



Uji Hepatoprotektor Ekstrak Etanol Daun Ekor Naga (*Epipremnum pinnatum* (L.) Engl.) Terhadap Mencit Putih Jantan Yang Diinduksi Paracetamol

Hepatoprotector Test Of Ethanol Extract Ekor Naga Leaves (*Epipremnum pinnatum* (L.) Engl.) Against Paracetamol-Induced Male White Mice

Maya Andini, Fathnur Sani K*, Havizur Rahman

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Jambi

Jl. Letjend Soeprapto No.33 Telanaipura Jambi 36361

Email: fathnursanik@unja.ac.id

Submitted : 8 November 2021

Reviewed : 20 Juni 2022

Accepted: 19 Juli 2022

ABSTRAK

Kesehatan organ hati merupakan hal yang penting bagi manusia. Penyakit hati dapat disebabkan oleh toksikan, salah satu contohnya yaitu overdosis paracetamol. Daun ekor naga merupakan salah satu tumbuhan yang dapat dimanfaatkan sebagai hepatoprotektor karena mengandung antioksidan yang dapat melindungi hati serta masyarakat sering menggunakan daun ekor naga sebagai obat, salah satunya sebagai penawar racun. Tujuan dilakukan penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas dan dosis terbaik dari ekstrak etanol daun ekor naga (*Epipremnum pinnatum* (L.) Engl.) sebagai hepatoprotektor. Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) menggunakan 25 ekor mencit putih jantan yang terbagi dalam 5 kelompok masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor mencit. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun ekor naga (*Epipremnum pinnatum* (L.) Engl) dapat menimbulkan aktivitas sebagai hepatoprotektor. Semakin tinggi dosis yang diberikan maka kadar SGPT dan SGOT serum darah mencit semakin menurun. Pada penelitian ini, pemberian ekstrak daun ekor naga dosis 500 mg/KgBB memiliki aktivitas terbaik sebagai hepatoprotektor. Kemudian diikuti dengan dosis 250 mg/KgBB dan 125mg/KgBB.

Kata kunci: *Hepatoprotektor, Epipremnum pinnatum, Hepatosomatic Index, Histologi.*

ABSTRACT

Liver health is important for humans. Liver disease can be caused by toxicants, one example is paracetamol overdose. Ekor naga leaves leaf is one of the plants that can be used as a hepatoprotector because it contains antioxidants that can protect the liver and people often use dragon tail leaves as medicine, one of which is as an antidote. The purpose of this study was to determine the activity and the best dose of the ethanol extract of ekor naga leaves (*Epipremnum pinnatum* (L.) Engl.) as a hepatoprotector. This study used a completely randomized design (CRD) using 25 male white mice which were divided into 5 groups, each group consisting of 5 mice. The results showed that the administration of the ethanol extract of ekor naga leaves (*Epipremnum pinnatum* (L.) Engl) can cause activity as a hepatoprotector. The higher the dose given, the lower the levels of SGPT and SGOT in the blood serum of mice. In this study, administration of extract ekor naga leaves at a dose of 500 mg/KgBB had the best activity as a hepatoprotector. Then followed by a dose of 250 mg/KgBB and 125mg/KgBB.

Keywords: *Hepatoprotektor, Epipremnum pinnatum, Hepatosomatic Index, Histologi.*

PENDAHULUAN

Kesehatan adalah hal yang sangat penting bagi manusia, salah satu yang paling penting yaitu kesehatan organ hati. Dapat diketahui bahwa organ hati merupakan organ yang memiliki fungsi sebagai penetral racun di dalam tubuh (Putri & Mustafidah, 2011). Di Indonesia penyakit hati masih tergolong dalam penyakit yang memiliki angka yang tinggi ketiga setelah penyakit infeksi dan paru (Depkes RI, 2010). Penyakit hati dapat disebabkan oleh berbagai toksikan, diantaranya yaitu senyawa kimia obat, salah satu contohnya adalah parasetamol (Kaplowitz, 2003).

Paracetamol merupakan golongan obat bebas, paracetamol ini termasuk obat yang relatif paling aman digunakan dan dapat diperoleh tanpa menggunakan resep dari dokter. Sering dijumpai bahwa paracetamol dikonsumsi untuk menurunkan demam dan meredakan nyeri. Paracetamol aman jika dikonsumsi dengan dosis terapeutik, namun overdosis obat dapat terjadi diakibatkan karena konsumsi pada jangka panjang dan penyalahgunaan yang masih sering terjadi (Rafita et al., 2016). Paracetamol dapat menyebabkan keracunan pada manusia yang diakibatkan oleh oksidasi paracetamol menjadi *N-Asetyl-p-benzoquinone-imine* (NAPQI) yang merupakan senyawa *intermediate* memiliki sifat reaktif yang dikatalis oleh enzim sitokrom (P450). Senyawa ini menyebabkan turunnya glutathion yang selanjutnya bisa menyebabkan keracunan pada sel (Klopcic et al., 2015).

Daun ekor naga merupakan salah satu bagian dari tumbuhan yang dapat dimanfaatkan sebagai obat. Masyarakat menggunakan daun ekor naga tersebut biasanya dengan cara merebus daunnya, daun ekor naga dapat digunakan sebagai obat kanker, batuk, patah tulang, terapi stroke, rematik, paralisis, menurunkan lemak, antihipertensi, serta penawar racun (Oktavia et al., 2020). Daun ekor naga ekstrak etanol memiliki nilai IC_{50} yaitu 112.240 mcg/ml (Masfria et al., 2013). Berdasarkan Ariantoni 2006 dalam Pramesti et al (2017), melaporkan bahwa daun ekor naga mengandung antioksidan dapat menetralkan serta dapat meredakan efek negatif radikal bebas (Pramesti et al., 2017).

METODE PENELITIAN

1. Alat dan Bahan

Alat

Timbangan analitik, oven, grinder, erlenmeyer, gelas beaker, botol maserasi, labu alas bulat, kertas saring, corong *buchner*, *rotary evaporator*, lemari pengering, aluminium foil, mortir dan stamper, timbangan digital, gelas ukur, cawan porselen, batang pengaduk, kandang dan tempat pakan dan minum hewan, neraca hewan, sonde oral 1 ml, spuit 1 CC, seperangkat alat bedah, vial, *vacum tube*, *water bath*, *hot plate*, sentrifuge, mikrotom, mikroskop, spektrofotometer BTS 350.

Bahan

Sampel yang digunakan Daun Ekor Naga (*Epipremnum pinnatum* (L.) Engl.) diambil dari Mendalo Indah, Jambi Luar Kota, Provinsi Jambi. Bahan : paracetamol, kurkumin, etanol 70% destilat, etanol 70, 80, 90, 95, 96 dan 100%, Na-CMC, HCl pekat, HCl 2N, reagen Mayer, reagen Dragendroff, Lieberman Burchard, serbuk Mg, $FeCl_3$, kloroform, aquadest, serta *reagen test* SGPT-SGOT, NaCl 0,9%, formalin 10%, *xylol*, *paraffin*, *Hematoxylin Eosin* (HE).

2. Metode

Hewan Uji

Pada penelitian ini menggunakan mencit putih (*Mus musculus*) berjenis kelamin jantan usia 2-3 bulan dengan berat badan antara 20-30 gram sebanyak 25 ekor yang dibagi secara acak menjadi 5 kelompok perlakuan yaitu K- = Na-CMC 0,5%, K+ = Kurkuma 260 mg/KgBB, Ekstrak etanol daun ekor naga = P1 (125 mg/KgBB), P2 (250 mg/KgBB), P3 (500 mg/KgBB), dengan nomor izin etik hewan uji "240/UN28.1.28/BIO/2021".

Perlakuan Hewan Uji

Perlakuan pada hewan uji mengacu pada Sujono (2012), tiap kelompok hewan uji diberikan perlakuan sesuai dengan pembagian kelompok, dilakukan 1 kali sehari selama 7 hari. Setelah 24 jam (hari ke-8) sesudah perlakuan hari terakhir diberikan induksi paracetamol dosis 250 mg/KgBB. Pada hari ke-9, dilakukan pengambilan darah mencit pada semua kelompok hewan uji untuk dilakukan pemeriksaan

SGPT dan SGOT serum darah mencit. Kemudian mencit dibedah, lalu diambil organ hatinya untuk pengamatan secara makroskopis, *Hepatosomatic Index* (HSI) dan histopatologi organ hati mencit.

Pengambilan Serum Darah Mencit

Pengambilan darah mencit melalui arteri carotis di bagian leher. Darah dimasukkan ke tabung sentrifuge, lalu disentrifuge pada kecepatan 3000 rpm selama 15 menit. Serum yang telah terpisah diambil, lalu dimasukkan ke dalam tabung lainnya (Rafika, 2005).

Pembuatan Working Reagent:

Siapkan 1 buah botol kosong, kemudian dimasukkan empat bagian reagen 1 GPT/GOT yang terdiri dari empat botol sebanyak 1000 µl pada tiap botol dan dimasukkan lagi satu bagian reagen 2 GPT/GOT sebanyak 1000 µl, lalu dihomogenkan.

Prosedur Kerja Pengukuran SGPT-SGOT:

Siapkan 1 buah tabung reaksi, dimasukkan 100 µl serum darah ke tabung reaksi lalu tambahkan 1000µl *working reagent* GPT/GOT dan dihomogenkan. Kemudian nyalakan alat spektrofotometer, tekan tombol 1 untuk melakukan pemeriksaan. Pilih parameter yang akan diperiksa dengan tombol navigasi kanan-kiri, lalu klik enter (pilih SGPT atau SGOT). Tekan enter sampai pada sampel test. Dimasukkan aquadest pada *feed tube*, pada saat diminta *water blank aspirate*. Tekan tombol aspirasi dan ditunggu hingga selesai. Sampel dimasukkan pada *feed tube*, lalu tekan tombol aspirasi. Biarkan sampel, hingga tertera “*testing*” pada display alat. Lalu, dikalibrasi dengan menggunakan aquadest. Baca hasil pada alat spektrofotometer dengan panjang gelombang 340 nm.

Pengamatan Organ Hati Hewan Uji

- Organ hati mencit yang telah diambil lalu dicuci dengan menggunakan NaCl 0,9%. Selanjutnya dilakukan perhitungan bobot organ untuk mengetahui *Hepatosomatic Index* (HSI)(Wahyuningtyas et al., 2018). Perhitungan *Hepatosomatic Index* (HSI) yaitu sebagai berikut (Dewi et al., 2014):

$$HSI = \frac{\text{Berat organ hati(g)}}{\text{Berat badan mencit (g)}} \times 100\%$$

- Pengamatan organ mencit secara makroskopis meliputi warna dan bentuk permukaan organ hati.

Pembuatan preparat histopatologi

Organ dicuci menggunakan NaCl 0,9 % kemudian ditimbang berat organ. Organ dilakukan fiksasi dengan menggunakan formalin 10 %. Organ yang telah di fiksasi kemudian didehidrasi menggunakan alkohol bertingkat dengan konsentrasi 70, 80, 90 dn 95 % masing-masing selama 24 jam dan dilanjutkan dengan alkohol 100 % selama 1 jam serta dilakukan pengulangan 3 kali. Proses selanjutnya dilakukan penjernihan menggunakan xilol tiga kali selama 1 jam kemudian di infiltrasi dengan parafin. Organ ditanam dalam media parafin dan selanjutnya dilakukan penyayatan jaringan dengan ketebalan 4 – 5 mikron. Hasil sayatannya dilakukan pewarnaan menggunakan Hematoksin Eosin (HE) dan dianalisis menggunakan mikroskop (Sari et al., 2016). Kemudian dilakukan pengamatan secara deskriptif..

3. Analisis Data

Analisis kualitatif kandungan metabolit sekunder dengan sampel ekstrak etanol daun ekor naga secara deskriptif. Pemeriksaan histopatologi dilakukan secara deskriptif. Pengamatan makroskopis organ hati mencit dilakukan secara deskriptif. Data yang didapatkan dilakukan analisis menggunakan program SPSS. Data kuantitatif yang didapatkan dilakukan analisis menggunakan program SPSS, dengan uji statistik *One Way ANOVA* (*Analysis of Varians*). Jika uji *One Way ANOVA* menunjukkan perbedaan yang signifikan maka dilakukan uji lanjut Duncan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pemeriksaan kadar SGPT dan SGOT dapat dilihat pada Tabel 1.

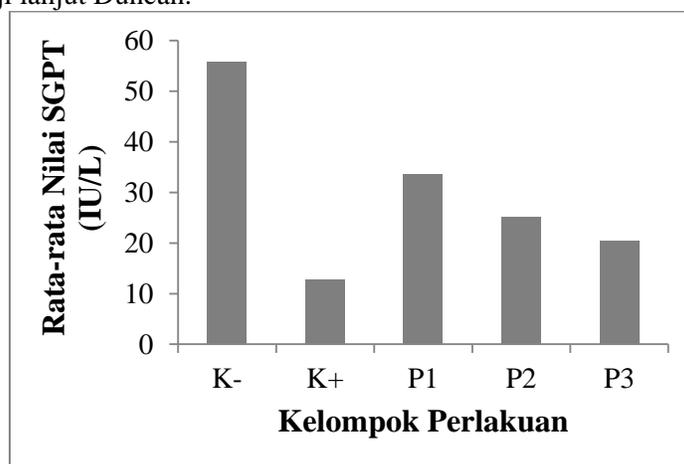
Tabel 1. Hasil Rata-rata Pemeriksaan SGPT dan SGOT

Kelompok	SGPT \pm SEM	SGOT \pm SEM	Normal SGPT	Normal SGOT
K-	55,80 \pm 2,67 ^d	6,05 \pm 0,10 ^c		
K+	12,80 \pm 1,06 ^a	4,06 \pm 0,25 ^a		
P1	33,60 \pm 1,86 ^c	5,36 \pm 0,26 ^b	2,1 – 23,8 IU/L	23,2 – 48,8 IU/L
P2	25,20 \pm 1,95 ^b	5,18 \pm 0,11 ^b		
P3	20,40 \pm 1,28 ^b	4,84 \pm 0,12 ^b		

Keterangan: Superskrip dengan angka berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang nyata ($P < 0,05$).
 K- = Na-CMC, K+ = Kurkumin, P1 = Dosis 125 mg/KgBB, P2 = Dosis 250 mg/KgBB, P3 = Dosis 500 mg/KgBB.

Enzim SGPT adalah enzim yang di bentuk dalam hepatosit (sel hati). Enzim ini banyak ditemukan pada organ hati terutama dijumpai di mitokondria. Serta memiliki peran yang sangat penting dalam proses pengiriman karbon dan nitrogen dari otot ke hati. Pada otot rangka, piruvat ditransaminasi menjadi alanin sehingga rute transport nitrogen dari otot menuju hati bertambah (Kendran et al., 2017).

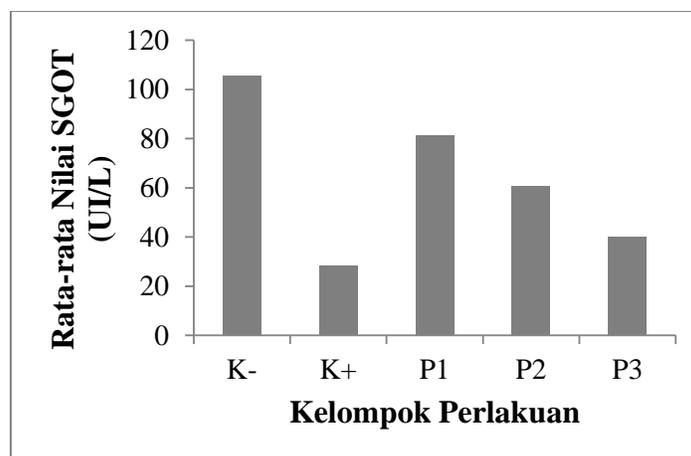
Pengolahan data dilakukan dengan analisis statistik *One Way ANOVA*. Terlebih dahulu dilakukan uji normalitas dan uji homeogenitas varian data SGPT, hasil pengujian yaitu sig $> 0,05$. Sehingga dapat dilanjutkan dengan uji analisis statistik ANOVA satu arah dengan hasil pengujian sig $< 0,05$ dan dilakukan uji lanjut Duncan.



Gambar 1. Grafik Rata-rata Nilai SGPT

Hasil rata-rata pemeriksaan SGPT dapat dilihat pada Tabel 1 dan Gambar 1. Berdasarkan hasil uji lanjut Duncan di dapatkan konsentrasi terbaik sebagai hepatoprotektor adalah P3 (500 mg/KgBB) dengan nilai SGPT-nya yaitu 20,40 IU/L kemudian diikuti dengan P2 (250 mg/KgBB) dengan nilai SGPT 25,20 IU/L dan P1 (125 mg/KgBB) dengan nilai SGPT 33,60 mg/KgBB, tetapi tidak lebih baik dibandingkan dengan kelompok K+ yang diberikan kurkumin (250 mg/KgBB). Maka, dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak dengan jumlah dosis berbeda berpengaruh terhadap penurunan kadar SGPT pada mencit yang diinduksi paracetamol. Semakin tinggi dosis ekstrak etanol daun ekor naga yang diberikan, maka hasil kadar SGPT semakin menurun.

SGOT merupakan enzim yang ditemukan pada hati, otot rangka, otot jantung, ginjal, otak paru, pankreas, sel darah putih dan sel darah merah (Sari et al., 2008). AST memiliki peran untuk mengubah aspartat dan alfa-ketoglutarat menjadi oxaloasetat dan glutamat (Kendran et al., 2017).



Gambar 2. Grafik Rata-rata Nilai SGOT

Hasil pemeriksaan uji lanjut Duncan menunjukkan bahwa P3 (500 mg/KgBB) menimbulkan efek sebagai hepatoprotektor terbaik dengan kadar SGOT 40,00 IU/liter dan diikuti dengan P2 (250 mg/KgBB) dengan nilai SGOT 60,60 IU/liter dan P1 (125 mg/KgBB) dengan nilai SGOT 81,40 IU/liter. Namun tidak lebih baik dibandingkan dengan nilai SGOT K+ yang diberikan kurkumin dengan (250 mg/KgBB). Maka, dapat disimpulkan bahwa kadar SGOT serum darah mencit yang diinduksi dengan paracetamol dapat berpengaruh pada pemberian dosis ekstrak etanol daun ekor naga yang bervariasi. Hasil rata-rata pemeriksaan SGOT dapat dilihat pada Tabel 1 dan Gambar 2.

Tabel 2. *Hepatosomatic Index* Organ Hati Mencit

Kelompok	Rata-rata HSI ± SEM	Nilai Normal
K-	6,05 ± 0,10 ^c	
K+	4,06 ± 0,25 ^a	
P1	5,36 ± 0,26 ^b	3-5%
P2	5,18 ± 0,11 ^b	
P3	4,84 ± 0,12 ^b	

Keterangan: Superskrip dengan angka berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang nyata ($P < 0,05$).
 K- = Na-CMC, K+ = Kurkumin, P1 = Dosis 125 mg/KgBB, P2 = Dosis 250 mg/KgBB, P3 = Dosis 500 mg/KgBB.

Pengukuran HSI bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun ekor naga terhadap bobot organ hati mencit serta untuk mengetahui perbedaan bobot organ hati mencit normal dengan bobot organ hati mencit yang rusak.

Berdasarkan data pada Tabel 2, dapat dilihat HSI K- lebih tinggi dibandingkan K+. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok K+ yang diberikan pembeding berupa kurkumin efektif sebagai hepatoprotektor. Kelompok K- merupakan HSI yang paling besar serta memiliki nilai yang melebihi normal diduga karena terjadi kerusakan sel. Bobot organ hati semakin bertambah diakibatkan karena pemberian induksi paracetamol dengan dosis toksik terhadap mencit. Menurut Irfai (2013), organ hati akan bekerja lebih keras agar zat toksik tersebut tidak merusak tubuh sehingga menyebabkan bobot organ hati semakin bertambah (Irfai, 2013).

Berdasarkan analisis statistik ANOVA satu arah (Tabel 2), menunjukkan bahwa kelompok K- dengan nilai HSI yang melebihi normal, terdapat perbedaan bermakna dengan K+. Nilai HSI kelompok P1, P2 dan P3 yang diberikan ekstrak etanol daun ekor naga tidak berbeda bermakna, namun P3 memiliki HSI berada pada rentang normal serta paling ringan dibandingkan HSI P1 dan P2.

Tabel 3. Hasil Makroskopis Organ Hati

Kelompok	Warna Organ	Bentuk Organ
K-	Merah pucat	Kasar
K+	Merah hati	Licin
P1	Merah pucat	Kasar
P2	Merah pucat	Kasar
P3	Merah hati	Licin

Berdasarkan pengamatan makroskopik yang telah dilakukan, dapat dilihat pada Tabel 3, bahwa warna organ kelompok K+ dan P3 berwarna merah hati dengan tekstur organ yang licin. Hal tersebut sesuai menurut (Dorland, 2002), yang menyatakan bahwa organ hati yang normal secara makroskopis memiliki warna merah pekat, terasa agak keras jika ditekan dan terasa licin dan menurut (Robbins & Kumar, 1992), organ hati normal memiliki permukaan yang rata, halus dan berwarna merah kecoklatan. (Gambar 3 & 4).

Hati yang normal memiliki organ dengan warna merah kecokelatan. Hal ini disebabkan karena darah banyak mengalir dengan difasilitasi oleh pembuluh darah (Lailatul et al., 2105). Sedangkan kelompok K-, P1 dan P2 terlihat bahwa organ hati menciit berwarna merah pucat dengan bentuk organ bintik-bintik dan memiliki bercak hitam. Menurut (Robbins & Kumar, 1992), organ hati yan abnormal (mengalami kerusakan) memiliki permukaan berupa jaringan ikat, kista, bintik-bintik serta mengalami perubahan warna. (Gambar 5,6 & 7).



Gambar 3. Organ hati K+



Gambar 4. Organ hati P3



Gambar 5. Organ hati K-

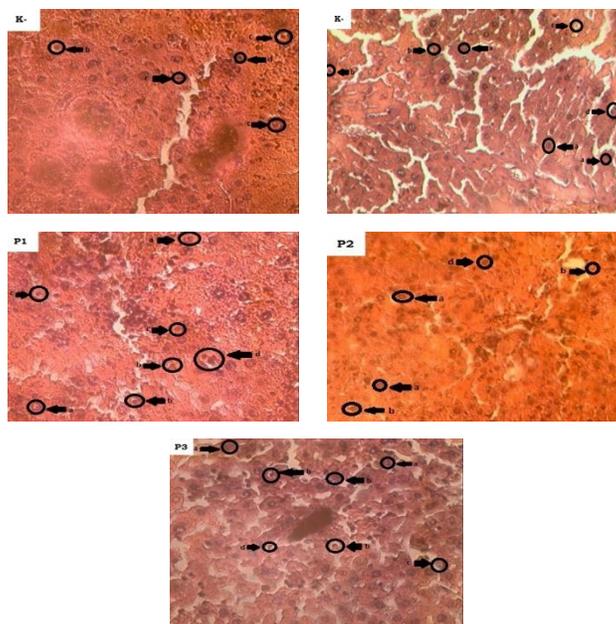


Gambar 6. Organ hati P1



Gambar 7. Organ hati P2

Pemeriksaan histopatologi dilakukan untuk mengamati kerusakan organ hati menciit yang digunakan dalam penelitian ini. Zat-zat yang masuk kedalam tubuh akan di metabolisme di hati, sehingga zat yang berbahaya yang masuk kedalam tubuh tentu akan menyebabkan perubahan baik secara anatomi, fisiologis maupun secara histologis. Hal ini berhubungan dengan fungsi hati yang merupakan organ pertahanan yang berfungsi menetralsir zat-zat toksik yang masuk ke dalam tubuh (Bire et al., 2018). Adapun variabel yang diamati meliputi hepatosit normal, degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidrofik dan nekrosis. (Gambar 8).



Gambar 8. Histologi Organ Hati Mencit, K- = Kontrol Negatif, K+ = Kontrol Positif, P1 = Perlakuan 1, P2 = Perlakuan 2, P3 = Perlakuan 3, a = Hepatosit Normal, b = Degenerasi Parenkimatososa, c = Degenerasi Hidrofik, d = Nekrosis, e = Hepatosit binukleat.

Berdasarkan hasil pengamatan mikroskopik organ hati mencit yang digunakan dalam penelitian, gambaran histopatologi kelompok K+ dan P3 (Gambar 8) ditemukan banyak sel yang normal dan degenerasi parenkimatososa serta ditemukan hepatosit binukleat (sel mempunyai dua inti yang berkaitan). Sel yang normal memiliki bentuk yang bulat dan oval dan terdapat lempeng-lempeng hepatosit. Degenerasi parenkimatososa adalah degenerasi dengan tingkat yang paling ringan dan reversibel. Terjadinya degenerasi parenkimatososa ini diakibatkan oleh kegagalan oksidasi yang mengakibatkan air di dalam sel tertimbun, akibat dari transportasi protein yang telah diproduksi ribosom menjadi terganggu. Hal ini menyebabkan terjadinya pembengkakan sel dan pengaruh sitoplasma ditandai dengan munculnya granul-granul di dalam sitoplasma akibat adanya endapan protein (Insani et al., 2015).

Pada kelompok K-, P1, P2 secara keseluruhan mengalami degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik serta juga mengalami nekrosis (Gambar 8). Pada dasarnya degenerasi hidropik sama dengan degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik ini juga memiliki sifat yang reversibel. Namun, dibandingkan dengan derajat degenerasi parenkimatososa, derajat kerusakan degenerasi hidropik lebih berat. Pada degenerasi hidropik terlihat bahwa adanya vakuola berisi air di dalam sitoplasma yang tidak mengandung glikogen maupun lemak. Hal terjadi disebabkan karena gangguan transportasi aktif yang menyebabkan sel tidak mampu memompa ion Na⁺ sehingga konsentrasi Na⁺ keluar serta menyebabkan terjadi perubahan morfologis yaitu pembengkakan sel (Insani et al., 2015). Degenerasi hidropik ditandai dengan sel yang tampak membesar, membengkak, serta sitoplasma yang terlihat pucat akibat akumulasi ion Na⁺ di dalam sel (Manatar et al., 2013).

Nekrosis merupakan kematian jaringan sel diakibatkan jejas saat individu masih hidup. Dilihat secara mikroskopik terjadi perubahan inti sel dengan hilangnya gambaran khromatin, inti sel menjadi keriput, tidak vasikuler lagi, inti sel tampak lebih padat, dengan warna gelap hitam (piknosis), inti sel terbagi atas fragmen-fragmen, robek (karioreksis), inti sel tidak lagi memiliki warna banyak karena menjadi pucat tidak nyata (Himawan, 1992).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun ekor naga (*Epipremnum pinnatum* (L.) Engl.) pada mencit dapat memberikan aktivitas sebagai hepatoprotektor yang ditandai dengan terjadinya penurunan nilai SGPT dan SGOT, *Hepatosomatic Index* (HSI) dan histopatologi organ hati mencit. Ekstrak daun ekor naga 500 mg/KgBB merupakan dosis terbaik sebagai hepatoprotektor.

DAFTAR PUSTAKA

- Bire, I. R., Bagus, I., Winaya, O., Agung, A dan Mirah, A. 2018. Perubahan Histopatologi Hati dan Paru Mencit Pascainduksi dengan Zat Karsinogenik Benzo (a) piren. *Indonesia Medicus Veterinus*, 7(November), 634–642. <https://doi.org/10.19087/imv.2018.7.6.63>
- Depkes RI. 2010. Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan Republik Indonesia. Dirjen POM.
- Dewi, M. K., Lantika, U. A dan Ahmad, S. 2014. Efek Ekstrak Air Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap Distribusi Lemak Tubuh pada Tikus Jantan Galur Wistar Model Obesitas. *Prosiding Seminar Nasional Penelitian Sains, Teknologi, Dan Kesehatan*, 4 (1), 81–88.
- Dorland, W. A. 2002. Kamus Kedokteran Dorland (19 ed.). EGC.
- Sari, F., Nurkhasanah, N dan Bachri, M. S. 2016. Acute Toxicity Test Of Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) Calyx Ethanolic Extract On Sprague Dawley Rats. *Traditional Medicine Journal*. 21(1). 12–18. <https://doi.org/10.22146/tradmedj.10673>
- Himawan, S. 1992. *Kumpulan Kuliah Patologi*. UI Press.
- Insani, A., Suri, S dan Berata, I. 2015. Gambaran Histopatologi Hati Tikus Putih Yang Diberikan Deksametason Dan Vitamin E. *Indonesia Medicus Veterinus*, 4(3), 228–237.
- Irfai, I. 2013. Efektifitas Pemberian Kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) terhadap Bobot Karkas, Organ Pencernaan, Hati, dan Kolesterol Daging Ayam Kampung (*Gallus gallus Domesticus*). In *Skripsi. Fakultas Peternakan Institut Pertanian Bogor*.
- Kaplowitz, N. 2003. Drug-Induced Liver Disorders Introduction and Overview. *Drug-Induced Liver Diaseas*. 1–13.
- Kendran, S. A. A., Arjana, A. A. G dan Pradnyantari, A. A. S. I. 2017. Aktivitas Enzim Alanine-Aminotransferase dan Aspartate Aminotransferase pada Tikus Putih Jantan yang Diberi Ekstrak Buah Pinang. 9(2). 132–138. <https://doi.org/10.21531/bulvet.2017.9.2.132>
- Klopčič, I., Poberžnik, M., Marvin, J., & Dolenc, M. s. (2015). A Quantum Chemical Study of the Reactivity of Acetaminophen (Paracetamol) Toxic Metabolite N-acetyl-p-Benzoquinone-imine with Deoxyguanosine and Glutathione. *ChemBiol Interac*, 14, 242–407.
- Lailatul, N. F., Diana, L, Y dan Mudjiwijoni, H. 2015. Efek Pemberian Asam Alfa Lipoat Terhadap Kadar MDA dan Gambaran Histologi pada Hati Tikus Model Diabetes Melitus Tipe I. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 28 (3). 170–177.
- Manatar, A. F., Wangko, S dan Kaseke, M. M. 2013. Gambaran Histologik Hati Tikus Wistar Yang Diberi Virgin Coconut Oil Dengan Induksi Parasetamol. *Jurnal Biomedik (Jbm)*, 5(1), 60–67. <https://doi.org/10.35790/jbm.5.1.2013.2608>

- Masfria., Harahap, U., Nasution, M. P dan Ilyas, S. 2013. The activity of *Rhaphidophora pinnta* Lf . Schott leaf on MCF-7 cell line. 2013 (August). 397–402. <https://doi.org/10.4236/abc.2013.34042>
- Oktavia, S., Ifora dan Aprianto. 2020. Uji Efek Antifertilitas Ekstrak Etanol Daun Ekor Naga (*Epipremium pinnatum* (L.) Engl.) pada Mencit Betina. *Jurnal Farmasi Higea*. 12 (1).
- Putri, P. A dan Mustafidah, H. 2011. Sistem Pakar Untuk Mendiagnosa Penyakit Hati Menggunakan Metode Forward Chaining. *JUITA : Jurnal Informatika*. I(4). 143–155.
- Rafika, I. 2005. Pengaruh Ekstrak Etanol dan Ekstrak Air Kulit Batang *Artocarpus champeden* Spreng Terhadap Enzim SGPT dan SGOT Mencit. In *Skripsi*. Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
- Rafita, I. D., Lisdiana dan Marianti, A. 2016. Pengaruh Ekstrak Kayu Manis Terhadap Gambaran Histopatologi Dan Kadar Sgot-Sgpt Hepar Tikus Yang Diinduksi Parasetamol. *Life Science*. 4(1). 29–37.
- Robbins, S. L dan Kumar, V. 1992. *Buku Ajar Patologi 1*. Kedokteran EGC.
- Sari, W., Indrawati, L dan Djing, O. G. 2008. *Care Your Self: Hepatitis*. Penebar Plus.
- Wahyuningtyas, P., Sitasiwi, A. J dan Mardiati, M. S. 2018. Hepatosomatic Index (Hsi) Dan Diameter Hepatosit Mencit (*Mus musculus* L.) Setelah Paparan Ekstrak Air Biji Pepaya (*Carica papaya* L.). *Jurnal Akademika Biologi*. 7(1). 8–17.