

## ARTIKEL PENELITIAN

# Analisis dan Prediksi Uji Biokimia Fungsi Liver Pada Pemberian Ekstrak Kunyit Putih (*Curcuma zedoaria*) Setelah dan Sebelum Paparan Parasetamol Dosis Tinggi

Puja Ayu Misuari<sup>1</sup>, Satya Yudhayana<sup>1</sup>, Putu Oky Ari Tania<sup>2</sup>, Dorta Simamora<sup>2</sup>

1. RSUD Sidoarjo; 2. Bagian Biomedik Penelitian Biomolekuler, Fakultas Kedokteran, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

**Korespondensi:** Putu Oky Ari Tania; [putuoky@uwks.ac.id](mailto:putuoky@uwks.ac.id); Handphone 08155000835

### Abstrak

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak rimpang *Curcuma zedoaria* setelah dan sebelum pemberian parasetamol dosis yang tinggi, melalui kadar enzim SGOT dan SGPT, serta rasio keduanya. **Metode:** Penelitian ini menggunakan 24 ekor tikus jantan dewasa (*Rattus norvegicus*) yang dibagi menjadi 4 kelompok yaitu KN; KP yang diberikan parasetamol dosis tinggi 1,35 g/ Kg BB; kelompok perlakuan yang diberi ekstrak *Curcuma zedoaria* dosis 105mg/ 200 g BB pada 2 jam sesudah (P1) dan sebelum pemberian parasetamol (P2). **Hasil:** Analisis data menggunakan uji Kruskal-Wallis dan ANOVA dengan nilai p sebesar 0,019 dan 0,027. **Kesimpulan:** Penurunan kadar SGOT dan SGPT terendah pada kelompok P2 yaitu 156,06 IU dan 151,90 IU. Rasio SGOT/SGPT tertinggi pada KP sebesar 2,21 IU/L.

**Kata kunci:** *Curcuma zedoaria*; parasetamol; SGOT; SGPT

### Abstract

**Aims:** This study was to determine the effect of ethanol extract of *Curcuma zedoaria* rhizome after and before exposure of high dose of paracetamol by level of SGOT, SGPT and the ratio of SGOT/SGPT. **Method:** This research used 24 adult *Rattus norvegicus* and divided into 4 groups KN; KP given paracetamol 1.35 g/ Kg BW); P1 and P2 was given *Curcuma zedoaria* extract (105 mg/ 200 g BW) at 2 hours after and before administration of paracetamol, respectively. **Results:** Data analysis used the Kruskal-Wallis and ANOVA tests with p values of 0.019 and 0.027. **Conclusion:** The lowest level of SGOT, SGPT in the P2 group was 156.06 IU and 151.90 IU. The highest ratio SGOT/SGPT level were 2.21 IU/L in KP group.

**Keywords:** *Curcuma zedoaria*; paracetamol; SGOT; SGPT

## PENDAHULUAN

Parasetamol atau acetaminophen adalah analgesik yang efektif dengan efek samping minimal jika digunakan dalam dosis yang direkomendasikan. Namun keracunan parasetamol umum terjadi dan berpotensi fatal.<sup>1</sup> Pada beberapa negara, obat-obatan tersedia bebas tanpa resep. Kemudahan dalam ketersediaan dan tidak perlu penggunaan resep menjadi salah satu alasan terjadi kematian akibat parasetamol.<sup>2</sup>

Parasetamol aman digunakan dalam dosis terapi kurang atau sama dengan empat gram per hari untuk dewasa. Penggunaan dosis yang berlebihan dapat mengakibatkan kerusakan liver yang parah atau bahkan menyebabkan kegagalan liver yang akut.<sup>3</sup> Pada tahun 2009, *the American Association of Poison Control Centers* melaporkan terjadi 401 kematian disebabkan parasetamol atau produk kombinasinya. Toksisitas parasetamol dapat merupakan konsekuensi overdosis akut atau penggunaan dosis yang berlebihan (konsumsi supraterapeutik berulang).<sup>4</sup> Saat ini, parasetamol merupakan penyebab utama gagal liver akut baik di Amerika maupun di Inggris, dengan kecenderungan peningkatan insiden di Amerika.<sup>2</sup>

Mekanisme parasetamol dalam menyebabkan kerusakan liver adalah melibatkan pembentukan peroksinitrit yaitu radikal bebas toksik yang diproduksi mitokondria. Peroksinitrit dari superoksida dan reaksi nitrik oksida oleh kerusakan oksidatif. Pada mikrosom liver, sekitar 5-10% parasetamol diubah menjadi N-acetyl-para-benzo-quinone imine (NAPQI) oleh sitokrom p450. Keberadaan NAPQI dengan jumlah yang berlebihan dan bersamaan dengan kemampuannya mengikat

kelompok sulfhidril pada sistein dan lisin dari protein mitokondria hepatosit, mengakibatkan penurunan respirasi mitokondria, peningkatan stress oksidatif dan disfungsi mitokondria.<sup>5</sup>

Serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT) atau enzim aspartate aminotransferase (AST) dan serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT) atau enzim alanine aminotransferase (ALT) merupakan indikator yang sering digunakan pada kerusakan hepatoseluler. Kadarnya dapat meningkat pada beberapa jenis kelainan hepatic. Rasio SGOT/ SGPT dapat menunjukkan beberapa pola penyakit liver, rasionya kurang atau setara dengan satu terjadi pada *fatty liver non alkoholik* dan pada hepatitis karena virus.<sup>6</sup> Penurunan fungsi dan kerusakan liver secara masif dalam jangka waktu lama serta tidak dapat diperbaiki, membutuhkan prosedur transplantasi. Oleh karena itu, salah satu cara untuk melindungi fungsi liver dengan pemberian antioksidan dari bahan alam, seperti yang terdapat pada rimpang *Curcuma zedoaria* atau dikenal dengan kunyit putih.

*Curcuma zedoaria* adalah produk alam yang digunakan sebagai obat dan termasuk ke dalam kelompok Zingiberaceae dengan bagian rimpangnya telah dieksploitasi secara komersial. Tanaman ini telah dipelajari karena pengaruhnya sebagai antitumor, hepatoprotektif, anti inflamasi dan anti analgesik.<sup>7</sup> Komponen kimia yang terkandung dalam *Curcuma zedoaria* adalah terpenoid, flavonoid, fenilpropanoid dan sesquiterpenes. Diketahui bahwa senyawa fenolik adalah komponen penting karena kemampuannya untuk memberantas kelompok radikal hidroksil.<sup>8</sup> Sehingga diharapkan antioksidan pada rimpang *Curcuma*

*zedoaria* dapat menghambat atau memerangi pembentukan radikal bebas dari penggunaan parasetamol dosis tinggi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol rimpang *Curcuma zedoaria* sebelum dan sesudah pemberian parasetamol dosis yang tinggi terhadap kadar SGOT dan SGPT, serta rasio kedua SGOT/ SGPT.

## METODE

### Perlakuan kepada hewan coba

Penelitian ini menggunakan 24 ekor tikus jantan dewasa (*Rattus norvegicus*) yang dibagi menjadi 4 kelompok yaitu KN, KP, P1 dan P2. perlakuan dilakukan selama 7 hari di Laboratorium hewan coba Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya.

Pada KN tikus tidak diberikan apapun, hanya diberikan larutan CMC 0,5%

Pada KP tikus diberikan parasetamol dosis tinggi 1.35 g/Kg BB atau 1350 mg/ kg BB.

Pada P1 tikus diberikan parasetamol dosis tinggi 1.35 g/Kg BB, kemudian 2 jam berikutnya diberikan ekstrak *Curcuma zedoaria* dosis 105 mg/200g BB (ekstrak *c. zedoaria* sesudah parasetamol)

Pada P2 tikus diberikan ekstrak *Curcuma zedoaria* dosis 105 mg/200g BB, kemudian 2 jam berikutnya diberikan parasetamol dosis tinggi 1,35 g/Kg BB (ekstrak *c. zedoaria* sebelum parasetamol)

### Pengambilan Data

Pada hari 8 setelah perlakuan, dilakukan terminasi hewan coba menggunakan kloroform melalui inhalasi. Setelah itu darah diambil melalui jantung dan didapatkan serum darah. Serum darah

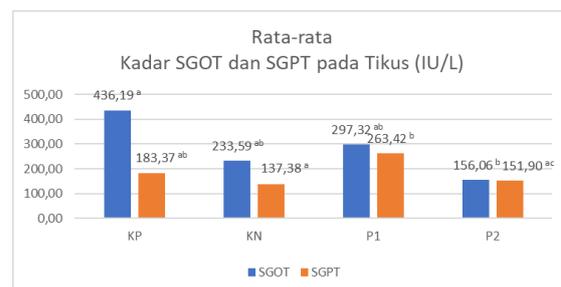
selanjutnya diukur kadar SGOT dan SGPT melalui spektrofotometer.

### Analisis Data

Data dianalisis menggunakan uji non parametrik Kruskal-Wallis untuk menganalisis kadar SGOT dan uji ANOVA untuk menganalisis kadar SGPT.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Pemberian parasetamol dosis 1,35 g/ Kg merupakan dosis yang cukup tinggi atau 1350mg/ Kg. parasetamol dosis tinggi dapat menstimulasi terjadinya hepatotoksik. Pengaruh pemberian parasetamol dan pemberian ekstrak kunyit putih terhadap kadar enzim SGOT dan SGPT dalam darah dapat diamati pada Gambar 1.



Keterangan: *superscript* huruf berbeda menunjukkan perbedaan SGOT atau SGPT antar kelompok.

**Gambar 1.** Rata-rata Hasil Pemeriksaan Kadar SGOT dan SGPT pada Tiap Kelompok Perlakuan

Grafik pada Gambar 1 menunjukkan bahwa kadar SGOT pada KP adalah yang tertinggi (436,19 IU/L), sedangkan kadar SGPT tertinggi terdapat pada kelompok P1 (263,42 IU/L). Kelompok P2 menunjukkan kadar SGOT terendah yaitu 156,06 IU/L, dan SGPT yang terendah terdapat pada KN sebesar 137,38 IU/L. kadar serum SGOT pada KP berbeda signifikan dengan P2, sedangkan kadar SGPT antara KN dan P1, serta P1 dan P2 menunjukkan kadar yang berbeda nyata (ditunjukkan dengan

*superscript* huruf yang berbeda). Rata-rata ladar SGOT dan SGPT antar kelompok dapat dilihat pada Tabel 1 di bawah ini.

**Tabel 1. Rata-rata Rasio Kadar SGOT dan SGPT**

Kelompok	Rata-rata Rasio SGOT/SGPT (IU/L)
KP	2,21
KN	1,85
P1	1,15
P2	1,03

**Tabel 2. Hasil Uji beda antar kelompok untuk Kadar SGOT dan SGPT**

Variabel	Rerata	Min	Maks	Uji Statistik*)
Kadar SGOT	280,78	162,18	399,38	Kruskal-Wallis P value = 0,019*)
Kadar SGPT	184,03	102,86	467,98	ANOVA P value = 0,027*)

\* Terdapat perbedaan signifikan nilai  $p < 0,05$

Nilai  $p$  untuk kadar SGOT menggunakan uji Kruskal-Wallis yaitu 0,019, maupun uji ANOVA terhadap kadar SGPT menunjukkan  $p$  value 0,027, nilai  $p$  value ini kurang dari 0,05, dengan demikian ada beda bermakna (signifikan) untuk jenis perlakuan yaitu pemberian parasetamol dosis tinggi dan pemberian ekstrak kunyit terhadap kadar SGOT dan SGPT, sehingga dapat disimpulkan ada pengaruh ekstrak etanol rimpang *Curcuma zedoaria* sebelum dan sesudah pemberian parasetamol dosis yang tinggi terhadap kadar SGOT dan SGPT.

Untuk melihat perbedaan kadar SGOT dan SGPT antara kelompok perlakuan, dapat diamati dengan *post hoc* test. Kadar SGOT dapat dilihat perbedaan antar kelompok dengan uji Games-Howell dan uji LSD dilakukan untuk melihat perbedaan kadar SGPT antar kelompok. Perbedaan antar kelompok dapat dilihat dari Gambar 1. yang ditunjukkan dari *superscript* yang berbeda menunjukkan

Rata-rata rasio SGOT/SGPT pada tiap kelompok pada Tabel 1 yang terendah terdapat pada kelompok P2 sedangkan pada KN rasio SGOT/SGPT paling tinggi yaitu 2,21 IU/L. Uji statistik pada semua kelompok dapat diamati pada Tabel 2.

perbedaan kadar SGOT atau SGPT antar kelompok.

### **Pengaruh Pemberian Parasetamol Dosis Tinggi**

Pemberian parasetamol pada penelitian ini menggunakan dosis 1,35 g/ Kg atau 1350 mg/Kg yang merupakan dosis tinggi. Penelitian Venkatesan *et al.* (2014) yang memberikan parasetamol dosis tertinggi yaitu 1000 mg/ Kg berat badan menunjukkan perubahan histopatologi pada liver tikus betina, dan didapatkan dosis *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL) pada tikus untuk penggunaan sehari-hari adalah 500 mg/ kg berat badan. Pada penelitian ini dosis parasetamol tunggal ditunjukkan pada model tikus kelompok KP dengan kadar SGOT paling tinggi dibanding kelompok lain, namun tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan kecuali jika dibandingkan dengan P2. Pemberian parasetamol pada tikus tidak menunjukkan pengaruh yang besar, karena tikus lebih resisten dibandingkan mencit terhadap pemberian parasetamol,

sehingga untuk membuat model hepatotoksitas karena parasetamol paling tepat menggunakan mencit sebagai hewan coba.<sup>10</sup>

Kadar SGPT paling tinggi diketahui terjadi pada kelompok P1 yang diberikan parasetamol terlebih dahulu baru diberikan *Curcuma zedoaria* yang berbeda signifikan dengan kelompok KN dan P2. SGOT atau AST akan meningkat pada individu dengan penyakit liver atau ekstrahepatik seperti tiroid, kelaian otot, sedangkan pada SGPT atau ALT merupakan indikator yang lebih baik untuk kerusakan liver karena aktivitas enzim SGPT lebih banyak di liver dibandingkan jaringan lainnya (Oh *et al.*, 2017; McGill, 2016). Pada kelompok P1, terjadi metabolisme dua senyawa aktif sekaligus yaitu parasetamol dan kunyit di liver, sehingga diduga terjadi peningkatan fungsi liver terutama enzim SGPT, akibatnya kadar SGPT pada kelompok ini tertinggi. Kenaikan kadar SGPT dalam serum dapat disebabkan oleh sel-sel yang banyak mengandung enzim transaminase mengalami nekrosis atau hancur, sehingga enzim-enzim tersebut masuk ke dalam peredaran darah (Sari, 2017).

Oksidan dapat terbentuk karena peran parasetamol. Parasetamol dosis tinggi tidak hanya mengakibatkan kerusakan liver karena jumlah NAPQI yang berlebihan. Parasetamol dosis tinggi juga mengakibatkan peningkatan sintesis *nitric oxide* (NO). NO dapat bereaksi dengan superoksida ( $O_2^-$ ) dalam tubuh untuk membentuk *peroxynitrite* yang merupakan jenis radikal bebas. Secara normal, *peroxynitrite* dapat didetoksikasi oleh

*glutathione* sebagai antioksidan. Tetapi dalam parasetamol dosis tinggi, kadar *glutathione* menjadi sangat rendah. Hal ini mengakibatkan *peroxynitrite* menjadi sangat toksik.<sup>14</sup>

Parasetamol dapat dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450 (CYP450) menjadi *N-acetyl-p-benzo-quinoneimine* (NAPQI) yang akan berkonjugasi dengan glutation, sehingga pada dosis tinggi, parasetamol mengakibatkan menurunnya antioksidan glutation. Molekul NAPQI juga menyebabkan kerusakan mitokondria dan stress oksidatif sehingga mengakibatkan nekrosis dan apoptosis jaringan liver.<sup>15</sup>

#### **Pengaruh Pemberian Ekstrak Kunyit Putih**

Pemberian perlakuan baik parasetamol dan ekstrak kunyit menunjukkan pengaruh dalam meningkatkan atau menurunkan kadar SGOT dan SGPT yang terbukti dengan nilai *p value* < 0,05. Enzim SGOT dan SGPT akan meningkat jika terjadi kerusakan pada sel hepatosit. Pada penelitian ini, kadar SGOT pada kelompok tikus normal/ sehat (KN) tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan jika dibandingkan kelompok KP, P1 dan P2 (Tabel 2). Hal ini berarti kadar SGOT yang meningkat baik diberikan parasetamol ataupun ekstrak kunyit tidak berbeda jika dibandingkan tikus sehat. Kadar SGOT pada KP jika dibandingkan dengan P2 menunjukkan beda yang signifikan (*p*=0,013). Pada kelompok P2 menunjukkan kadar SGOT yang paling rendah sebesar 156,06 IU/L. Pada kelompok P2 diberikan 2 kali perlakuan di hari yang sama, yaitu ekstrak kunyit setelah 2 jam adalah parasetamol. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak kunyit

berpengaruh sebagai hepatoprotektan bagi liver, terbukti ketika 2 jam berikutnya diberikan parasetamol, kadar SGOT tetap rendah.

Kadar SGPT tertinggi pada kelompok P1 (263,48 IU/L) yang menunjukkan nilai hampir dua kali lipat dibandingkan tikus sehat (KN). Peningkatan SGPT, spesifik terjadi pada kerusakan hepatoselula<sup>11</sup>, pada kelompok P1 terjadi metabolisme parasetamol dan kunyit dalam waktu bersamaan, terlebih parasetamol diberikan terlebih dahulu sebelum pemberian ekstrak kunyit. Hasil uji *Post-Hoc* dengan LSD pada kelompok P1 dan kelompok P2 berbeda signifikan. Mekanisme hepatoprotektif ekstrak kunyit terjadi karena efek kurkumin yang terkandung di dalamnya, sebagai antioksidan yang mampu menangkap ion superoksida dan memutus rantai antar ion superoksida (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) sehingga mencegah kerusakan sel liver (Marinda (2014). Pada penelitian yang dilakukan oleh (Farzaei *et al.*, 2018) terbukti bahwa pemberian kurkumin sebagai preventif mampu menghambat produksi stress oksidatif. Sedangkan, pemberian kurkumin sebagai kuratif dapat mengontrol keseimbangan antara antioksidan dan oksidan. Terbukti pada penelitian ini kadar SGPT pada pemberian ekstrak kunyit terlebih dahulu (P2) lebih rendah signifikan dibandingkan pemberian parasetamol terlebih dahulu (P1).

Rasio SGOT dan SGPT dapat digunakan sebagai indikator dari kerusakan liver. Rasio SGOT/ SGPT dapat menunjukkan beberapa pola penyakit liver, rasionya kurang atau setara dengan

satu terjadi pada *fatty liver* non alkoholik dan pada infeksi virus hepatitis, rasio SGOT/SGPT lebih dari 2 khas terjadi pada hepatitis karena alkohol sedangkan rasio lebih dari 4 menunjukkan penyakit Wilson's.<sup>6</sup> Semakin tinggi rasio SGOT/SGPT maka probabilitas untuk mengalami fibrosis di liver dan berasosiasi dengan penyakit kardiovaskular juga akan semakin besar.<sup>18</sup> Hasil ini dapat dijadikan prediksi, namun perlu diikuti dengan presentasi klinis pada penderita dengan gangguan liver.

Rasio SGOT/SGPT terbesar ditunjukkan pada kelompok dengan pemberian dosis tunggal parasetamol 1,35g/ Kg BB (KP) sebesar 2,21 IU/L. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh (19), pemberian parasetamol menyebabkan kerusakan pada liver yaitu nekrosis hepatoseluler, perbesaran hepatosit dengan sitoplasma terdegranulasi dan terjadi vakuolasi sitoplasma.

## SIMPULAN

Hasil uji statistik menunjukkan terdapat pengaruh pemberian ekstrak kunyit sebelum dan sesudah parasetamol terhadap kadar SGOT (p value 0,019) dan SGPT (p value 0,027). Rasio SGOT dan SGPT paling tinggi terjadi pada kelompok dengan pemberian parasetamol dosis tunggal 1,35 g/Kg BB. Pemberian parasetamol dan ekstrak kunyit terlihat lebih besar pengaruhnya pada kadar SGPT, sehingga SGPT secara spesifik dapat dijadikan indikator pada gangguan di liver.

## DUKUNGAN FINANSIAL

Dana Penelitian dibiayai oleh Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat (LPPM) Universitas Wijaya Kusuma Surabaya dalam dana internal penelitian.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada Laboratorium Hewan Coba dan Laboratorium Biokimia

Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya atas bantuan dan fasilitas penelitian.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Penelitian ini merupakan bagian dari paying penelitian yang didanai oleh LPPM dengan judul proposal “Ekstrak Kunyit Putih (*Curcuma Zedoaria*) Sebagai Hepatoprotektan Terhadap Parasetamol Dosis Toksik”.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Ferner RE, Dear JW, Bateman DN. Management of paracetamol poisoning. *Bmj*. 2011;342(7804):968–72.
2. Ibrahim T, Agnihotri S, Agnihotri AK. Paracetamol Toxicity- An Overview. *Emerg Med Open Access*. 2013;03(06).
3. Jaeschke H. Acetaminophen: Dose-Dependent Drug Hepatotoxicity and Acute Liver Failure in Patients. *Dig Dis*. 2015;33(4):464–71.
4. Hodgman MJ, Garrard AR. A Review of Acetaminophen Poisoning. *Crit Care Clin [Internet]*. 2012;28(4):499–516. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2012.07.006>
5. Tittarelli R, Pellegrini M, Scarpellini MG, Marinelli E, Bruti V, Di Luca NM, et al. Hepatotoxicity of paracetamol and related fatalities. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(1):95–101.
6. Al-Busafi SA, Hilzenrat N. Mild Hypertransaminasemia in Primary Care. *ISRN Hepatol*. 2013;2013:1–6.
7. Rahman A, Afroz M, Islam R, Islam KD, Amzad Hossain M, Na M. In vitro antioxidant potential of the essential oil and leaf extracts of *Curcuma zedoaria* Rosc. *J Appl Pharm Sci*. 2014;4(2):107–11.
8. Tariq S, Imran M, Mushtaq Z, Asghar N. Phytopreventive antihypercholesterolemic and antilipidemic perspectives of zedoary (*Curcuma Zedoaria* Roscoe.) herbal tea. *Lipids Health Dis [Internet]*. 2016;15(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12944-016-0210-y>
9. Venkatesan PS, Deecaraman M, Vijayalakshmi M, Sakthivelan SM. Sub-acute toxicity studies of acetaminophen in sprague dawley rats. *Biol Pharm Bull*. 2014;37(7):1184–90.
10. Jeong T Bin, Kim J-H, Kim SH, Lee S, Son SW, Lim Y, et al. Comparison of toxic responses to acetaminophen challenge in ICR mice originating from different sources. *Lab Anim Res*. 2019;35(1):1–7.
11. Oh RC, Husted TR, Ali SM, Pantsari MW. Mildly Elevated Liver

- Transaminase Levels: Causes and Evaluation. *Am Fam Physician*. 2017;96(11):709–15.
12. McGill MR. The past and present of serum aminotransferases and the future of liver injury biomarkers. *EXCLI J*. 2016;15:817–28.
  13. Nurfitri Saridewi M, Bahar M, Anisah A. Uji Efektivitas Antibakteri Perasan Jus Buah Nanas (*Ananas comosus*) Terhadap Pertumbuhan Isolat Bakteri Plak Gigi di Puskesmas Kecamatan Tanah Abang Periode April 2017. *Biog J Ilm Biol*. 2017;5(2):104–10.
  14. Dhanurwido MB, Pendidikan P, Kedokteran S, Kedokteran F, Diponegoro U. Efek Vitamin-E Terhadap Kadar Alkali Phosphatase Serum Pada Tikus Sprague Dawley. 2013;
  15. Ardiaria M. Pengaruh Vitamin E Terhadap Kadar SGOT dan SGPT pada Tikus yang Diberi Parasetamol. 2017;5(2):50–68.
  16. Marinda FD. Hepatoprotective effect of curcumin. *J Majority*. 2014;3(7):52-56
  17. Catanzaro M, Corsini E, Rosini M, Racchi M, Lanni C. Immunomodulators inspired by nature: A review on curcumin and Echinacea. *Molecules*. 2018;23(11):1–17.
  18. Ewid M, Sherif H, Allihimy AS, Alharbi SA, Aldrewesh DA, Alkuraydis SA, et al. AST/ALT ratio predicts the functional severity of chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. *BMC Res Notes [Internet]*. 2020;13(1):1–6. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13104-020-05031-3>
  19. Tania POA, Misuari PA, Yudhayana S, Prayoga KAE. Liver Histopathological Change and Malondialdehyde Level of *Rattus Norvegicus* on Administration of Curcuma Zedoaria and Paracetamol Toxic Dose. *Indones J Med Lab Sci Technol*. 2021;3(1):38–46.