

Efek Protektif Tepung Pisang, Singkong dan Jagung terhadap Hepatotoksisitas Tikus Jantan Malnutrisi

Protective Effect of Banana, Cassava, and Corn Flours on Hepatotoxicity of Malnourished Male Rats

Najib Mohammed¹, Sri Rahayu Lestari^{1*}, Hendra Susanto¹, Yunita Rakhmawati¹

¹Departemen Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Malang, Malang, Indonesia

INFO ARTIKEL

Received: 08-12-2023

Accepted: 16-05-2024

Published online: 30-09-2024

*Koresponden:

Sri Rahayu Lestari

sriahayulestari@um.ac.id

 DOI:

10.20473/amnt.v8i3.2024.398-408

Tersedia secara online:

[https://e-](https://e-journal.unair.ac.id/AMNT)

[journal.unair.ac.id/AMNT](https://e-journal.unair.ac.id/AMNT)

Kata Kunci:

Hepatotoksisitas, Malnutrisi, Tepung Pisang, Singkong, Jagung

ABSTRAK

Latar Belakang: Hepatotoksisitas akibat malnutrisi mengacu pada kerusakan hati yang terjadi akibat nutrisi yang tidak memadai, sehingga menyebabkan stres oksidatif dan kerusakan sel hati.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi efek perlindungan tepung pisang, singkong, dan jagung terhadap hepatotoksisitas yang disebabkan oleh malnutrisi pada tikus jantan.

Metode: Dua puluh empat tikus jantan dibagi menjadi enam kelompok (n=4): (1) tikus dengan 30 g pakan normal setiap hari selama 45 hari; (2) tikus dengan 30 g pakan malnutrisi setiap hari selama 45 hari; tikus dengan pakan malnutrisi (30 g) setiap hari selama 15 hari dan kemudian diberi perlakuan dengan pakan normal (3), tepung pisang (4), tepung singkong (5), dan tepung jagung (6), selama 30 hari. Kelompok malnutrisi menerima diet dengan defisiensi protein selama 15 hari, kemudian diberi diet sesuai dengan masing-masing kelompok perlakuan. Enzim hati dianalisis, termasuk kadar *aspartat aminotransferase* (AST) dan *alanin aminotransferase* (ALT). Selanjutnya, perubahan histopatologi hati pada masing-masing kelompok dievaluasi dengan menggunakan pewarnaan *Hematoxylin eosin*.

Hasil: Kadar AST pada tikus jantan malnutrisi meningkat signifikan ($p < 0,05$) ($240,75 \pm 67,23$ U/L) dibandingkan kelompok kontrol ($170,00 \pm 33,52$ U/L). Sedangkan kadar ALT ($66,75 \pm 12,69$ U/L) mengalami penurunan dibandingkan kelompok kontrol ($98,75 \pm 26,61$ U/L). Selain itu, pola makan malnutrisi pada tikus menyebabkan perubahan signifikan pada histologi hati, antara lain infiltrasi sel inflamasi, nekrosis, kongesti vena sentral, vakuolisasi sitoplasma, dan pelebaran sinusoid hati. Menariknya, kadar AST dan ALT yang dinormalisasi dan perbaikan histologi hati diamati pada tikus yang kekurangan gizi setelah menerima pakan normal dan tepung pisang, singkong, dan jagung.

Kesimpulan: Tepung pisang, singkong, dan jagung menunjukkan aktivitas hepatoprotektif terhadap hepatotoksisitas akibat malnutrisi pada tikus jantan malnutrisi.

PENDAHULUAN

Konsumsi atau penyerapan protein yang tidak mencukupi menyebabkan malnutrisi protein, yang menyebabkan perubahan patofisiologis yang mempengaruhi banyak jaringan manusia¹. Perubahan ini mungkin memiliki dampak jangka panjang pada struktur, fungsi, dan metabolisme jaringan². Selain itu, individu yang mengalami malnutrisi protein menunjukkan peningkatan tingkat stres oksidatif, yang berpotensi menyebabkan disfungsi pada organel tertentu³. Malnutrisi dikaitkan dengan stres metabolik, dan karena peran hati sebagai organ metabolisme yang signifikan, maka akan dikaitkan dengan perubahan metabolisme hati, yang mengindikasikan stres oksidatif⁴. Penyakit hati dapat dipicu oleh berbagai faktor, termasuk malnutrisi,

dengan tahap awal ditandai dengan stres oksidatif dan peradangan. Proses ini pada akhirnya dapat menyebabkan perkembangan fibrosis, sirosis, dan karsinoma hepatoseluler⁵

Aspartat aminotransferase (AST) dan *alanin aminotransferase* (ALT) adalah enzim yang terutama ditemukan di sel hati dan jantung dan juga di ginjal, otot, dan pankreas dalam jumlah yang lebih kecil. Ketika hati atau jantung rusak, kedua enzim ini dilepaskan ke dalam aliran darah, sehingga menghasilkan kadar enzim yang tinggi⁶. Malnutrisi menghambat produksi AST, ALT, dan bilirubin, sehingga berdampak pada fungsi hati. Lebih lanjut, malnutrisi dapat menurunkan enzim endogen dalam tubuh sehingga mengganggu kesehatan dan kondisi fisiologis organ tubuh pada individu yang

mengalami malnutrisi⁷. Pencegahan kerusakan sel hati diperlukan dengan memberikan asupan antioksidan dari sumber luar, termasuk senyawa tumbuhan.

Sistem antioksidan yang efektif dapat mengatur keseimbangan radikal bebas dalam tubuh⁸. Buah-buahan dan sayuran kaya akan fenolik, flavonoid, dan karotenoid, yang berkontribusi signifikan terhadap aktivitas antioksidan⁹. Pisang adalah salah satu tanaman obat terpilih yang meningkatkan sistem antioksidan yang dikemas dengan senyawa bermanfaat seperti fenolik, karotenoid, amina biogenik, dan fitosterol, yang memiliki sifat antioksidan yang membantu melindungi tubuh dari stres oksidatif, sehingga berkontribusi positif bagi kesehatan manusia¹⁰. Pisang juga dikenal karena sifat hepatoprotektifnya karena kandungan alkaloid, fenol, flavonoid, tanin, dan saponin. Senyawa ini memberikan manfaat antioksidan, anti diabetes, anti kanker, anti inflamasi, dan anti mikroba¹¹. Fenolik dan flavonoid memperbaiki struktur histologis, menunjukkan potensi sebagai agen pelindung hepato, dan secara signifikan mengurangi parameter biokimia dan imunohistokimia, mengembalikannya ke tingkat mendekati normal^{12,13}.

Singkong merupakan tanaman asli yang berpotensi memperbaiki malnutrisi dan meningkatkan akses terhadap pola makan sehat dan seimbang dengan menyediakan protein dalam jumlah besar dan nutrisi penting lainnya^{14,15}. Singkong kaya akan antosianin dan menunjukkan aktivitas antioksidan, anti-inflamasi, dan biologis lainnya¹⁶. Malnutrisi dapat diatasi dengan menggunakan tepung jagung, campuran jagung-kedelai yang telah terbukti cukup efektif dalam mengobati kasus malnutrisi akut sedang¹⁷. Jagung mengandung serat, asam amino esensial, dan zat gizi mikro (vitamin A, zinc (Zn), dan zat besi (Fe)) serta dapat digunakan untuk memerangi malnutrisi^{18,19}. Kapasitas antioksidan tinggi yang ditunjukkan oleh peptida jagung menunjukkan potensi signifikan bagi mereka untuk berfungsi sebagai antioksidan alami dalam nutrisi²⁰. Penelitian sebelumnya menemukan bahwa formulasi biji jagung, kedelai, dan pisang matang memenuhi standar penggunaan makanan terapeutik untuk mengatasi masalah malnutrisi akut²¹. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek perlindungan tepung pisang, singkong, dan jagung terhadap hepatotoksitas yang disebabkan oleh malnutrisi pada tikus jantan.

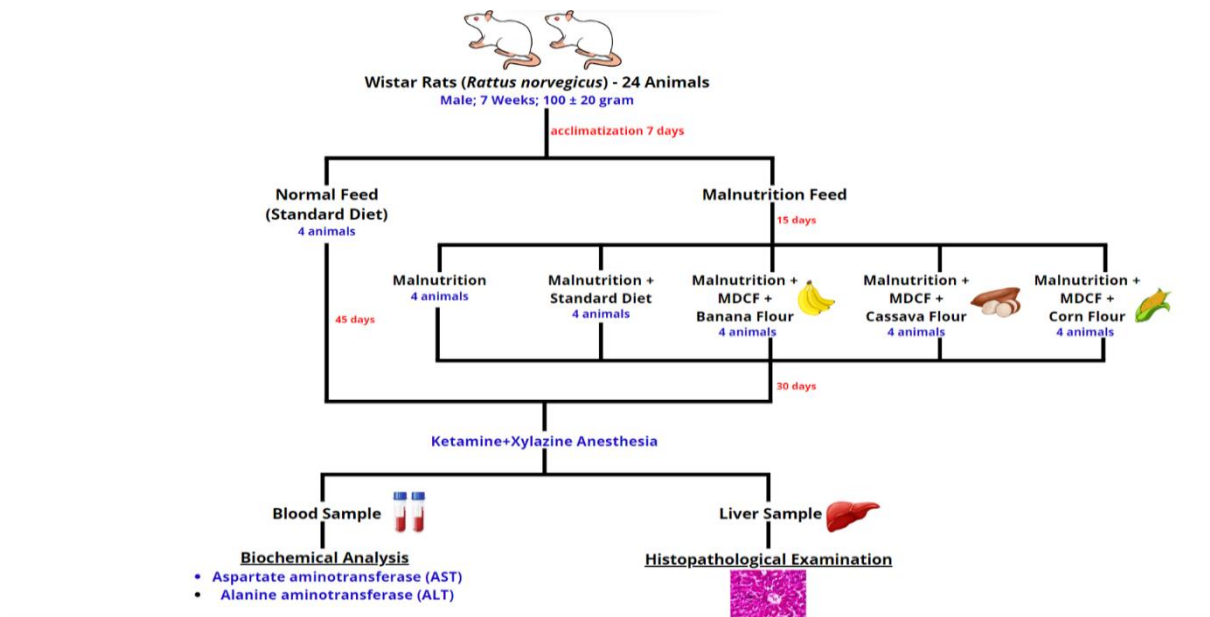
METODE

Persiapan Tepung

Pisang (*Musa paradisiaca*), singkong (*Manihot esculenta*), dan jagung (*Zea mays L.*) dibersihkan terlebih dahulu sebelum diolah menjadi tepung secara terpisah. Tanaman direbus dengan uap panas selama 5 menit. Tanaman kemudian didinginkan, dikupas, ditiriskan, dan diiris menggunakan alat pengiris manual berukuran kurang lebih 0,5 cm. Irisan tanaman dikeringkan menggunakan oven pada suhu 55°C selama 6 jam. Irisan tanaman kering dihaluskan menggunakan grinder dan diayak menggunakan ayakan 80 mesh²³. Tepung pisang, jagung, dan singkong diberikan sebagai pakan pada hewan coba (30 g/tikus/hari). Pemantauan yang cermat dilakukan setiap hari untuk memastikan semua hewan mengonsumsi tepung dalam jumlah yang cukup. Selanjutnya, setiap porsi yang tidak dimakan diukur dan dicatat untuk memverifikasi tingkat konsumsi.

Desain Penelitian dan Eksperimental Hewan

Seluruh protokol percobaan dalam penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Politeknik Kesehatan Negeri Malang (nomor persetujuan 802/KEPK-POLKESMA/2023). Desain penelitian penelitian ini ditunjukkan pada Gambar 1. Tikus Wistar jantan dewasa (100 ± 20 g), umur 7 minggu, diperoleh dari Malang Murine Farm dan mendapat pakan komersial selama satu minggu dalam kondisi terkontrol dengan akses makanan tidak terbatas dan air ad libitum. Hewan-hewan tersebut secara acak dibagi menjadi enam kelompok (n=4): (1) tikus menerima 30 g pakan normal setiap hari selama 45 hari; (2) tikus menerima 30 g pakan malnutrisi setiap hari selama 45 hari; tikus mendapat pakan malnutrisi (30 g) setiap hari selama 15 hari kemudian diberi pakan normal (3), tepung pisang (4), tepung singkong (5), dan tepung jagung (6), selama 30 hari. Diet gizi buruk terdiri dari tepung tapioka 10 g/30 g + kulit jagung 20 g/30 g + minyak jagung 5 g/30 g + campuran vitamin dan mineral 0,015 g/30 g. Makanan pelengkap terarah mikroba tepung pisang (MDCF) terdiri dari tepung pisang 9,37 g/30 g + tepung tempe 3,75 g/30 g + tepung buncis 3,75 g/30 g + tepung kacang tanah 3,75 g/30 g + minyak jagung 3,75 g/30 g + sukrosa 5,62 g/30 g + campuran mikronutrien 0,015 g/30 g²². Sama seperti kelompok pengolahan lainnya, namun tepung pisang diganti dengan tepung singkong dan tepung jagung. Setelah diberi perlakuan, hewan dibius dengan ketamine (Pfizer, diberi dari PT Ekapharindo Putramas) dan segera dibedah.



Gambar 1. Rancangan Penelitian

Indikator Malnutrisi

Berat badan dan pertumbuhan rambut digunakan sebagai indikator malnutrisi. Bobot badan dan parameter morfologi diamati setiap minggu. Tikus percobaan yang kekurangan gizi dengan penurunan berat badan dan pertumbuhan rambut yang tidak sehat dibandingkan dengan hewan sehat.

Evaluasi Hepatotoksitas

Koleksi Serum Darah

Darah diisolasi langsung dari jantung tikus. Sampel darah ditempatkan dalam tabung tanpa antikoagulan pada suhu kamar (37°C) selama satu jam. Darah beku disentrifugasi pada kecepatan 3000 rpm, suhu 4°C selama 15 menit. Serum dikumpulkan dan disimpan dalam freezer dalam pada suhu -24°C untuk analisis lebih lanjut

Analisis Biokimia

Enzim hati, termasuk *alanine aminotransferase* (ALT), dan *aspartate aminotransferase* (AST) dinilai menggunakan DIALAB GOT (AST), Mod. IFCC, DIALAB GMBH dengan metode pemeriksaan kinetik IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) pada 340 nm. Konsentrasi ALT dan AST dilakukan di Laboratorium Patologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang. Penilaian ini mengukur kadar ALT dan AST dalam serum darah untuk mengevaluasi aktivitas biokimia yang berhubungan dengan fungsi hati.

Pemeriksaan Histopatologis

Hati tikus diisolasi dan ditimbang. Kemudian, hati dipotong menjadi potongan kecil dan difiksasi dengan

formalin 10% selama 24 jam. Hati dibersihkan dengan air mengalir dan dilestarikan dalam alkohol etil 70%. Sampel di-dehidrasi, di-klarifikasi, dan ditanam dalam lilin parafin. Balok parafin dipotong dengan ketebalan 5 mikron menggunakan mikrotom rotary dan diwarnai dengan hematoxylin dan eosin. Bagian-bagian hati diamati menggunakan mikroskop Olympus tipe CX33 (Olympus, Jepang) dan kamera Olympus SZ61 EP50 (Olympus, Jepang).

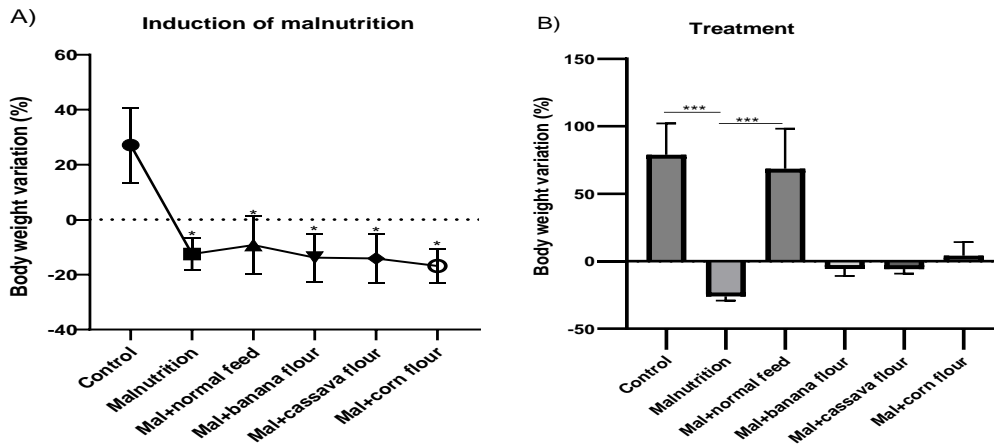
Analisis Statistik

Data dianalisis secara statistik menggunakan analisis varian satu arah (ANOVA). Data biokimia dilaporkan sebagai rata-rata \pm S.D. Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan software SPSS 22.0 for Windows dengan p-value <0,05.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Perubahan Berat Badan

Gambar 2A menunjukkan bahwa malnutrisi menyebabkan penurunan berat badan tikus jantan secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol (-21,51 \pm 3,20 berbanding 61,63 \pm 53,94%). Selama masa pengobatan, penurunan berat badan tikus malnutrisi terus berlanjut hingga akhir pengobatan (Gambar 2B). Menariknya, variasi berat badan meningkat secara signifikan pada tikus kekurangan gizi yang diberi pakan normal. Pertambahan berat badan juga meningkat pada tikus yang kekurangan gizi yang diberi makan pisang, singkong, dan tepung jagung (Gambar 2B). Nilai negatif pada variasi berat badan menunjukkan penurunan berat badan (Tabel 1).



Gambar 2. Perubahan Variasi Berat Badan (A) Pada Saat Gizi Buruk dan (B) Selama Saat Perlakuan

Tabel 1. Perubahan Variasi Berat Badan pada Semua Kelompok Perlakuan.

Kelompok	Variasi Berat Badan (%)
Kontrol	61,63±53,94
Malnutrisi	-21,51±3,20 ^{a**}
Malnutrisi dengan pakan normal	42,62±38,00 ^{b*}
Malnutrisi dengan tepung pisang	-2,60±4,54
Malnutrisi dengan tepung singkong	-3,00±11,63
Malnutrisi dengan tepung jagung	-1,70±5,62

(Nilai adalah mean ± standar deviasi (SD) dari empat tikus dalam setiap kelompok). (*) Signifikan secara statistik (P <0.05). a: berbeda secara signifikan dari kelompok kontrol, b: berbeda secara signifikan dari kelompok malnutrisi.

Evaluasi Enzim Hati

Fungsi hati juga terpengaruh setelah induksi diet malnutrisi, yang ditunjukkan dengan perubahan kadar AST dan ALT serum dibandingkan dengan hewan kontrol. Pemberian diet malnutrisi (30 g/hari) selama 15 hari secara signifikan (p<0,05) menyebabkan peningkatan kadar AST yang signifikan pada tikus jantan dibandingkan kelompok kontrol (Tabel 2). Hal kusus, tingkat AST pada tikus yang kekurangan gizi menurun secara signifikan (p<0,05) setelah 30 hari pengobatan dengan pakan

normal dan tepung pisang, singkong, dan jagung (Tabel 2). Selanjutnya kadar ALT tikus jantan mengalami penurunan setelah diberi pakan malnutrisi dan kemudian membaik setelah mendapat pakan normal dan tiga jenis tepung. Penurunan AST dan peningkatan kadar ALT pada tingkat yang sama dengan kelompok kontrol merupakan indikator signifikan peningkatan fungsi hati pada tikus malnutrisi yang diberi makanan yang mengandung pakan normal dan tepung pisang, singkong, dan jagung.

Tabel 2. Perubahan Konsentrasi Enzim AST dan ALT pada Semua Kelompok Perlakuan

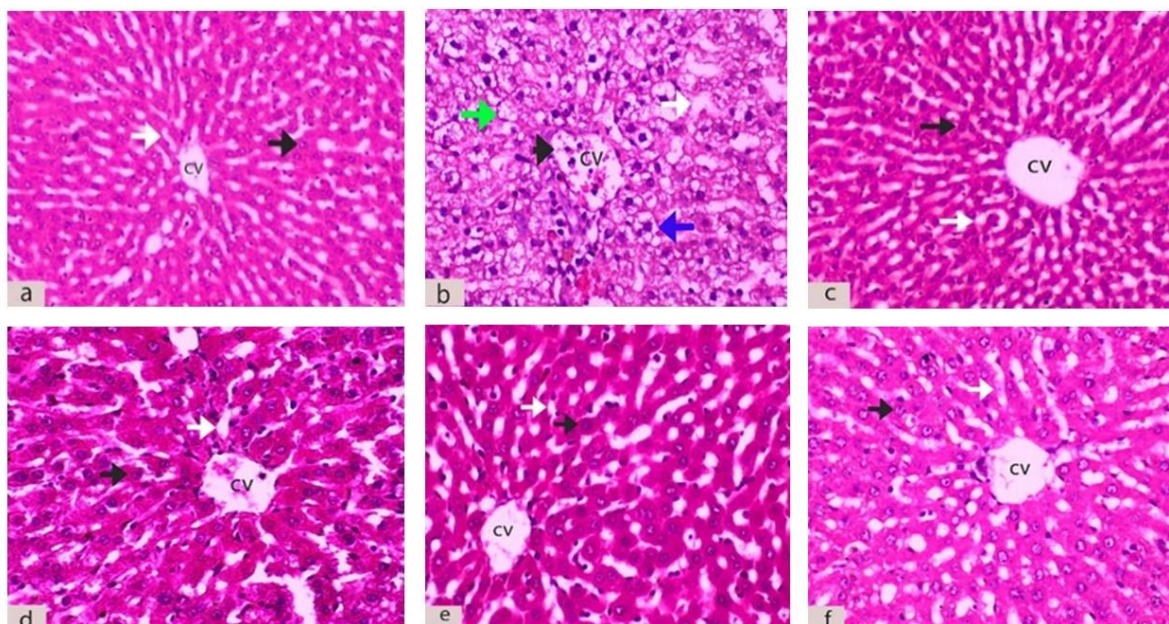
Kelompok	ALT (U/L)	AST (U/L)
Kontrol	98,75±26,61	170,00±33,52
Malnutrisi	66,75±12,69	240,75±67,23 ^{a*}
Malnutrisi dengan pakan normal	88,75±24,55	145,75±34,72 ^{b*}
Malnutrisi dengan tepung pisang	93,25±40,03	153,50±22,25 ^{b*}
Malnutrisi dengan tepung singkong	87,00±34,59	180,00±35,79 ^{b*}
Malnutrisi dengan tepung jagung	79,50±23,01	175,25±28,45 ^{b*}

(Nilai adalah mean ± standar deviasi (SD) dari empat tikus di setiap kelompok). (*) Signifikan Secara Statistik (P<0,05). a: berbeda nyata dengan kelompok kontrol, b: berbeda nyata dengan kelompok gizi buruk, AST: Aspartat Aminotransferase, ALT: Alanin Aminotransferase.

Hasil Histologi Hati

Mikroanatomi hati kelompok kontrol menunjukkan lobulus hati normal dengan pola hepatosit polihedral yang seragam, membentuk tali hepatosit yang memanjang dari pinggir lobulus hati ke vena sentral. Dalam susunan ini, setidaknya satu permukaan sel berbatasan dengan pembuluh sinusoidal (Gambar 3a). Bagian hati tikus yang diberi nutrisi kurang selama 15 hari menunjukkan gangguan arsitektur histologis dengan vakuolisasi sitoplasma, pelebaran sinusoid, kongesti pada

vena sentral, dilatasi vena, infiltrasi sel inflamasi di sekitar vena sentral, perdarahan, dan nekrosis sel hati lainnya. dibandingkan dengan kelompok kontrol (Gambar 3b). Kelompok yang diberi perlakuan malnutrisi selama 15 hari dilanjutkan dengan pemberian pakan teratur, tepung pisang, singkong, dan jagung menunjukkan perbaikan histologis yang signifikan, ditandai dengan sel normal dengan sedikit vakuolisasi sitoplasma, sedikit kongesti pada vena sentral, dan sedikit nekrosis (Gambar 3 masing-masing c, d, e, dan f).



Gambar 3. Pengamatan perubahan histologis hepar semua kelompok perlakuan. (a) Kelompok kontrol menunjukkan pola hepatosit polihedral yang seragam yang menyebar dari vena sentral dengan ruang sinusoidal normal. (b) Kelompok malnutrisi menunjukkan kerusakan dan kemacetan vena sentral, dan banyak hepatosit berada dalam kondisi perubahan dan degenerasi. Infiltrasi sel inflamasi di sekitar vena sentral (panah), hepatosit dengan vakuolisasi sitoplasma (panah biru), nekrosis pada hepatosit (panah hijau), dan sinusoid hepatic melebar. (c, d, e, f) Tikus yang kekurangan gizi + pakan normal, pisang, singkong, dan tepung jagung, masing-masing, menunjukkan perbaikan arsitektur hati yang lebih baik dengan sedikit vakuolisasi dan nekrosis serta tidak ada kemacetan di vena sentral. Hepatosit (panah hitam); Sinusoidal (panah putih); Vena Sentral (CV). (H&E, pembesaran 400X).

Studi saat ini berfokus secara eksklusif pada pengurangan asupan protein sambil mempertahankan jumlah makronutrien dan mikronutrien lainnya yang cukup. Kelompok kontrol mendapat diet cukup protein, dan kelompok malnutrisi mendapat diet kekurangan protein. Semua kelompok eksperimen menerima jumlah makanan yang sama dan jumlah minimum harian yang direkomendasikan untuk konsumsi mikronutrien. Malnutrisi telah digunakan untuk menyebabkan kerusakan hati pada model hewan percobaan. Oleh karena itu, perubahan pada hewan percobaan sebagian besar berasal dari pengurangan asupan protein.

Hepatotoksitas dan kerusakan hati akibat malnutrisi pada hati tikus dinilai dengan memeriksa beberapa parameter, antara lain perubahan berat badan, penanda fungsi hati, dan perubahan histologis hati. Tikus yang diberi diet kekurangan protein menunjukkan penurunan berat badan awal yang signifikan sekitar 21% setelah 45 hari, yang menunjukkan malnutrisi. Temuan serupa dilaporkan oleh de Oliveira dkk. (2014), yang menemukan penurunan berat badan dan kadar albumin serum pada tikus yang diberi diet rendah protein dibandingkan dengan kelompok kontrol²⁴. Jansson dkk. (2006) menyatakan bahwa keadaan katabolik dan pemecahan simpanan lemak dan protein menyebabkan rendahnya penambahan berat badan²⁵. Hati memainkan peran penting dalam berbagai proses metabolisme, dan malnutrisi dalam jangka waktu lama akan meningkatkan tekanan pada fungsi hati, yang menyebabkan penurunan berat badan secara signifikan, kemungkinan besar disebabkan oleh penurunan kadar glikogen dan protein di

hati dan otot²⁶. Penelitian saat ini menunjukkan korelasi terbalik antara tingkat enzim AST dan berat badan pada tikus yang kekurangan gizi, yang menunjukkan adanya dampak status gizi pada jaringan hati. Harris dkk. (2013) juga melaporkan adanya hubungan antara malnutrisi dan peningkatan kadar AST dengan penurunan berat badan pada individu penderita anoreksia²⁷. Memulihkan berat badan melalui pemberian makan kembali dikaitkan dengan penurunan tingkat enzim ini. Hal ini menegaskan dampak langsung status gizi terhadap enzim hati dan berat badan, seperti yang dijelaskan dalam penelitian kami. Hasil ini mencerminkan penelitian Wojciak (2014) yang juga menemukan pengaruh malnutrisi terhadap indikator hati, penurunan berat badan, dan peningkatan aktivitas fisik pada tikus malnutrisi²⁸.

Hati merupakan kelenjar terbesar dalam tubuh, mengendalikan banyak proses biologis yang memerlukan energi, seperti biosintesis, ekskresi, detoksifikasi, dan metabolisme berbagai senyawa. Dalam kasus kehilangan sel dalam jumlah besar, hati dapat beregenerasi melalui proliferasi sel, namun proses ini mungkin gagal jika kehilangan sel melebihi batas tertentu, sehingga mengakibatkan kerusakan hati. Stres oksidatif dapat diperburuk dengan malnutrisi dan menyebabkan cedera jaringan pada beberapa organ, terutama hati. Oleh karena itu, perubahan yang disebabkan oleh malnutrisi ini tercermin dalam parameter kimia dan perubahan histologis. Penelitian ini menunjukkan bahwa kelompok tikus yang mengalami malnutrisi mengalami kerusakan hati, yang terlihat melalui peningkatan kadar AST dan penurunan kadar ALT yang penting untuk proses biologis

dibandingkan dengan kelompok kontrol. Selain itu, pengamatan kami didukung oleh perubahan histologis yang parah pada jaringan hati, memberikan bukti adanya cedera hati akibat malnutrisi. Hal ini konsisten dengan penelitian sebelumnya yang menemukan bahwa hewan yang kekurangan gizi memiliki tingkat ALT yang lebih rendah dan tingkat AST yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol²⁹. Sebaliknya, penelitian sebelumnya menunjukkan peningkatan yang signifikan pada ALP, ALT, AST, total protein, dan total bilirubin pada tikus Wistar albino jantan yang kekurangan gizi⁷.

Serum ALT adalah enzim yang diproduksi hati yang dilepaskan ke aliran darah terkait dengan ukuran hati dan status nutrisi. Peningkatan ALT bukanlah temuan universal pada malnutrisi energi protein pada hewan³⁰. Rendahnya tingkat ALT yang ditemukan pada hewan yang kekurangan gizi dapat dikaitkan dengan faktor-faktor seperti kelemahan, sarkopenia, dan penurunan fungsi hati, serta usia, tingkat keparahan kekurangan gizi, dan indeks massa tubuh yang lebih rendah³¹. Khususnya, aktivitas AST cenderung meningkat atau tetap stabil seiring bertambahnya usia, sedangkan aktivitas ALT menurun pada populasi lansia³². Kadar ALT yang lebih rendah juga dikaitkan dengan penurunan kadar albumin dan angka kematian yang lebih tinggi pada pasien gagal jantung, seperti yang diidentifikasi oleh Ambrosy dkk., (2015)³³. Hubungan antara BMI yang lebih rendah atau lemak tubuh dengan penurunan aktivitas ALT dapat mengindikasikan kerusakan hati pada kasus malnutrisi, karena AST cenderung meningkat lebih banyak dibandingkan ALT karena AST sebagian besar ditemukan di daerah sentrilobular³⁴. Selain itu, malnutrisi dapat dikaitkan dengan defisiensi piridoksin, yang dapat menyebabkan penurunan kadar ALT. Alasannya adalah karena defisiensi hati piridoksal 5'-fosfat, kofaktor aktivitas enzimatis ALT³⁵. Hal ini semakin menggarisbawahi signifikansi klinis ALT sebagai penanda potensial untuk mengidentifikasi dan menilai malnutrisi dalam berbagai konteks medis.

Ketidakeimbangan kadar enzim ini merupakan penanda disfungsi dan kerusakan sel hati. Enzim-enzim ini terletak di dalam sitoplasma hepatosit, dan setiap kerusakan pada sel-sel ini mengakibatkan pelepasan enzim-enzim ini ke dalam aliran darah, yang menyebabkan peningkatan kadarnya³⁶. Malnutrisi dapat mengubah membran plasma hepatosit dan kehilangan integritas fungsionalnya, sehingga meningkatkan permeabilitas membran plasma, yang menjelaskan peningkatan kadar enzim AST yang diamati dalam darah tikus³⁷. Kebocoran zat-zat enzimatis ini ke dalam aliran darah ketika disfungsi hati menunjukkan tingkat kerusakan hati³⁸. Hasil penelitian ini konsisten dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan adanya hubungan antara malnutrisi dan enzim hati³⁹, serta hubungan antara malnutrisi dan kondisi seperti hepatitis, stres oksidatif, dan disfungsi hati^{40,41}. Bukti ini menggarisbawahi dampak besar malnutrisi terhadap kesehatan hati dan menyoroti pentingnya pemantauan enzim hati sebagai indikator hepatotoksitas pada malnutrisi protein.

Malnutrisi dapat menyebabkan stres oksidatif, suatu kondisi di mana terdapat ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas berbahaya dan kemampuan tubuh

untuk menetralsirnya dengan antioksidan karena gangguan enzim antioksidan, sehingga merusak sel-sel hati dan mengganggu fungsinya. Hal ini terlihat pada hepatitis akibat malnutrisi pada tikus yang terkena pembatasan makanan⁴². Sebuah penelitian menemukan bahwa kelaparan dapat menyebabkan peningkatan stres oksidatif dengan melemahkan mekanisme pertahanan antioksidan^{43,39}. Berkurangnya asupan nutrisi dapat menyebabkan perubahan metabolisme hati, yang mengindikasikan stres oksidatif, produksi ROS berlebih, dan defisiensi antioksidan hati⁴. Peningkatan konsentrasi ROS dan radikal bebas dapat secara signifikan merusak struktur sel, asam nukleat, lipid, dan protein⁴⁴, yang berpuncak pada cedera sel dan nekrosis di dalam hati. Sel nekrotik mengosongkan isinya ke dalam aliran darah, mengakibatkan peningkatan aktivitas transaminase, yang dicontohkan dengan peningkatan kadar AST. Penelitian sebelumnya menunjukkan adanya peningkatan kadar AST dan ALT pada serum tikus ketika terjadi cedera stres oksidatif, kemudian kadar enzimnya membaik setelah pengobatan dengan antioksidan⁴⁵.

Salah satu mekanisme yang mendasari kerusakan hati akibat malnutrisi adalah penurunan sekresi insulin, yang meningkatkan kadar glukosa darah dan, dengan demikian, gangguan enzim antioksidan. Hal ini dikonfirmasi oleh penelitian sebelumnya yang menemukan tingkat insulin plasma yang jauh lebih rendah pada pasien dewasa muda yang kekurangan gizi⁴⁶, dan pada tikus Wistar jantan yang kekurangan gizi⁴⁷, serta peningkatan pelepasan glukagon, yang menyebabkan pelepasan glukosa ke dalam aliran darah, pemecahan glikogen hati, dan peningkatan vakuola autophagic di jaringan hati^{26,27}. Selain itu, Oboh dkk. (2015) menemukan bahwa hiperglikemia dapat menyebabkan stres oksidatif akibat produksi ROS, yang selanjutnya mempengaruhi fungsi hati dan pankreas pada individu yang kekurangan gizi⁴⁸. Penelitian pada tikus yang mengalami malnutrisi dan diabetes menunjukkan adanya hubungan antara rendahnya aktivitas enzim antioksidan dengan berkurangnya insulin, dimana tikus mengalami gangguan pada aktivitas enzim antioksidan. Yang penting, pemberian pakan ulang dan suntikan insulin menunjukkan potensi untuk memperbaiki gangguan enzim^{49,43,50}. Malnutrisi memiliki aspek imunologi, individu dengan malnutrisi dan diabetes melitus Tipe 2 cenderung memiliki kadar adiponektin dan adipisin yang jauh lebih tinggi serta kadar leptin, Tipe 1, Tipe 2, Tipe 17, sitokin pro-inflamasi dan regulator yang secara signifikan lebih rendah⁵¹. Perubahan kadar sitokin ini penting karena menunjukkan potensi efek imunomodulator pada hati, yang selanjutnya dapat mempengaruhi fungsi hati dan kerentanan terhadap kerusakan.

Hasil penelitian ini menunjukkan perlunya mengatasi kerusakan hati akibat kekurangan gizi. Hal ini akan membantu menghindari kemungkinan komplikasi dalam aktivitas metabolisme hati yang melibatkan enzim AST dan ALT. Berbagai tanaman yang kaya akan zat bioaktif digunakan dalam makanan untuk mendapatkan manfaat kesehatan. Banyak penelitian telah dilakukan untuk mengetahui efek antioksidan dalam memperbaiki penyakit hati. Antioksidan alami memainkan peran penting dalam mengurangi stres oksidatif dengan menangkal radikal bebas berlebih⁵². Antioksidan salah

satu pilihan terapi untuk mengobati dan mencegah penyakit yang berhubungan dengan gaya hidup. Penelitian ini berfokus pada penilaian potensi tepung pisang, singkong, dan jagung sebagai agen pelindung terhadap penyakit hati dan potensinya untuk mengurangi dampak buruk malnutrisi terhadap fungsi hati pada model hewan yang kekurangan gizi. Studi tersebut menemukan bahwa tikus yang diberi tepung pisang, singkong, dan jagung menunjukkan peningkatan berat badan, kadar AST yang lebih rendah, dan kadar ALT yang lebih tinggi hingga ke tingkat kelompok kontrol dibandingkan dengan hewan yang kekurangan gizi, yang mungkin disebabkan oleh penyembuhan dan regenerasi sel-sel hati. Selain itu, hasil histopatologi hati mengkonfirmasi aktivitas perlindungan tanaman ini, sebagaimana dibuktikan dengan sedikit pembalikan nekrosis, peradangan, dan kemacetan akibat malnutrisi. Hasil kami memberikan bukti eksperimental pertama bahwa tepung dari pisang, singkong, dan jagung memperbaiki kerusakan sel hati yang disebabkan oleh malnutrisi pada tikus jantan.

Kerusakan hati akibat malnutrisi mengakibatkan peningkatan kadar AST, yang merupakan indikasi kebocoran sel. Pengobatan dengan tanaman ini menghasilkan pemulihan peningkatan kadar AST karena stabilisasi membran plasma hepatosit, yang memulihkan integritas strukturalnya. Hal ini mungkin disebabkan oleh beberapa senyawa antioksidan pelindung yang meningkatkan kemampuan regenerasi hati. Vitamin C merupakan antioksidan yang bekerja di sitosol di luar sel dan penting untuk menjaga keutuhan membran sel⁵³. Selain itu, jaringan hati dapat membaik dengan mengurangi nekrosis dan penumpukan lemak, menghilangkan kemacetan, mengurangi stres oksidatif, dan memperkuat sistem kekebalan tubuh.

Pisang agung merupakan sumber energi karena mengandung persentase protein, karbohidrat, dan lemak yang tinggi²³. Tanaman pisang dianggap sebagai salah satu tanaman yang banyak mengandung senyawa bioaktif, antara lain senyawa fenolik dalam jumlah tinggi seperti katekin, epikatekin, lignin, antosianin, dan tanin. Semua senyawa bioaktif ini memiliki sifat antioksidan^{54,55}. Pisang mengandung polifenol dan flavonoid yang menunjukkan sifat antioksidan kuat, memberikan aktivitas pembersihan radikal yang kuat⁵⁶. Flavonoid seperti quercetin telah menunjukkan perbaikan yang signifikan dalam mengurangi kerusakan oksidatif dengan menghambat kerusakan mitokondria dan stres oksidatif, serta pembersihan radikal oksigen, yang menyebabkan efek sitoprotektif^{57,58}. Hal ini juga dapat meningkatkan APOA1 dan HMOX1, inhibitor lipid peroksidase, dan memberikan efek kardioprotektif dan hepatoprotektif⁵⁹. Rutin merupakan senyawa flavonoid yang ditemukan dalam pisang, yang memiliki kapasitas antioksidan, sitoprotektif, dan neuroprotektif⁵⁷. Selain itu, Quitete dkk. (2021) melaporkan bahwa konsumsi pisang kaya fenolik secara teratur dapat meningkatkan status antioksidan hati dan mencegah gangguan metabolisme⁶⁰. Tepung pisang juga terbukti melindungi hati dari kerusakan akibat malnutrisi karena mengandung senyawa fenolik hepatoprotektif, dan memasukkannya ke dalam makanan berkalori tinggi Meningkatkan penanda kerusakan hati AST dan ALT⁶¹. Hasil ini sejalan dengan Shian dkk. (2012)

yang melaporkan bahwa buah pisang mempunyai sifat antioksidan⁶². Temuan ini menyoroti potensi terapeutik tepung pisang dalam mengurangi kerusakan hati yang disebabkan oleh stres oksidatif dan peradangan pada hewan yang kekurangan gizi.

Tepung pisang dapat meningkatkan enzim antioksidan dan meningkatkan fungsi hati. Menurut Abdul Gofur dkk. (2019), antioksidan dapat meningkatkan sensitivitas insulin dengan menurunkan nekrosis, meningkatkan SOD, dan meningkatkan ekspresi insulin dan IRS-1, sehingga meningkatkan aktivitas enzim antioksidan⁶³. Selain itu, ekstrak pisang menunjukkan efek positif pada tikus diabetes dimana ia bertindak sebagai antidiabetik dengan mengembalikan enzim hati AST, ALT, ALP, dan heksokinase ke tingkat normal dan mencegah kerusakan oksidatif melalui peningkatan aktivitas antioksidan⁶⁴. Selain itu, konsumsi tepung pisang hijau telah dikaitkan dengan penurunan kadar glukosa⁶⁵. Oleh karena itu, pisang dapat digunakan sebagai pengobatan potensial untuk hepatotoksitas dan kerusakan hati akibat malnutrisi dengan mengurangi resistensi insulin dan meningkatkan pertahanan antioksidan.

Penelitian ini mengungkapkan bahwa tikus malnutrisi yang diberi perlakuan tepung singkong dan jagung menunjukkan perubahan signifikan pada kadar AST dan ALT serta struktur histologis hati. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa penambahan biji-bijian dari sorgum dan gandum durum pada tepung singkong meningkatkan sifat antioksidan, kandungan protein, dan serat⁶⁶. Hal ini bisa disebabkan oleh kandungan antioksidan, protein, dan serat pada singkong. Ini dapat menghambat sitokin pro-inflamasi sekaligus memperbaiki kerusakan yang disebabkan oleh malnutrisi. Singkong mengandung antosianin yang memiliki sifat antioksidan, anti inflamasi, anti kanker, dan sifat biologis lainnya¹⁶. Gofur dkk. (2018) menemukan bahwa antosianin memiliki sifat antioksidan karena menghambat produksi ROS⁶⁷. Suplementasi antosianin meningkatkan fungsi hati pada tikus dengan meningkatkan antioksidan dan meningkatkan β -oksidasi. Hal ini mengurangi disfungsi mitokondria dan dengan demikian menghambat aktivasi jalur inflamasi dan mengurangi stres oksidatif⁶⁸. Singkong juga kaya akan metabolit sekunder dengan sifat antioksidan, dan daunnya dapat digunakan sebagai agen anti inflamasi dan anti kanker karena kandungan amygdalin yang tinggi, seperti yang ditunjukkan oleh Didagb et al. (2023)⁶⁹. Selain itu, Kareem dkk. (2022) menemukan bahwa singkong mengandung karotenoid, fenol, dan flavonoid dengan sifat antioksidan dan antihiperlipidemik⁷⁰. Flavonoid adalah antioksidan kuat yang efektif mencegah oksidasi radikal bebas. Kuantitas dan susunan gugus hidroksil mempengaruhi kapasitas antioksidan⁷¹. Kandungan rutin yang tinggi pada tanaman singkong⁷². Struktur kimia rutin dicirikan oleh gugus hidroksil polifenol yang berikatan dengan radikal bebas⁷³. Selain itu, rutin telah ditemukan untuk melindungi sel-sel hati dari kerusakan akibat radikal bebas, memungkinkan enzim yang rusak untuk terus berfungsi dan menjaga integritas membran sel⁷⁴. Daun singkong menunjukkan sifat antioksidan, menangkal radikal bebas dan menghambat sitokin pro-inflamasi seperti IL6, TNF- α ,

Monosit MCP-1, PGE2, dan oksida nitrat⁷⁵. Elshamy dkk. (2021) menemukan bahwa penggunaan ekstrak air rebung singkong dapat menurunkan enzim hati dan meningkatkan kadar antioksidan⁷⁶.

Penelitian mengungkapkan bahwa tepung jagung dapat meningkatkan fungsi hati dengan mengubah kadar AST dan ALT ke kondisi normal. Lv dkk. (2013) menemukan bahwa peptida jagung dapat meningkatkan hati tikus melalui penurunan kadar ALT dan AST, secara signifikan mengurangi transformasi faktor pertumbuhan- β 1, oksida nitrat, kadar malondialdehid, dan hidroksiprolin, serta mengurangi peradangan dan fibrosis. Selain itu, kadar albumin serum dan kapasitas antioksidan total dapat ditingkatkan dengan meningkatkan aktivitas enzim superoksida dismutase di hati⁷⁷. Peptida jagung yang dibiofortifikasi selenium bekerja melawan kerusakan hati karena jagung memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi. Ia bekerja dengan mengurangi hidrogen peroksida, yang mencegah pelepasan faktor kekebalan seperti IFN- γ dan TNF- α ⁷⁸. Sebuah penelitian sebelumnya menemukan bahwa peptida jagung, yang dianggap bioaktif, dapat melindungi hati dan secara signifikan mengurangi kerusakan hati berlemak. Hal ini diwujudkan melalui penurunan kadar lipid darah dan sel hati, mitigasi resistensi insulin, dan pencegahan stres oksidatif dengan mengurangi produksi ROS⁷⁹. Oleh karena itu, peptida jagung merupakan pengobatan alternatif yang potensial untuk fibrosis hati yang disebabkan oleh malnutrisi. Sifat-sifat ini secara kolektif berkontribusi untuk mencegah gangguan hati dan mendukung fungsi antioksidan dengan menekan stres oksidatif. Temuan kami menunjukkan bahwa penggunaan tanaman dengan sifat antioksidan dan anti-inflamasi, seperti singkong dan jagung, meningkatkan fungsi hati, termasuk kadar AST dan ALT.

KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa malnutrisi dapat meningkatkan kadar AST, menurunkan kadar ALT, dan menyebabkan perubahan histopatologi jaringan hati tikus jantan. Tepung pisang, singkong, dan jagung memiliki efek perlindungan pada hati tikus jantan yang kekurangan gizi dengan meningkatkan kadar enzim ALT dan AST menjadi normal dan mengubah perubahan histologis pada hati. Oleh karena itu, penelitian tentang malnutrisi harus lebih dilanjutkan dan dicari solusi untuk memitigasi kerusakannya serta melakukan lebih banyak penelitian terhadap tanaman tersebut dalam hal efek terapeutiknya.

ACKNOWLEDGEMENT

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Universitas Negeri Malang yang telah mendukung penelitian ini dengan pendanaan PNPB dengan nomor kontrak 5.4.621/UN32.20.1/LT/2023. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Laboratorium Patologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang atas bantuan teknisnya.

KONFLIK KEPENTINGAN DAN SUMBER PENDANAAN

Semua penulis tidak memiliki konflik kepentingan dalam artikel ini.

KONTRIBUSI PENULIS

Konsep dan desain: SRL, YR. Analisis dan interpretasi data: NM, SRL, HS, YR. Penyusunan artikel: NM, SRL, HS, YR. Revisi kritis artikel untuk konten intelektual yang penting: NM, SRL, HS. Persetujuan akhir artikel: NM, SRL, HS, YR. Penyediaan bahan studi SRL. Perolehan pendanaan: SRL. Dukungan administratif, teknis, atau logistik: SRL. Pengumpulan dan perakitan data: NM, SRL, HS, YR.

REFERENSI

1. Hastreiter, A. A. et al. Effects of protein malnutrition on hematopoietic regulatory activity of bone marrow mesenchymal stem cells. *J. Nutr. Biochem.* **93**, (2021).
2. Ramadan, W. S., Alshiraihi, I. & Al-karim, S. Effect of maternal low protein diet during pregnancy on the fetal liver of rats. *Ann. Anat.* **195**, 68–76 (2013).
3. Saha, Mehndiratta, M., Aaradhana, Shah, D. & Gupta, P. Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, and Premature Ageing in Severe Acute Malnutrition in Under-Five Children. *Indian J. Pediatr.* **89**, 558–562 (2022).
4. Parenti, M., McClorry, S., Maga, E. A. & Slupsky, C. M. Metabolomic changes in severe acute malnutrition suggest hepatic oxidative stress: a secondary analysis. *Nutr. Res.* **91**, 44–56 (2021).
5. Hernández-Aquino, E. & Muriel, P. Beneficial effects of naringenin in liver diseases: Molecular mechanisms. *World J. Gastroenterol.* **24**, 1679–1707 (2018).
6. Ariyaratna, S. R., Kulathunga, R. D. H. & Mendis, B. J. Effect of Unmadagajakesari rasa on biochemical parameters of patients with Kaphaja unmada (Major Depressive Disorder). **05**, 373–377 (2020).
7. Oyagbemi, A. A. & Odetola, A. A. Hepatoprotective and nephroprotective effects of *Cnidocolus aconitifolius* in protein energy malnutrition induced liver and kidney damage. *Pharmacognosy Res.* **5**, 260–264 (2013).
8. Guo, Q. et al. Oxidative stress, nutritional antioxidants and beyond. *Sci. China Life Sci.* **63**, 866–874 (2020).
9. Singh, Kaur, A., Shevkani, K. & Singh, N. Influence of jambolan (*Syzygium cumini*) and xanthan gum incorporation on the physicochemical, antioxidant and sensory properties of gluten-free eggless rice muffins. *Int. J. Food Sci. Technol.* **50**, 1190–1197 (2015).
10. Singh, B., Singh, J. P., Kaur, A. & Singh, N. Bioactive compounds in banana and their associated health benefits - A review. *Food Chem.* **206**, 1–11 (2016).
11. Sarma, P. P., Gurumayum, N., Verma, A. K. & Devi, R. A pharmacological perspective of banana: Implications relating to therapeutic benefits and molecular docking. *Food Funct.* **12**, 4749–4767 (2021).
12. Azzam, S. M. et al. Revealing how phenytoin triggers liver damage and the potential protective effects of *Balanites Aegyptiaca* fruit extracts: Exploring Nrf2/MAPK/ Beclin-1 signaling

- pathways. *Biomed. Pharmacother.* **165**, 115265 (2023).
13. Sianipar, E. A., Solang, J. A. N., Nurcahyanti, A. D. R. & Septama, A. W. Hepatoprotective and toxicological evaluation of tropical *Sargassum polycystum* C. Agardh collected from Sumbawa coast Indonesia, against carbon tetrachloride-induced liver damage in rats. *Pak. J. Pharm. Sci.* **36**, 477–482 (2023).
 14. Morales, E. M., Domingos, R. N. & Angelis, D. F. Improvement of Protein Bioavailability by Solid-State Fermentation of Babassu Mesocarp Flour and Cassava Leaves. *Waste and Biomass Valorization* **9**, 581–590 (2018).
 15. Ayele, H. H., Latif, S., Bruins, M. E. & Müller, J. Partitioning of proteins and anti-nutrients in cassava (*Manihot esculenta* crantz) leaf processing fractions after mechanical extraction and ultrafiltration. *Foods* **10**, (2021).
 16. Luo, X. et al. Integrative analysis of metabolome and transcriptome reveals the mechanism of color formation in cassava (*Manihot esculenta* Crantz) leaves. *Front. Plant Sci.* **14**, 1–12 (2023).
 17. Medoua, G. N. et al. Recovery rate of children with moderate acute malnutrition treated with ready-to-use supplementary food (RUSF) or improved corn-soya blend (CSB+): A randomized controlled trial. *Public Health Nutr.* **19**, 363–370 (2016).
 18. Winarti, C. et al. Nutrient Composition of Indonesian Specialty Cereals: Rice, Corn, and Sorghum as Alternatives to Combat Malnutrition. *Prev. Nutr. Food Sci.* **28**, 471–482 (2023).
 19. Biljon, A. Van & Labuschagne, M. Multinutrient Biofortification of Maize (*Zea mays* L.) in Africa: Current Status, Opportunities and Limitations. 1–24 (2021).
 20. Yu, X. et al. Preparation and identification of a novel peptide with high antioxidant activity from corn gluten meal. *Food Chemistry* vol. 424 at <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.136389> (2023).
 21. Yazew, T. Therapeutic Food Development from Maize Grains, Pulses, and Cooking Banana Fruits for the Prevention of Severe Acute Malnutrition. *Sci. World J.* 2022, (2022).
 22. Gehrig, J. L. et al. Effects of microbiota-directed foods in gnotobiotic animals and undernourished children. *Science (80-.)*. 365, (2019).
 23. Rakhmawati, Y., Lestari, S. R., Pratama, A. W. & Sulistiyowati, N. Nutrition Facts Analysis of Agung Banana Flour During Ripening. *Proc. 3rd Int. Sci. Meet. Public Heal. Sport. (ISMOPHS 2021)* **44**, 45–49 (2022).
 24. de Oliveira, D. C. et al. The effects of protein malnutrition on the TNF-RI and NF-κB expression via the TNF-α signaling pathway. *Cytokine* **69**, 218–225 (2014).
 25. Jansson, N., Spencer, N. J., Dickson, E. J., Hennig, G. W. & Smith, T. K. Down-regulation of placental transport of amino acids precedes the development of intrauterine growth restriction in rats fed a low protein diet. *J. Physiol.* **576**, 519–531 (2006).
 26. Mai-siyama, I. B., Isyaku, M. U., Atiku, I. A., Muhammad, A. S. & Onazi, H. U. The effect of starvation on blood parameters, electrolytes and liver enzymes in albino rats. *Dutse J. Pure Appl. Sci* **3**, 421–427 (2017).
 27. Harris, R. H., Sasson, G. & Mehler, P. S. Elevation of liver function tests in severe anorexia nervosa. *Int. J. Eat. Disord.* **46**, 369–374 (2013).
 28. Wojciak, R. W. Alterations of selected iron management parameters and activity in food-restricted female Wistar rats (animal anorexia models). *Eat. Weight Disord.* **19**, 61–68 (2014).
 29. Vivian, G. K. et al. The interaction between aging and protein malnutrition modulates peritoneal macrophage function: An experimental study in male mice. *Exp. Gerontol.* **171**, (2023).
 30. Santos, M. J. S. et al. A Brazilian regional basic diet-induced chronic malnutrition drives liver inflammation with higher apo-a-i activity in C57BL6J mice. *Brazilian J. Med. Biol. Res.* **53**, 1–9 (2020).
 31. Saito, Y., Okumura, Y., Nagashima, K. & Fukamachi, D. Low alanine aminotransferase levels are independently associated with mortality risk in patients with atrial fibrillation. *Sci. Rep.* 1–8 (2022) doi:10.1038/s41598-022-16435-5.
 32. Preuss, H. G., Kaats, G. R., Mrvichin, N., Bagchi, D. & Preuss, J. M. Circulating ALT Levels in Healthy Volunteers Over Life-Span: Assessing Aging Paradox and Nutritional Implications. *J. Am. Coll. Nutr.* **38**, 661–669 (2019).
 33. Ambrosy, A. P., Dunn, T. P. & Heidenreich, P. A. Effect of Minor Liver Function Test Abnormalities and Values Within the Normal Range on Survival in Heart Failure. *Am. J. Cardiol.* **115**, 938–941 (2015).
 34. Maeda, D. et al. Relation of Aspartate Aminotransferase to Alanine Aminotransferase Ratio to Nutritional Status and Prognosis in Patients With Acute Heart Failure. *Am. J. Cardiol.* **139**, 64–70 (2021).
 35. Vespasiani-Gentilucci, U. et al. Low Alanine Aminotransferase Levels in the Elderly Population: Frailty, Disability, Sarcopenia, and Reduced Survival. *Journals Gerontol. - Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **73**, 925–930 (2018).
 36. Cornide-Petronio, M. E., Álvarez-Mercado, A. I., Jiménez-Castro, M. B. & Peralta, C. Current knowledge about the effect of nutritional status, supplemented nutrition diet, and gut microbiota on hepatic ischemia-reperfusion and regeneration in liver surgery. 1–24 (2020).
 37. Narayanan, V., Gaudiani, J. L., Harris, R. H. & Mehler, P. S. Liver function test abnormalities in anorexia nervosa - Cause or effect. *Int. J. Eat. Disord.* **43**, 378–381 (2010).
 38. Dinesh, K., Jayaseelan, T., Senthil, J. & Mani, P. Evaluation of hepatoprotective and antioxidant activity of *Avicennia alba* (Blume) on Paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. *Innov J Ayurvedic Sci*; 419-22. **4**, 7–10 (2016).

39. Chabuk, H. A. H. Dysfunctions of liver and behavioural disorders of females rats suffering from malnutrition: Physiological and histological information as a model of animal anorexia nervosa disease. *J. Appl. Nat. Sci.* **14**, 954–962 (2022).
40. Bæk, O. et al. Malnutrition Predisposes to Endotoxin-Induced Edema and Impaired Inflammatory Response in Parenterally Fed Piglets. *J. Parenter. Enter. Nutr.* **44**, 668–676 (2020).
41. Cui, J. et al. 4-tert-butylphenol triggers common carp hepatocytes ferroptosis via oxidative stress, iron overload, SLC7A11/GSH/GPX4 axis, and ATF4/HSPA5/GPX4 axis. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **242**, 113944 (2022).
42. Rosen, E., Bakshi, N., Watters, A., Rosen, H. R. & Mehler, P. S. Hepatic Complications of Anorexia Nervosa. *Dig. Dis. Sci.* **62**, 2977–2981 (2017).
43. Mojahed, L. S., Saeb, M., Mohammadi, M. M. & Nazifi, S. Short period starvation in rat: The effect of Aloe vera gel extract on oxidative stress status ion. *Istanbul Univ. Vet. Fak. Derg.* **43**, 32–38 (2017).
44. Valko, M., Rhodes, C. J., Moncol, J., Izakovic, M. & Mazur, M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem. Biol. Interact.* **160**, 1–40 (2006).
45. Yuan, R. et al. Protective effect of acidic polysaccharide from Schisandra chinensis on acute ethanol-induced liver injury through reducing CYP2E1-dependent oxidative stress. *Biomed. Pharmacother.* **99**, 537–542 (2018).
46. Uyar, S. et al. Could insulin and hemoglobin A1c levels be predictors of hunger-related malnutrition/undernutrition without disease? *Clin. Lab.* **64**, 1635–1640 (2018).
47. Cappelli, A. P. G. et al. Reduced glucose-induced insulin secretion in low-protein-fed rats is associated with altered pancreatic islets redox status. *J. Cell. Physiol.* **233**, 486–496 (2018).
48. Oboh, G. et al. Essential Oil from Clove Bud (*Eugenia aromatica* Kuntze) Inhibit Key Enzymes Relevant to the management of type-2 diabetes and some pro-oxidant induced lipid peroxidation in rats pancreas in vitro. *J. Oleo Sci.* **64**, 775–782 (2015).
49. Wasselin, T. et al. Exacerbated oxidative stress in the fasting liver according to fuel partitioning. *Proteomics* **14**, 1905–1921 (2014).
50. Sadowska, J., Dudzińska, W., Skotnicka, E., Sielatycka, K. & Daniel, I. The impact of a diet containing sucrose and systematically repeated starvation on the oxidative status of the uterus and ovary of rats. *Nutrients* **11**, (2019).
51. Rajamanickam, A., Munisankar, S., Dolla, C. K., Thiruvengadam, K. & Babu, S. Impact of malnutrition on systemic immune and metabolic profiles in type 2 diabetes. *BMC Endocr. Disord.* **20**, 1–13 (2020).
52. Ahmad, S. et al. Neuroprotective effect of sesame seed oil in 6-hydroxydopamine induced neurotoxicity in mice model: Cellular, biochemical and neurochemical evidence. *Neurochem. Res.* **37**, 516–526 (2012).
53. Dwi, A., Tinny, E. & Sujuti, H. Serbuk Daun Kelor Menurunkan Derajat Perlemakan Hati dan Ekspresi Interleukin-6 Hati Tikus dengan Kurang Energi Protein Moringa oleifera Leaf Powder Decrease Fatty Liver Degree and Liver Interleukin-6 Expression of Rat with Protein Energy Malnutrition. *J. Kedokt. Brawijaya* **26**, 125–130 (2011).
54. Chauhan, A., Nagar, A., Bala, K. & Sharma, Y. Comparative study of different parts of fruits of Musa sp. on the basis of their antioxidant activity. *Der Pharm. Lett.* **8**, 88–100 (2016).
55. Segundo, C., Román, L., Lobo, M., Martínez, M. M. & Gómez, M. Ripe Banana Flour as a Source of Antioxidants in Layer and Sponge Cakes. *Plant Foods Hum. Nutr.* **72**, 365–371 (2017).
56. Kim, D. K., Ediriweera, M. K., Davaatseren, M., Hyun, H. B. & Cho, S. K. Antioxidant activity of banana flesh and antiproliferative effect on breast and pancreatic cancer cells. *Food Sci. Nutr.* **10**, 740–750 (2022).
57. Javed, H. et al. Rutin prevents cognitive impairments by ameliorating oxidative stress and neuroinflammation in rat model of sporadic dementia of Alzheimer type. *Neuroscience* **210**, 340–352 (2012).
58. Gutiérrez-Grijalva, E. P. et al. Flavonoids and phenolic acids from Oregano: Occurrence, biological activity and health benefits. *Plants* **7**, 1–23 (2018).
59. Maharani, M. G., Lestari, S. R. & Lukiati, B. Molecular Docking Studies Flavonoid (Quercetin, Isoquercetin, and Kaempferol) of Single Bulb Garlic (*Allium sativum*) to Inhibit Lanosterol Synthase as Antihypercholesterol Therapeutic Strategies. *Int. Conf. Life Sci. Technol.* (2020).
60. Quitete, F. T. et al. Phenolic-rich smoothie consumption ameliorates non-alcoholic fatty liver disease in obesity mice by increasing antioxidant response. *Chem. Biol. Interact.* **336**, 109369 (2021).
61. Ferreira, I. R. et al. Effects of Banana (*Musa spp.*) Bract Flour on Rats Fed High-Calorie Diet. *Food Technol. Biotechnol.* **61**, (2023).
62. Shian, T. E., Abdullah, A., Musa, K. H., Maskat, M. Y. & Ghani, M. A. Antioxidant properties of three banana cultivars (*Musa acuminata* 'Berangan', 'Mas' and 'Raja') Extracts. *Sains Malaysiana* **41**, 319–324 (2012).
63. AbdulGofur et al. The evaluation of dietary black soybean and purple sweet potato on insulin sensitivity in streptozotocin - Induced diabetic rats. *Pharmacogn. J.* **11**, 639–646 (2019).
64. Ramu, R. et al. Assessment of in vivo antidiabetic properties of umbelliferone and lupeol constituents of Banana (*Musa sp. var. Nanjangud Rasa Bale*) Flower in Hyperglycaemic Rodent Model. *PLoS One* **11**, 1–17 (2016).
65. Silva, S. T. Da et al. Women with metabolic syndrome improve anthropometric and biochemical parameters with green banana flour

- consumption. *Nutr. Hosp.* **29**, 1070–1080 (2014).
66. Galassi, E. et al. Valorization of Two African Typical Crops, Sorghum and Cassava, by the Production of Different Dry Pasta Formulations. *Plants* **12**, (2023).
67. AbdulGofur et al. The ameliorative effect of black soybean and purple sweet potato to improve sperm quality through suppressing reactive oxygen species (ROS) in type 2 diabetes mellitus rat (*Rattus novergicus*). *ScienceAsia* **44**, 303–310 (2018).
68. Fan, M. et al. Efficacy and mechanism of polymerized anthocyanin from grape-skin extract on high-fat-diet-induced nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrients* **11**, (2019).
69. Didagb, O., Sina, H., Senou, M., Adjanohoun, A. & Baba-moussa, L. Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Anti-Cancer Properties of Amygdalin Extracted from Three Cassava Varieties Cultivated in Benin. (2023).
70. Kareem, B. et al. Influence of traditional processing and genotypes on the antioxidant and antihyperglycaemic activities of yellow-fleshed cassava. *Front. Nutr.* **9**, (2022).
71. Montoro, P., Braca, A., Pizza, C. & De Tommasi, N. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids isolated from different plant species. *Food Chem.* **92**, 349–355 (2005).
72. Chahyadi, A. & Elfahmi. The influence of extraction methods on rutin yield of cassava leaves (*Manihot esculenta* Crantz). *Saudi Pharm. J.* **28**, 1466–1473 (2020).
73. Aherne, S. A. & O'Brien, N. M. Dietary flavonols: Chemistry, food content, and metabolism chemistry and structure of the flavonoids. *Nutrition* **18**, 75–81 (2002).
74. Janbaz, K. H., Saeed, S. A. & Gilani, A. H. Protective effect of rutin on paracetamol- and CCl₄-induced hepatotoxicity in rodents. *Fitoterapia* **73**, 557–563 (2002).
75. Boukhers, I. et al. Nutrition, Healthcare Benefits and Phytochemical Properties of Cassava (*Manihot esculenta*) Leaves Sourced from Three Countries (Reunion, Guinea, and Costa Rica). *Foods* **11**, (2022).
76. Elshamy, A. I. et al. Shoot aqueous extract of *Manihot esculenta* Crantz (cassava) acts as a protective agent against paracetamol-induced liver injury. *Nat. Prod. Res.* **35**, 4724–4728 (2021).
77. Lv, J. et al. Corn peptides protect against thioacetamide-induced hepatic fibrosis in rats. *J. Med. Food* **16**, 912–919 (2013).
78. Guo, D., Zhang, Y., Zhao, J., He, H. & Hou, T. Selenium-biofortified corn peptides: Attenuating concanavalin A—Induced liver injury and structure characterization. *J. Trace Elem. Med. Biol.* **51**, 57–64 (2019).
79. Wei, K., Wei, Y., Xu, W., Lu, F. & Ma, H. Corn peptides improved obesity-induced non-alcoholic fatty liver disease through relieving lipid metabolism, insulin resistance and oxidative stress. *Food Funct.* **35**, 5782–5793 (2022).