



**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK VALERIAN
TERHADAP GAMBARAN MIKROSKOPIS HEPAR
DAN KADAR SGPT TIKUS WISTAR**

THE EFFECTS OF VALERIAN ON HEPAR MICROSCOPIC
APPEARANCE AND SGPT LEVEL OF WISTAR RAT

ARTIKEL

KARYA TULIS ILMIAH

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai derajat sarjana strata-1 kedokteran umum**

ANDRY UMBU LAPU LANDUDJAMA

G2A 006 017

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA
KEDOKTERAN**

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS DIPONEGORO

TAHUN 2010

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK *Valeriana officinalis*
TERHADAP GAMBARAN MIKROSKOPIS HEPAR DAN KADAR SGPT TIKUS
WISTAR**

Andry U.L.L¹⁾, Ratna Damma Purnawati²⁾

ABSTRAK

Latar belakang: Valerian (*Valeriana officinalis*) merupakan salah satu jenis tanaman obat keluarga di Indonesia. Kandungan aktif valerian yaitu valepotriates dan sesquiterpenes dalam volatile oil memiliki sifat hepatotoksik. Metabolisme obat terutama terjadi dalam hepar, sehingga kemungkinan terjadinya kerusakan organ ini menjadi sangat besar. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh pemberian ekstrak valerian terhadap gambaran mikroskopis hepar dan kadar SGPT tikus wistar.

Metode: Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan desain *Post Test Only Control Group Design* untuk pemeriksaan mikroskopis hepar dan *Pre and Post Test Control Group Design* untuk pemeriksaan kadar SGPT. Sampel berupa 20 ekor tikus wistar yang dibagi secara acak menjadi empat kelompok. K merupakan kelompok kontrol yang hanya diberi akuades. P1, P2, dan P3 adalah kelompok perlakuan yang diberi ekstrak valerian 9 mg/kgBB, 18 mg/kgBB, 36 mg/kgBB. Pemberian ekstrak valerian dilakukan peroral melalui sonde pada hari ke-1. Pada hari ke-120 dilakukan terminasi, hepar diambil lalu diamati gambaran mikroskopis dan sampel darah diambil untuk pengukuran kadar SGPT post test.

Hasil: Uji statistik untuk mikroskopis hepar didapatkan hasil antara kontrol (K) dan perlakuan (P1,P2,P3) dengan $p < 0,05$. Hasil uji statistik kadar SGPT pre test ($p > 0,05$), post test ($p > 0,05$) dan delta SGPT ($p > 0,05$)

Kesimpulan: Pemberian ekstrak valerian memberikan pengaruh terhadap gambaran mikroskopis hepar tikus wistar dan tidak berpengaruh terhadap kadar SGPT tikus wistar.

Kata Kunci: Valerian, mikroskopis hepar, kadar SGPT.

¹⁾Mahasiswa program pendidikan S-1 kedokteran umum FK Undip

²⁾Staf pengajar Bagian Histologi FK Undip

**THE EFFECTS OF *Valeriana officinalis* ON LIVER MICROSCOPIC
APPEARANCE AND SGPT LEVEL OF WISTAR RAT**

Andry U.L.L.¹, Ratna Damma Purnawati²

ABSTRACT

Background: *Valerian (Valeriana officinalis)* is one of medicinal plant families in Indonesia. The active content of valerian, valepotriates and sesquiterpenes in the volatile oil have a hepatotoxic properties. Drug metabolism mainly occur in the liver, so that the possibility of damage to this organ becomes very large. The purpose of this study is to prove the effects of valerian on microscopic appearance and SGPT level of wistar rat.

Methods: This research was an experimental study using the post test only control group design for microscopic examination of the liver and pre and post test control group design for SGPT level examination. The sample consisted of wistar rats which are divided into four groups. K was control group who were given just only water. P1, P2, P3 were treatment groups who were given valerian extract 9 mg/kgBW, 18 mg/kgBW, 36 mg/kgBW. The extract was orally given with sonde on the first day. At 120th day wistar rat were terminated, liver were taken and observed the microscopic appearance and blood sample were taken for measuring the SGPT post test level.

Result: The statistical test for microscopic liver was obtained between the control (K) and treatment (P1,P2,P3) with $p < 0,05$. The statistical test for SGPT level pre test ($p > 0,05$), post test ($p > 0,05$) and delta SGPT ($p > 0,05$).

Conclusion: Valerian extract give effect on the mirosopic appearance of wistar rat liver and do not give effect on SGPT level of wistar rat.

Keywords: Valerian, liver microscopic, SGPT level.

¹Student of S-1 educational program general medical FK Undip

²Teaching staf of Histology Department FK Undip

PENDAHULUAN

Penggunaan tanaman obat keluarga di Indonesia telah berlangsung sejak dahulu dan digunakan secara meluas turun temurun. Tanaman obat keluarga tersebut digunakan untuk memelihara kesehatan, mencegah penyakit, mengobati penyakit, dan mampu memulihkan kesehatan.¹ Salah satu tanaman obat keluarga yang terdapat di Indonesia adalah valerian (*Valeriana officinalis*). Pada penelitian secara invitro disebutkan bahwa kandungan aktif valerian yaitu valepotriates dan sesquiterpenes yang terkandung dalam volatile oil memiliki sifat sitotoksik.^{4,5,6} Sifat sitotoksik ini dapat terjadi pada sitoplasma sel hepar (sel hepatosit) sehingga menyebabkan hepatotoksik.

Secara farmakokinetik, setiap obat yang masuk ke dalam tubuh mengalami proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi.⁷ Demikian pula dengan valerian yang diabsorpsi oleh usus, akan di metabolisme di hepar. Obat-obatan yang diabsorpsi oleh usus akan melalui peredaran darah ke sistem porta. Akibatnya terjadi kontak antara hepar dengan obat-obatan yang memiliki potensi toksik bagi hepar. Semakin tinggi dosis dari obat-obatan tersebut, maka akan semakin tinggi pula kontak obat-obatan tersebut dengan hepar. Hal ini dapat mengakibatkan jejas pada lingkup hepatoselular berupa inflamasi, degenerasi dan penimbunan intraseluler, nekrosis, fibrosis. Akibat jejas tersebut selain tergantung dari jenis bahan yang menyebabkan jejas, juga dipengaruhi oleh kontak berulang dengan obat dan konsentrasi bahan.⁸

Pengaruh jejas karena toksik pada hepar tersebut dapat dinilai dari struktur maupun fungsi hepatoselular. Penilaian terhadap status anatomik hepar dapat dilakukan dengan sonografi, CT scan, scan isotop (koloid sulfur berlabel ^{99m}Tc), peritoneoskopi, dan pemeriksaan mikroskopis. Namun yang paling sederhana dan rutin digunakan adalah pemeriksaan mikroskopis.⁹ Selain itu pemeriksaan sederhana dan rutin yang dilakukan untuk pemeriksaan fungsi hepar adalah pemeriksaan SGPT dan SGOT. Enzim SGPT terikat dalam sitoplasma sel hepar sedangkan enzim SGOT terikat dalam organel sel hepar. Apabila sel hepar

mengalami nekrosis maka akan terjadi kenaikan kadar kedua enzim ini dalam serum. Walaupun SGPT dan SGOT sering dianggap sebagai enzim hepar karena tingginya konsentrasi keduanya dalam hepatosit, namun hanya SGPT yang spesifik terhadap hepar jika dibandingkan dengan SGOT mengingat SGOT juga terdapat pada otot jantung, otot tubuh, ginjal dan pankreas.¹⁰

METODE PENELITIAN

Penelitian ini mempunyai ruang lingkup dalam ilmu histologi, farmakologi, patologi anatomi, patologi klinik dan dilakukan di Laboratorium Farmakologi dan Terapi, Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang dan Laboratorium klinik Cito Jl. Indraprasta, Semarang selama 4 bulan. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan desain yang dipakai adalah *Post Test Only Group Design* untuk pemeriksaan mikroskopis hepar dan *Pre and Post Test Control Group Design* untuk pemeriksaan kadar SGPT dengan menggunakan binatang coba sebagai obyek percobaan.

Variabel bebas penelitian ini adalah pemberian ekstrak valerian (*Valeriana officinalis*) secara per oral pada dosis bertingkat dengan skala ratio. Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah hepar tikus wistar, adapun parameter yang diukur adalah gambaran mikroskopis hepar yang dinilai dari kerusakan sel hepatosit dengan skala ratio dan kadar SGPT serum diukur dengan pemeriksaan laboratorium kadar serum SGPT dengan skala ratio. Sampel darah tikus wistar yang telah diambil dengan cara pemotongan ekor tikus dimasukkan dalam botol yang berisi larutan EDTA. Sampel darah tersebut dilakukan sentrifugasi kemudian dilakukan pemeriksaan kadar SGPT dengan menggunakan Cobas Integra analyzers secara otomatis.

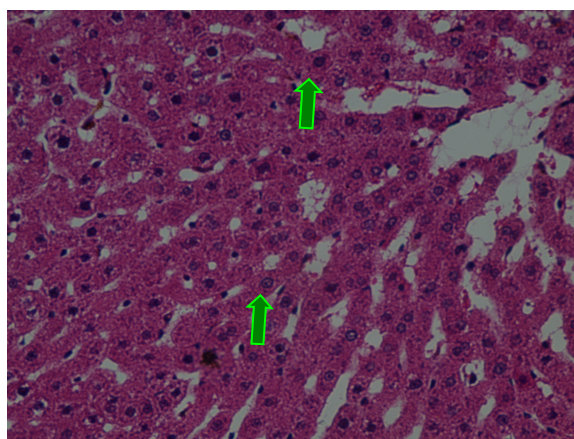
Dua puluh ekor tikus wistar berumur 8 minggu dengan berat badan 200-300 gram di aklimatisasi selama 1 minggu kemudian dirandomisasi dan diambil sampel darah untuk pengukuran kadar SGPT. Sejak hari pertama sampai akhir

bulan ketiga saat tikus didekapitasi, tikus percobaan tersebut diberikan ekstrak valerian. Setelah itu diambil darahnya untuk mengukur kadar SGPT dan diambil heparnya untuk melihat perubahan mikroskopisnya.

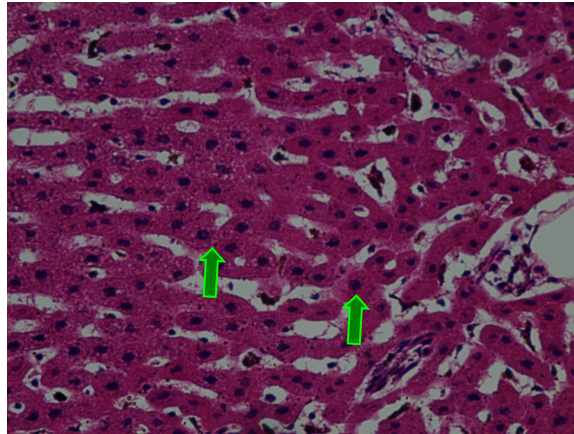
Data yang diperoleh kemudian akan diolah dengan program komputer *SPSS for Windows* versi 15, untuk data dengan skala numerik, dilakukan uji normalitas dengan uji Shapiro wilk. Apabila didapatkan distribusi data yang normal, maka dilakukan uji beda menggunakan *one way Anova* dan jika didapatkan nilai $p < 0,05$, dilanjutkan dengan analisis *Post Hoc*. Apabila didapatkan distribusi data yang tidak normal, maka dilakukan uji beda dengan menggunakan uji *Kruskal Wallis* dan jika didapatkan nilai $p < 0,05$, maka dilanjutkan dengan uji *Mann whitney*. Untuk data dengan skala kategorikal, dilakukan uji beda menggunakan uji *Kruskal Wallis* , dan jika didapatkan nilai $p < 0,05$, maka dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney*.

HASIL PENELITIAN

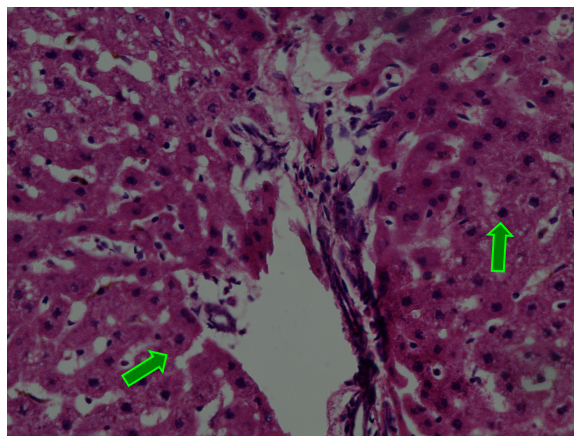
Hasil pengamatan secara mikroskopis yang mewakili masing-masing kelompok perlakuan dapat dilihat pada gambar 1-4 dan tabel 2.



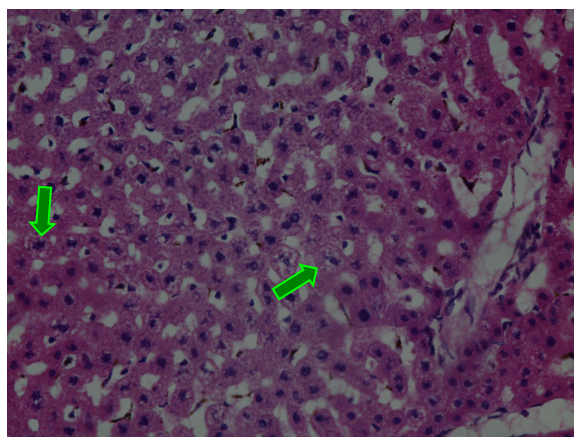
Gambar 1. Gambaran histopatologi hepar tikus wistar pada kelompok K dengan perbesaran 400x , pewarnaan HE. (→): sel normal (skor 1)



Gambar 2. Gambaran histopatologi hepar tikus wistar pada kelompok P1 dengan perbesaran 400x, pewarnaan HE. (→): degenerasi parenkimatososa (skor 2).



Gambar 3. Gambaran histopatologi hepar tikus wistar pada kelompok P2 dengan perbesaran 400x , pewarnaan HE. (→): degenerasi hidropik (skor 3).



Gambar 4. Gambaran histopatologi hepar tikus wistar pada kelompok P3 dengan perbesaran 400x, pewarnaan HE. (→): nekrosis hepatosit (skor 4).

Tabel 2. Data deskriptif pengamatan mikroskopis tiap kelompok

Kelompok	Rerata	Simpang Baku
Kontrol	1,79	31,03
Perlakuan 1	2,33	31,33
Perlakuan 2	2,97	34,44
Perlakuan 3	3,43	11,89

Rerata skor histopatologi hepar dilakukan uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk* dan didapatkan distribusi normal. *Test homogeneity of variances* rerata skor histopatologi hepar didapatkan varian data yang sama, maka dilanjutkan uji *One Way Anova* didapatkan nilai $p=0,000$ yang berarti terdapat perbedaan perubahan struktur histopatologi hepar secara bermakna antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Hasil uji *Post Hoc* untuk menilai perbedaan antar kelompok dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Nilai p pada uji *Post Hoc* antar kelompok

Kelompok	Kontrol	Perlakuan 1	Perlakuan 2	Perlakuan 3
Perlakuan 1	0,009*		0,003*	0,000*
Perlakuan 2	0,000*	0,003*		0,022*
Perlakuan 3	0,000*	0,000*	0,022*	

*ada perbedaan bermakna ($p < 0,05$)

Hasil uji beda antar kelompok kontrol dan kelompok perlakuan menunjukkan perbedaan bermakna yaitu antara kelompok kontrol yang hanya diberikan aquadest dengan kelompok perlakuan 1 yang diberi ekstrak valerian dosis 9 mg/kg BB, antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan 2 yang diberi dosis 18 mg/kg BB, antara kontrol dengan perlakuan 3 yang diberi dosis 36 mg/kg BB dan antara masing-masing kelompok perlakuan.

Data yang diperoleh dari pengamatan kadar SGPT Pre Test tikus wistar adalah data numerik. Deskripsi data yang digunakan adalah rerata dan simpang baku, seperti yang tercantum dalam tabel 3.

Tabel 3. Data deskriptif pengamatan kadar SGPT Pre Test

Kelompok	Rerata	Simpang Baku
Kontrol	57,8	13,74
Perlakuan 1	54,8	6,18
Perlakuan 2	55,4	6,88
Perlakuan 3	70,0	9,62

*satuan SGPT dalam *International Unit*

Tabel 3 menunjukkan rerata nilai kadar SGPT serum Pre Test tikus wistar lebih tinggi pada kelompok perlakuan 2 dibandingkan dengan kelompok perlakuan 1 dan kelompok perlakuan 3 dibandingkan dengan kelompok perlakuan 2, sedangkan kelompok perlakuan 1 lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Rerata kadar SGPT pre test dilakukan uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk* dan didapatkan distribusi data normal. *Test homogeneity of variances* rerata kadar SGPT pre test didapatkan varian data yang sama, maka dilanjutkan uji *One Way Anova* didapatkan nilai $p=0,076$ yang berarti tidak

terdapat perbedaan kadar SGPT pre test secara bermakna antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

Data yang diperoleh dari pengamatan kadar SGPT Post Test tikus wistar adalah data numerik. Deskripsi data yang digunakan adalah rerata dan simpang baku, seperti yang tercantum dalam tabel 4.

Tabel 4. Data deskriptif pengamatan kadar SGPT Post Test

Kelompok	Rerata	Simpang Baku
Kontrol	52,0	20,96
Perlakuan 1	53,2	9,47
Perlakuan 2	61,0	12,75
Perlakuan 3	64,8	31,83

*satuan SGPT dalam *International Unit*

Tabel 4 menunjukkan rerata nilai kadar SGPT Post Test tikus wistar yang semakin tinggi sesuai dengan kenaikan dosis ekstrak valerian yang diberikan.

Rerata kadar SGPT post test dilakukan uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk* dan didapatkan distribusi data tidak normal sehingga dilakukan proses transformasi data dengan fungsi log. Setelah proses transformasi didapatkan distribusi data normal. *Test homogeneity of variances* rerata kadar SGPT post test hasil transformasi didapatkan varian data yang sama, maka dilanjutkan uji *One Way Anova* didapatkan nilai $p=0,738$ yang berarti tidak terdapat perbedaan kadar SGPT post test secara bermakna antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

Hasil delta kadar SGPT Post Test dan Pre Test tikus wistar dilakukan uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk* dan didapatkan distribusi data normal. *Test homogeneity of variances* delta kadar SGPT Post Test dan Pre Test didapatkan varian data yang sama, maka dilanjutkan uji *One Way Anova*

didapatkan nilai $p=0,270$ yang berarti tidak terdapat perbedaan kadar SGPT post test dan pre test secara bermakna antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

PEMBAHASAN

Hasil pengamatan pada kondisi mikroskopis hepar hewan coba setelah pemberian valerian dengan dosis bertingkat menunjukkan bahwa ada suatu perubahan gambaran mikroskopis yang bermakna antar seluruh kelompok perlakuan. Perubahan mikroskopis hepar tersebut dapat berupa degenerasi parenkimatos, degenerasi hidropik maupun nekrosis sel hepar, dimana rerata perubahan mikroskopis sel hepar tersebut cenderung meningkat sesuai dengan kenaikan dosis ekstrak valerian yang diberikan. Hal ini sesuai dengan respon terapi dan respon toksik dimana semakin tinggi konsentrasi, maka respon yang ditimbulkan semakin besar.³¹

Kandungan aktif valerian yaitu *valepotriates* dan *volatile oil* yang mengandung *sesquiterpenes* berpotensi menyebabkan kerusakan pada sel hepar (hepatosit)^{4,5,6}. Kerusakan hepatosit tersebut terjadi karena ikatan kovalen dari obat valerian ke protein intraseluler dapat menyebabkan penurunan ATP, menyebabkan gangguan aktin. Kegagalan perakitan benang-benang aktin di permukaan hepatosit menyebabkan rupturnya membran hepatosit.²⁴

Perubahan mikroskopis bermakna pada penelitian ini disebabkan oleh ; 1). Hepar memiliki fungsi sentral dalam mendetoksifikasi berbagai obat dan senyawa termasuk valerian. 2).*Valepotriates* dan *volatile oil* yang mengandung *sesquiterpenes* dalam senyawa valerian memiliki potensi merusak hepatosit.^{4,5,6}

Hasil penelitian kadar SGPT didapatkan bahwa pemberian ekstrak valerian dosis bertingkat tidak berpengaruh secara bermakna terhadap kadar SGPT tikus wistar baik pre test maupun post test. Hasil analisis delta kadar SGPT Pre Test

dan Post Test didapatkan bahwa terdapat perbedaan tidak bermakna antara kadar SGPT sebelum perlakuan dan sesudah perlakuan.

Perbedaan yang tidak bermakna pada uji analisa enzim SGPT dikarenakan hepar memiliki kapasitas cadangan yang luar biasa, dimana kerusakan hepatosit harus sedemikian besar sehingga timbul manifestasi klinis, dan perubahan ringan kapasitas ekskretorik tersamar akibat kompensasi dari bagian hepar yang lain yang masih fungsional.¹⁰ Pada kerusakan yang semakin besar dan lama, kadar SGPT umumnya tidak memperlihatkan peningkatan dan bahkan menurun akibat kerusakan sel-sel hepatosit yang semakin meluas, sehingga tidak terdapat sel hepatosit yang memproduksi SGPT lagi.³²

SIMPULAN DAN SARAN

Pemberian ekstrak valerian selama berpengaruh terhadap mikroskopis hepar dan tidak berpengaruh terhadap kadar SGPT. Hasil uji statistik menunjukkan adanya perbedaan bermakna pada gambaran mikroskopis hepar, namun tidak bermakna terhadap kadar SGPT.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan memperhatikan dosis, lama waktu, keterbatasan jumlah sampel dan pemeriksaan fungsi hepar dengan enzim lain seperti γ -glutamiltransferase (GGT), Alkalin Fosfatase (ALP) dan Laktat Dehidrogenase (LD) untuk mendapatkan hasil yang lebih baik. Selain itu masyarakat perlu berhati-hati dalam penggunaan valerian sebagai obat insomnia karena memiliki pengaruh terhadap hepar.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih yang tulus dan tidak terhingga saya sampaikan kepada dr. Ratna Damma Purnawati MKes yang telah berkenan menjadi pembimbing dan bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran dalam

memberikan saran serta nasehat baik dalam melakukan penelitian maupun selama mengikuti pendidikan. Saya sampaikan pula rasa terima kasih kepada dr. Neni Susilaningih Msi, dr. Noor Wijayahadi PhD, dr. Ika Pawitra Miranti MKes, SpPA dan kepada semua pihak yang telah membantu, yang namanya tidak dapat saya sebutkan satu persatu. Saya menyadari bahwa penelitian ini masih belum sempurna, namun saya berharap semoga isi dan makna yang terkandung di dalamnya dapat bermanfaat bagi kita semua.

DAFTAR PUSTAKA

1. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Pedoman pelaksanaan uji klinik obat tradisional. 1st ed. Jakarta: Departemen Kesehatan; 2000. 1-12
2. Valerian, Obat Insomnia Alami. Apoteker info [online]. [cited on 2010 January 17]. Available from URL: <http://www.apoteker.info/Pojok%20Herbal/valerian.htm>
3. Valerian (*Valeriana officinalis L.*). Medline Plus [online]. Updated 26 August 2009 .[cited on 2010 January 17]. Available from URL: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/patient-valerian.html>
4. Anne,John. Valerian. Eat more herbs 2008 [online]. [cited on 2010 January 21]. Available from URL: <http://eatmoreherbs.com/zine/valerian.html>
5. Valeriana Toxicity Debunked. Henriette's herbal homepage [online]. [cited on 2010 January 25]. Available from URL: <http://www.henriettesherbal.com/archives/best/1995/valeriana-1.html>
6. Double Blind Study of Valerian Preparations. Pub med.gov. [online]. [cited on 2010 January 25]. Available from URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2678162>
7. Setyawati, Arini, Suyatno FD, et al. Pengantar Farmakologi. In: Ganiswara SG, Setiabudi R, Suyatna FD, Purwastyastuti, Nafrialdi. Farmakologi dan Terapi, Edisi ke-4. Jakarta: Gaya Baru, 1995.

8. Crawford, JM. Liver and biliary tract. In: Kumar V, Abbas , Fausto N. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders ; 2005 . 880-1.903
9. Sodeman Jr, William. Patofisiologi. Edisi 7. Jakarta: EGC, 1995.
10. Sacher, Ronald A. Tinjauan klinis hasil pemeriksaan laboratorium. Edisi 11. Jakarta : EGC, 2004.
11. Amalina, Nurika .Uji toksisitas akut ekstrak valerian terhadap hepar mencit Balb/C. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, 2009.
12. Valerian (herb). Wikipedia England . [online]. [cited on 2010 January 17]. Available from URL: [http://en.wikipedia.org/wiki/Valerian_\(herb\)](http://en.wikipedia.org/wiki/Valerian_(herb))
13. Valerian. Office of dietary supplements. Pub med gov. [online]. [cited on 2010 January 17]. Available from URL: .
<http://ods.od.nih.gov/factsheets/Valerian.asp>
14. The Scientific Basic for The Reputed Activity of Valerian. Pub med gov. [online]. [cited on 2010 January 18]. Available from URL:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10411208?dopt=Citation>
15. Cramer, Kristie. Valerian, Practical Management of Adverse Effects and Drug Interactions. Pharmacists [online]. [cited on 2010 January 21]. Available from URL: http://www.pharmacists.ca/content/cpjpdfs/may_june06/ClinicalBrief.pdf
16. Valerian. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. [online]. [cited on 2010 January 18]. Available from URL:
<http://www.mskcc.org/mskcc/html/69405.cfm>
17. Donaldson, Jase. Valerian Root. Insight Journal 2004. [cited on 2010 January 18]. Available from URL : http://www.anxiety-and-depression-solutions.com/articles/complementary_alternative_medicine/herbs_supplements/valerian.php
18. Valerian. Epilepsi dot com. [online]. [cited on 2010 January 20]. Available from URL: http://www.epilepsy.com/epilepsy/alternative_valerian
19. Valerian. Alternative medicine. [online]. [cited on 2010 January 20]. Available from URL: <http://altmedicine.about.com/cs/herbsvitaminsrz/a/Valerian.htm>

20. Leeson, Roland, Leeson, Thomas, et al. Text book of histology. 5th ed. Jakarta: EGC;1990.
21. Noerjaman, Soejoto, et al. Lecture notes histologi 2. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro;2004.
22. Junqueira, Luis Jc. Basic histology. 3th ed. Jakarta: EGC; 1997.
23. Soemohardjo, Soewignjo. Tes faal hati. Bandung: Alumni; 1983 45-52.
24. Hepatotoksisitas obat. Doctorology net. [online]. [cited on 2010 January 20]. Available from URL: <http://doctorology.net/?p=31>
25. Darmansjah I, Wiria MSS. Dasar toksikologi. In: Gunawan SG, Setiabudi R, Nafrialdi. Farmakologi dan terapi. Edisi ke 5. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2007. 820-5
26. Moslen, MT. Toxic responses of the liver. In: Klaasen, CD, Editor. Casarett and Doull's toxicology the basic science of poisons. 6th ed. New York: Mac Graw Hill; 2001. 476-8
27. Robins SL, Kumar V. Buku ajar patologi II 4th. Jakarta. EGC; 1995. 318
28. Sarjadi . Patologi umum. Semarang : Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 2003
29. Robins SL, Kumar V. Buku ajar patologi I 4th ed. Jakarta: EGC; 1995. 3, 18.
30. Bayupurnama, Putut. Hepatotoksisitas imbas obat. In: Sudoyo AW , Setiyohadi b, Alwi I, Simadibrata KM, Setiati S. Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid I, 4th ed. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UI; 2006. 471-2.
31. Mycek Mj, Harvey RA, Champe PC. Farmakologi ulasan bergambar. 2nd ed. Jakarta : Widya Medika; 2001.21
32. Richard A, Mtthew R. Clinical diagnosis and management by laboratory methods. New York. Saunders Elsevier; 2007.