yang efektif. Pada era perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi saat ini adalah banyak obat yang dikembangkan dari tanaman dan dikenal sebagai golongan obat tradisional salah satunya daun kelakai (*Stenochlaena palustris*). Daun kelakai memiliki khasiat sebagai antioksidan. Antioksidan merupakan senyawa yang berfungsi untuk menangkal radikal bebas (Nurhasnawati *et al.*, 2019).

Kelakai (*Stenochlaena palustris*) tanaman yang tumbuh di Kalimantan Selatan merupakan tanaman khas lahan rawa dan menjadi makanan favorit Suku Dayak Kenyah di Kalimantan Tengah. Data empirik menunjukkan, kelakai digunakan masyarakat Suku Dayak Kenyah untuk mengobati sakit kulit, anemia, dan juga pereda demam (B. A. Margono *et al.*, 2016).

Menurut penelitian sebelumnya Chotimah *et al.*, (2013), kelakai memiliki beberapa kandungan zat bioaktif kelakai

diantaranya *alkaloid*, *flavonoid*, dan *steroid*. Flavonoid memiliki aktivitas hepatoprotektif melalui berbagai tindakan seperti menjaga fluiditas normal dan stabilitas membran sel, penghambatan reversibel sitokrom P-450, sintesis RNA ribosom, pengurangan kerusakan DNA, dan penurunan karbonilasi protein (Abou Baker, 2022).

Alkaloid memiliki aktivitas hepatoprotektif seperti oksidasi lipid, protein, karbohidrat, DNA, dan dan molekul biologis lainnya oleh oksigen *reactive oxygen species* (ROS) dapat menyebabkan mutasi DNA yang berfungsi untuk merusak sel dan jaringan target, sering mengakibatkan sel kematian. Namun, agen penangkap racun dari ROS ini mungkin dapat mencegah kerusakan ini. Hepatotoksitas telah dilaporkan sebagai salah satu jenis kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas (Sangale & Patil, 2017).

Penelitian ini memiliki keterbaruan yaitu pemeriksaan kadar GGT dari populasi penelitian yaitu mencit tuberkulosis yang diberi ekstrak daun kelakai. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui adanya pengaruh pemberian ekstrak daun kelakai terhadap kadar GGT pada mencit yang terinfeksi tuberkulosis.

Metode

Penelitian ini adalah penelitian eksperimen murni dengan menggunakan rancangan penelitian *The Pre test-Post test with Control Group Design*. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah ekstrak daun kelakai (*Stenochlaena palustris*) sedangkan variabel terikat adalah kadar GGT. Populasi dalam penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus*) yang berada di ruang pemeliharaan hewan coba jurusan D-III Teknologi Laboratorium Medis Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Kalimantan Timur pada tanggal 21 Oktober sampai 28 Desember 2023.

Pemilihan sampel dalam penelitian ini, peneliti menetapkan kriteria sebagai berikut : Mencit (*Mus musculus*) dengan jenis kelamin jantan, sehat, usia 3 bulan dengan berat badan 20-30 gram. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah 6 ekor mencit pada tiap kelompok. Jumlah sampel secara keseluruhan pada keempat kelompok adalah 24 ekor mencit (*Mus musculus*) yang dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu kelompok mencit sehat (K1), kelompok mencit Tuberkulosis (K2), kelompok mencit ekstrak daun kelakai (K3), dan kelompok mencit ekstrak daun kelakai + OAT (K4).

Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini adalah sampel acak (*Simple random sampling*) yang dimana pengambilan sampel dengan cara acak setiap satuan sampling yang ada di dalam populasi mencit memiliki kesempatan yang sama untuk dijadikan sampel. Data yang digunakan adalah data primer yang dimana data primer ini didapatkan dari hasil pemeriksaan kadar GGT pada mencit tuberkulosis. Analisis data yang digunakan adalah uji univariat dan analisis uji bivariat dengan menggunakan uji *One Way Anova*.

Pemeriksaan kadar GGT pada mencit membutuhkan sampel berupa serum dan reagen seperti Gamma GT LIQUIZONE, kontrol OZONORM, aquabidest. Alat yang digunakan meliputi mikropipet, tip, fotometer, sentrifuge, tabung reaksi, dan label kertas. Cara kerja pembuatan serum dengan melakukan sentrifuge pada sampel darah mencit, kemudian dilakukan pemeriksaan sampel di fotometer.

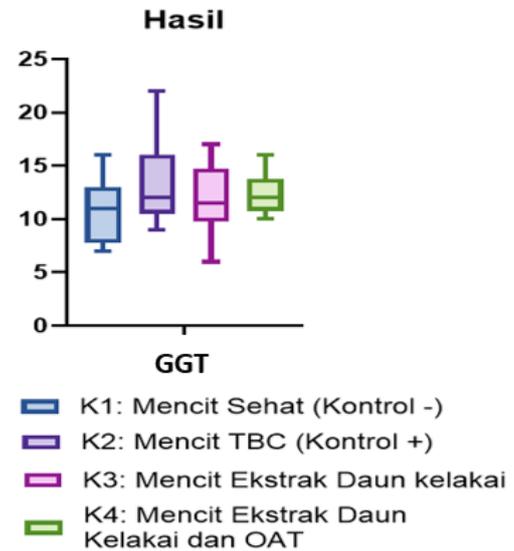
Jenis data yang digunakan pada penelitian ini adalah data primer. Data primer adalah data yang diperoleh secara langsung dengan cara melakukan pemeriksaan kadar GGT pada mencit yang terinfeksi Tuberkulosis. Data yang sudah diperoleh kemudian dianalisis statistik menggunakan program komputer. Terlebih dahulu data tersebut di uji normalitas data menggunakan *Shapiro-Wilk*, penggunaan uji ini disebabkan jumlah sampel <50. Setelah uji normalitas, didapatkan hasil distribusi data yang normal dengan $P > 0,05$. Kemudian dilanjutkan uji parametrik dengan menggunakan *One Way Anova*.

Penelitian ini sudah mendapat keterangan layak etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Poltekkes Kemenkes Kalimantan Timur dengan nomor DP.04.03/7.1/19127/2023 tanggal 30 Oktober 2023.

Hasil

Setiap data yang didapat terlebih dahulu ditentukan dengan Uji Normalitas menggunakan Uji Normalitas menggunakan Uji *Saphiro Wilk*, uji ini digunakan apabila jumlah sampel kurang dari 50 sampel. Apabila data normal maka akan dilanjutkan menggunakan Uji Parametrik yaitu Uji *One Way Anova* dan jika menunjukkan perbedaan yang signifikan ($<0,05$) maka akan dilanjutkan dengan Post Hoc Test, namun apabila data tidak normal maka akan dilanjutkan dengan Uji Non Parametrik yaitu Uji *Kruskal-Wallis*.

Pada gambar 1 merupakan data rata-rata hasil uji kadar GGT untuk 6 ekor mencit jantan pada masing-masing kelompok sebagai berikut: serum mencit yang terinfeksi Tuberkulosis. Hasil kadar GGT dalam serum menggunakan satuan (U/L) dimana nilai rujukan atau batas normal untuk kadar GGT dalam serum mencit yaitu 8-12 U/L.



Gambar 1. Kadar GGT pada Setiap Kelompok Perlakuan Mencit

Uji normalitas data menggunakan SPSS berdasarkan uji statistik didapatkan hasil persebaran data normal, maka akan dilanjutkan menggunakan uji homogenitas yang bernilai 0,754 nilai signifikansi yang diukur adalah homogen. Selanjutnya akan dilakukan uji parametrik *One Way Anova*.

Tabel 1. Hasil Uji Pengaruh Kadar GGT

Perlakuan Mencit	Nilai p	Makna Uji
Mencit tuberkulosis yang diberi ekstrak daun kelakai	0,652	Tidak terdapat pengaruh pemberian ekstrak daun kelakai terhadap mencit yang terinfeksi tuberkulosis

Hasil uji *Anova* didapatkan nilai signifikansi atau P value 0,652 ($P > 0,05$), maka disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara ekstrak daun kelakai terhadap kadar GGT pada mencit terinfeksi Tuberkulosis. Perbandingan antara kelompok mencit kontrol positif dan mencit yang terinfeksi tuberkulosis diberi ekstrak daun kelakai dengan nilai P value 0,652 ($P > 0,05$),

sehingga makna ujinya tidak terjadi perubahan yang signifikan. Oleh karena itu, dapat dikatakan bahwa tidak terjadi pengaruh antara kelompok mencit kontrol positif dan mencit terinfeksi tuberkulosis diberi ekstrak daun kelakai.

Pembahasan

Sebanyak 24 ekor mencit dibagi dalam empat kelompok yaitu kelompok mencit kontrol, kelompok mencit tuberkulosis (kontrol positif), kelompok mencit tuberkulosis setelah pemberian ekstrak daun kelakai (*Stenochlaena palustris*), dan kelompok mencit tuberkulosis setelah pemberian ekstrak daun kelakai (*Stenochlaena palustris*) dengan penambahan suspensi OAT.

Pada hari ke-1 hingga hari ke-7, dilakukan masa aklimatisasi. Pada masa ini, hewan melakukan penyesuaian atau beradaptasi dengan lingkungan baru sehingga pada saat dilakukan pembedahan atau tindakan lainnya diharapkan hewan sudah tidak lagi stress karena perpindahan dari kandang sebelumnya (Mutiarahmi *et al.*, 2021). Selanjutnya pada hari ke-8 selama 1 hari, dilakukan induksi suspensi bakteri tuberkulosis melalui injeksi subkutan bagian leher dengan volume 0,5 mL per 1 ekor mencit lalu mencit diisolasi selama 30 hari tanpa ada perlakuan untuk melihat reaksi infeksi yang mungkin terjadi.

Pada hari 38 sampai hari ke 52 kelompok mencit tuberkulosis dengan perlakuan diberikan ekstrak daun kelakai setiap pagi dan sore hari sebanyak 0,5 mL, dan kelompok mencit tuberkulosis dengan penambahan suspensi OAT dengan perlakuan diberikan ekstrak daun kelakai dan suspensi OAT setiap pagi dan sore hari masing-masing sebanyak 0,5 mL. Kemudian, pada hari ke-53 mencit dilakukan *euthanasia* untuk diambil darah, kemudian diolah menjadi serum yang selanjutnya dilanjutkan pemeriksaan kadar GGT.

Pada Gambar 1 menunjukkan bahwa rata-rata kadar nilai GGT hari ke 53. Kelompok mencit ekstrak daun kelakai dan ekstrak daun kelakai dengan penambahan OAT didapatkan masing-masing nilai rata-rata kadar GGT 12 U/L. Kelompok mencit Tuberkulosis memiliki nilai lebih tinggi dari nilai kelompok mencit kontrol positif dan kelompok mencit perlakuan, dengan nilai rata-rata kadar GGT 13 U/L. Penyebab nilai kelompok mencit ekstrak daun kelakai dan mencit ekstrak daun kelakai dengan penambahan OAT setara dengan kelompok

mencit Tuberkulosis, karena telah diberi perlakuan pengobatan selama 14 hari sebelum dilakukan pemeriksaan serum darah atau kadar GGT. Kelompok mencit sehat memiliki nilai paling rendah dengan nilai rata-rata kadar GGT 11 U/L dikarenakan kelompok ini tidak diberi infeksi Tuberkulosis.

Pada Tabel 1 menunjukkan pemberian ekstrak daun kelakai terhadap mencit yang diinfeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* memiliki kecenderungan menurunkan kadar GGT di dalam tubuh mencit, namun berdasarkan uji statistik hasil ini tidak signifikan dengan hasil nilai $P = 0,652$ ($p \text{ value} > 0,05$). Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh D. Margono *et al.* (2016) bahwa secara statistik hasil ini tidak bermakna signifikan dengan nilai $P = 0,247$ ($p > 0,05$) terhadap KP, nilai $p = 0,516$ terhadap kelompok sehat +Ek10, dan nilai $p = 0,595$ terhadap kelompok Pb+EK10 3 jam. Dosis ekstrak daun kelakai yang digunakan sebanyak 10 mg/KgBB dan 100 mg/ KgBB pemberian selama 5 hari masih terlalu rendah, sehingga belum dapat meningkatkan produksi IL-10 secara signifikan. Menurut penelitian Meldhina, (2024) berdasarkan data primer tidak terdapat pengaruh pemberian ekstrak daun kelakai terhadap kadar SGOT dan SGPT pada mencit yang terinfeksi tuberkulosis.

Hasil penelitian mencit tuberkulosis yang diberikan ekstrak daun kelakai memiliki potensi sebagai alternatif pengobatan pada kondisi hepatotoksik pada penyakit hepar apabila dikombinasikan dengan OAT. Daun kelakai dapat berperan sebagai alternatif pengobatan untuk kondisi hepatotoksik pada penyakit hepar. Namun, secara statistik terdapat hasil dengan uji nilai statistik $p 0,652$ ($p \text{ value} > 0,05$), dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat pengaruh secara statistik dari pemberian ekstrak daun kelakai (*Stenochlaena palustris*) pada mencit yang diinfeksi tuberkulosis terhadap penurunan rata-rata kadar GGT. Pemberian secara oral ekstrak daun kelakai dan OAT sebanyak 0,5 ml selama 14 hari, diberikan 2 kali sehari yaitu pagi dan sore hari pada mencit yang terinfeksi tuberkulosis. Hal ini diduga karena dosis ekstrak daun kelakai yang diberikan masih terlalu rendah sehingga belum dapat menurunkan produksi enzim GGT yang terdapat di hepar secara signifikan (D. Margono *et al.*, 2016). Adapun kapasitas volume lambung pada mencit yang dapat diterima sebanyak minimal 0,5 ml dan maksimal 1 ml (Toemon, 2015).

Selama dilakukan penelitian kandang mencit dilakukan pembersihan kandang sebanyak 2 kali sehari untuk meminimalisir terjadinya penularan penyakit lain yang disebabkan oleh bakteri atau kuman selain Tb. Selain itu, kandang diletakkan di dalam ruangan memiliki tujuan untuk menghindari stres suara (Nugroho, 2018). Pemberian pakan mencit mengandung serat yang tinggi dan tidak dicampur dengan obat-obatan tertentu. Selain pakan, air minum juga merupakan aspek yang penting supaya hewan tidak terhidrasi dan mengalami stres. Hewan harus memiliki akses ke air minum yang dapat diminum dan tidak tercemar oleh kotoran atau jenis cemaran lainnya. Pemeliharaan, pemantauan berkala untuk mengetahui pH dan kontaminasi mikroba atau kimia diperlukan untuk memastikan bahwa kualitas air dalam kategori yang baik, terutama untuk digunakan dalam studi yang komponen air normal di lokasi tersebut dapat memengaruhi hasil penelitian (Mutiarahmi et al., 2021).

GGT dilakukan untuk pemeriksaan fungsi hati dan mendeteksi ada tidaknya penyakit hati atau kelainan pada hati akibat konsumsi obat-obatan, membantu menegakkan diagnosis, menilai hasil dari suatu pengobatan, membantu untuk mengarahkan upaya diagnostik selanjutnya dan menilai prognosis penyakit disfungsi hati (Hall dan Cash, 2011). Peningkatan enzim GGT dalam plasma darah dapat mengindikasikan bahwa adanya kerusakan hepar dan saluran empedu serta dapat juga digunakan untuk melakukan pemeriksaan sebagai penanda pada kasus kerusakan hepar akibat mengkonsumsi alkohol yang berlebihan, penyakit perlemakan pada hati, dan inflamasi (Gumay & Mustofa, 2020). Gangguan penyakit hati selain dapat disebabkan oleh mikroorganisme seperti virus dan bakteri, penyakit hati juga dapat disebabkan karena mengkonsumsi obat-obatan, alkohol dan mengkonsumsi makanan (Andreas, 2014).

Pemberian ekstrak daun kelakai memiliki potensi sebagai antioksidan dan antibakteri karena ekstrak daun kelakai memiliki kandungan senyawa *alkaloid dan flavonoid*. Flavonoid memiliki aktivitas hepatoprotektif melalui berbagai tindakan seperti menjaga fluiditas normal dan stabilitas membran sel, penghambatan reversibel sitokrom P-450, sintesis RNA ribosom, pengurangan kerusakan DNA, dan penurunan karbonilasi protein (Abou Baker, 2022).

Alkaloid memiliki efek hepatoprotektif seperti oksidasi lipid, protein, karbohidrat,

DNA, dan biomolekul lainnya oleh *reactive oxygen species* (ROS), yang menyebabkan mutasi DNA dan kerusakan seldan jaringan target seringkali dapat menyebabkan kematian sel. Namun, agen penangkap racun ROS ini mungkin dapat mencegah kerusakan ini. Hepatotoksisitas telah dilaporkan sebagai salah satu jenis kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas (Sangale & Patil, 2017).

Pemberian OAT ini memiliki potensi untuk menimbulkan hepatotoksisitas akibat konsumsi obat-obatan secara rutin. Panduan OAT disediakan dalam bentuk Kombinasi Dosis Tetap (KDT). Tablet OAT KDT ini terdiri dari 2 hingga 4 jenis obat yang dikemas dalam 1 tablet kemasan. Mekanisme zat aktif dalam *Rifampisin* yaitu dapat menghambat proses transkripsi dengan berinteraksi pada subunit B bakteri, menghambat sintesis mRNA dengan menekan inisiasi (Khairunnisa & Puspitasari, 2023). *Rifampisin* merupakan antibiotik semisintetik yang mempunyai efek bakterisid terhadap mikobakteri dan organisme gram negatif (Putri, 2022). Mekanisme kerja *Isoniazid* yaitu berpengaruh terhadap proses biosintesis lipid, protein, asam nukleat, dan glikolisis (Putri, 2022). Menurut Rinanda (2015) aksi utama *Isoniazid* untuk menghambat biosintesis *mycolic acid* yang memiliki peran penting dalam sel dinding mikrobakteri sehingga bakteri rentan terhadap paparan radikal bebas dan faktor lingkungan lainnya.

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara ekstrak daun kelakai terhadap kadar GGT pada mencit terinfeksi Tuberkulosis.

Saran untuk peneliti selanjutnya adalah melakukan studi lanjutan dengan menggunakan metode ekstrak (maserasi) apakah terdapat pengaruh yang lebih signifikan terhadap pengaruh pemberian ekstrak daun kelakai (*Stenochlaena palustris*) terhadap kadar GGT pada mencit yang terinfeksi tuberkulosis.

Daftar Pustaka

Abou Baker, D. H. (2022). An ethnopharmacological review on the therapeutical properties of flavonoids and their mechanisms of actions: A comprehensive review based on up to date knowledge. *Toxicology Reports*, 9(November 2020), 445–469. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2022.03.011>

- Andreas, E. H. (2014). Gamma-Glutamyltransferase Sebagai Biomarker Risiko Penyakit Kardiovaskuler. *Cdk*, 41(11), 817.
- Banjuradja, I., & Singh, G. (2020). Mekanisme Hepatotoksisitas dan Tatalaksana Tuberkulosis pada Gangguan Hati. *Indonesia Journal Chest*, 7(2), 55–64.
- Chotimah, H. E. N. ., Kresnatita, S., & Miranda, Y. (1970). Ethnobotanical study and nutrient content of local vegetables consumed in Central Kalimantan, Indonesia. *Biodiversitas Journal of Biological Diversity*, 14(2). <https://doi.org/10.13057/biodiv/d140209>
- Gumay, B. S., & Mustofa, S. (2020). Penggunaan Klinis Aktivitas Enzim Gamma-Glutamyl Transferase (GGT) Plasma dan Potensinya sebagai Biomarker untuk Berbagai Penyakit Clinical Use of Plasma Gamma-Glutamyl Transferase (GGT) Enzyme Activities and Their Potency as Biomarkers for Various Di. *Medical Journal Of Lampung University*, 9(1), 167–173.
- KEMENKES. (2023). Indonesia Raih Rekor Capaian Deteksi TBC Tertinggi di Tahun 2022. 11 April 2023. <https://promkes.kemkes.go.id/indonesia-raih-rekor-capaian-deteksi-tbc-tertinggi-di-tahun-2022#:~:text=Pada tahun 2022 yang lalu,dinyatakan sebagai program prioritas nasional.>
- Khairunnisa, S. A., & Puspitasari, I. M. (2023). Review : Efek Samping Obat Antituberkulosis Oral Lini Pertama Pada Anak. *Farmaka*, 21(2), 213–221. <https://doi.org/10.24198/farmaka.v21i2.46054.g20648>
- Margono, B. A., Usman, A. B., Budiharto, & Sugardiman, R. A. (2016). Indonesia's forest resource monitoring. *Indonesian Journal of Geography*, 48(1), 7–20. <https://doi.org/10.22146/ijg.12496>
- Margono, D., Suhartono, E., & Arwati, H. (2016). Pengaruh Ekstrak Kelakai (Stenochlaena Palustris (Burm.F) Bedd) Terhadap Kadar Interleukin-10 (IL-10) Mencit. *Medical Laboratory Technology Journal*, 2(1), 31. <https://doi.org/10.31964/mltj.v2i1.43>
- Mutiarahmi, C. N., Hartady, T., & Lesmana, R. (2021). Use of Mice As Experimental Animals in Laboratories That Refer To the Principles of Animal Welfare: a Literature Review. *Indonesia Medicus Veterinus*, 10(1), 134–145. <https://doi.org/10.19087/imv.2020.10.1.134>
- Nugroho, R. A. (2018). Mengenal Mencit Sebagai Hewan Laboratorium. In *Mulawarman University Press*.
- Nurhasnawati, H., Sundu, R., Sapri, Supriningrum, R., Kuspradini, H., & Arung, E. T. (2019). Antioxidant activity, total phenolic and flavonoid content of several indigenous species of ferns in East Kalimantan, Indonesia. *Biodiversitas*, 20(2), 576–580. <https://doi.org/10.13057/BIODIV/D200238>
- Putri, A. R. E. (2022). Monitoring Efek Samping Obat Antituberkulosis (OAT) pada Pasien Tuberkulosis Kategori I di UPT Puskesmas Bayongbong Kabupaten Garut. *Bandung Conference Series: Pharmacy*, 2(2), 409–417. <https://doi.org/10.29313/bcsp.v2i2.4231>
- Rinanda, T. (2015). Kajian Molekuler Mekanisme Resistensi. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, 15(3), 162–167.
- Rosida, A. (2016). Pemeriksaan Laboratorium Penyakit Hati. *Berkala Kedokteran*, 12(1), 123. <https://doi.org/10.20527/jbk.v12i1.364>
- Sangale, P., & Patil, R. (2017). Hepatoprotective Activity of Alkaloid Fractions from Ethanol Extract of *Murraya koenigii* Leaves in Experimental Animals . *Journal of Pharmaceutical Sciences and Pharmacology*, 3(1), 28–33. <https://doi.org/10.1166/jpsp.2017.1073>
- Toemon, A. N. (2015). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Umbi Bawang Dayak (Eleutherine bulbosa (Mill.) Urb.) Secara Oral pada Mencit BALB/C Terhadap Pencegahan Penurunan Jumlah Sel yang

Terekspresi IFN- γ dan Peningkatan Jumlah Sel yang Terekspresi CD 14. *Jurnal Biosains Pascasarjana*, 17(3), 172.
<https://doi.org/10.20473/jbp.v17i3.2015.172-185>

Widoyono. (2011). Penyakit Tropis Epidemiologi, Penularan, Pencegahan, Dan pemberantasan. In R. Astikawati (Ed.), *Erlangga*. PT Gelora Aksara Pratama.