



**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK VALERIAN  
TERHADAP GAMBARAN MIKROSKOPIS HEPAR DAN  
DUCTUS BILIARIS TIKUS WISTAR**

THE EFFECTS OF VALERIAN EXTRACT ON MICROSCOPIC  
APPEARANCE OF WISTAR RATS' LIVER AND BILIARY DUCT

**ARTIKEL**

**KARYA TULIS ILMIAH**

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

**EDRICK HARTONO**

**G2A 006 056**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS DIPONEGORO**

**TAHUN 2010**

## **Pengaruh Pemberian Ekstrak Valerian terhadap Gambaran Mikroskopis Hepar dan Ductus Biliaris Tikus Wistar**

Edrick Hartono<sup>1)</sup>, Ratna Damma Purnawati<sup>2)</sup>

### **ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Valerian (*Valeriana officinalis*) telah lama digunakan sebagai obat tradisional namun sampai sekarang belum diketahui banyak mengenai efek sampingnya. Hepar merupakan organ metabolisme utama dan ductus biliaris merupakan organ yang berfungsi untuk membawa cairan empedu yang mengandung metabolit dari obat-obatan keluar dari hepar. Hal tersebut menyebabkan kedua organ tersebut rawan akan kerusakan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek dari pemberian ekstrak valerian terhadap gambaran mikroskopis hepar dan ductus biliaris .

**Metode:** Penelitian eksperimental dengan rancangan post test only controlled group design. Sampel berupa 20 ekor tikus wistar yang dibagi menjadi empat kelompok. K merupakan kelompok kontrol yang hanya diberi akuades. P1, P2, dan P3 adalah kelompok perlakuan yang diberi ekstrak valerian 9 mg/kg, 18 mg/kg, dan 36 mg/kg. Pemberian ekstrak secara peroral melalui sonde . Setelah bulan ke-3 dilakukan terminasi, hepar diambil dan diamati gambaran mikroskopis hepar dan ductus biliaris.

**Hasil:** Uji Anova terhadap hepar didapatkan perbedaan yang bermakna ( $p=0,000$ ). Dilanjutkan uji Post Hoc didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol(K) dengan kelompok perlakuan (P1, P2, P3) serta antar kelompok perlakuan. Uji Anova terhadap ductus biliaris tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ( $p=0,804$ )

**Kesimpulan:** Pemberian ekstrak valerian secara kronis menyebabkan kerusakan hepar, tetapi tidak menyebabkan kerusakan terhadap ductus biliaris

**Kata Kunci :** Valerian, mikroskopis hepar, mikroskopis ductus biliaris

1) Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

2) Staff Pengajar Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

## **The Effect of Valerian Extract on Microscopic Appearance of Wistar Rats' Liver and Biliary Duct**

Edrick Hartono<sup>1)</sup>, Ratna Damma Purwati<sup>2)</sup>

### **ABSTRACT**

**Background:** Valerian (*Valeriana officinalis*) has been used for a long time as traditional medicine but its side effect haven't been known much. Liver is the main metabolism organ and biliary duct is the organ that transport bile that contains metabolite and drugs out from the liver. These functions made the two organs likely to be damaged. The objective of this research is to find out the effect of valerian extract to microscopic display of the liver and biliary duct.

**Method:** This research was an experimental study using the post test only controlled grou design. The samples were 20 wistar rats, randomly divided into 4 groups. K was control group which was only given aquadest. P1, P2, and P3 were treatment groups Which was given valerian extract 9 mg/kgBW, 18mg/kgBW, and 36mg/kgBW. The extract were given orally by using sonde. After the third month, the wistar rats was terminted, the liver was extracted for the observation of the microscopic appearance of the liver and biliary duct.

**Result:** The Anova test showed there were significant difference in the microscopic appearance of the liver( $p=0,000$ ). Followed with Post Hoc test that showed significant difference between the control group (K) compared to the treatment groups (P1,P2, P3) and among the treatment group. The anova test for the biliary duct showed there were no significant difference between groups ( $p=0,804$ )

**Conclusion:** The use of valerian extract caused damage to the liver but didn't cause damage the biliary duct

**Keywords:** Valerian, liver microscopic, biliary duct microscopic

<sup>1)</sup>Student of Medical Facultu of Diponegoro University

<sup>2)</sup>Lecturer of Departement of Histology of Diponegoro University

## PENDAHULUAN

Akar valerian (*Valeriana officinalis*), dimana terdapat bahan aktifnya, telah digunakan lebih dari 2000 tahun secara tradisional untuk mengobati insomnia, ansietas, akne, gangguan pencernaan, tremor, sakit kepala, angina, gagal jantung kongestif, flatulens, dan epilepsi<sup>3,4</sup>.

Saat ini telah diketahui bahwa penggunaan valerian dalam jangka pendek tidak menunjukkan suatu efek yang bermakna namun baru menunjukkan hasil yang bermakna setelah penggunaan selama 28 hari sedangkan penelitian keamanan penggunaan valerian dalam jangka waktu panjang belum pernah dilakukan.<sup>3,4,5</sup>

Tannin yang terkandung dalam valerian dapat membentuk tannic acid yang bersifat hepatotoksik<sup>6,7</sup>. Saat ini telah banyak dilaporkan berbagai tingkat kerusakan hepar akibat tannic acid mulai dari perlemakan, kongesti, edema, sampai beberapa degenerasi hepatosit sampai nekrosis.<sup>6</sup> Kandungan valepotriate pada valerian juga merupakan hal yang perlu diperhatikan dalam penggunaan valerian karena secara in vitro valepotriate bersifat sitotoksik dan menghambat sintesis DNA<sup>7</sup>.

Hepar merupakan organ pertama yang mengalami kontak dengan obat-obatan yang diserap lewat traktus gastrointestinalis<sup>8</sup>. Hal ini dimungkinkan oleh posisi hepar yang terletak diantara traktus gastrointestinalis dan organ-organ lainnya<sup>8</sup>. Kerusakan hepar akibat obat dapat disebabkan oleh perubahan sintesis protein, perubahan aliran darah atau perubahan metabolisme lemak di hepar<sup>9</sup>.

Cairan empedu pada dasarnya berfungsi dalam pencernaan dan absorpsi lemak, namun cairan empedu juga mengandung zat yang berpotensi toksik seperti kolesterol, bilirubin, dan berbagai zat xenobiotik seperti obat-obatan, dan zat kimia dari lingkungan sekitar beserta metabolitnya<sup>10,11</sup>. Pada tikus wistar, ductus biliaris merupakan organ yang berfungsi membawa cairan empedu menuju saluran cerna karena tidak adanya vesica fellea<sup>12</sup>.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini mempunyai ruang lingkup dalam ilmu histologi, farmakologi, patologi anatomi, patologi klinik dan dilakukan di Laboratorium Farmakologi dan Terapi dan Laboratorium Histologi

Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang selama 3 bulan. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan desain yang dipakai adalah *Post Test Only Group Design* untuk pemeriksaan mikroskopis hepar dan ductus biliaris dengan menggunakan binatang coba sebagai obyek percobaan.

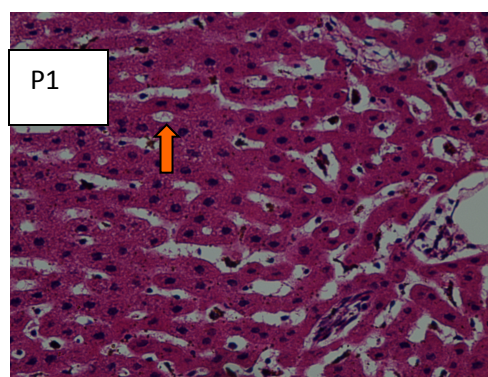
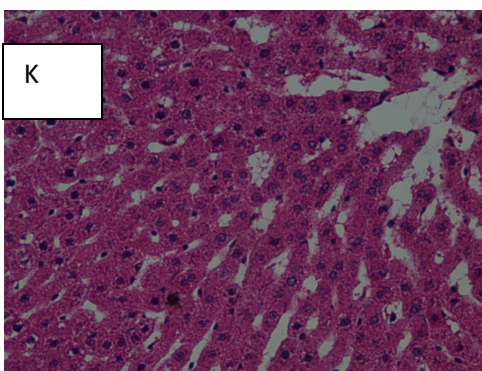
Variabel bebas penelitian ini adalah pemberian ekstrak valerian (*Valeriana officinalis*) secara per oral pada dosis bertingkat dengan skala ratio. Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah hepar tikus wistar, adapun parameter yang diukur adalah gambaran mikroskopis hepar yang dinilai dari kerusakan sel hepatosit dengan skala ratio dan gambaran dan ductus biliaris tikus wistar dengan parameter yang diukur adalah gambaran mikroskopis ductus biliaris yang dinilai dari kerusakan sel ductus biliaris

Dua puluh ekor tikus wistar berumur 8 minggu dengan berat badan 200-300 gram di aklimatisasi selama 1 minggu kemudian dirandomisasi. Sejak hari pertama sampai akhir bulan ketiga saat tikus didekapitasi, tikus percobaan tersebut diberikan ekstrak valerian. Setelah itu diambil heparnya untuk melihat perubahan mikroskopis hepar dan ductus biliarisnya.

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*.

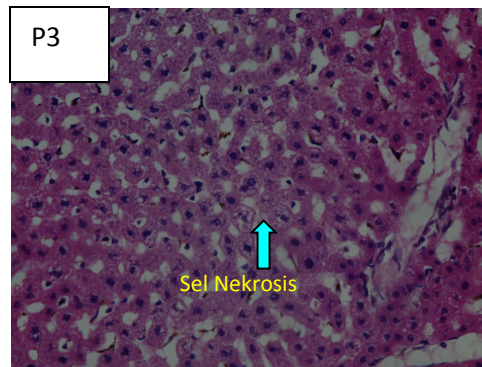
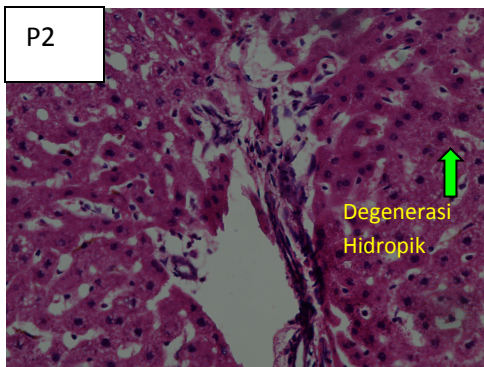
## HASIL PENELITIAN

Hasil pengamatan hepar secara mikroskopis yang mewakili masing-masing kelompok perlakuan dapat dilihat pada gambar dibawah ini



Degenerasi  
Parenkimatosa

↑  
Hepatosit Normal



Gambar 1-4: Gambaran histopatologis hepar tiap-tiap kelompok perlakuan dengan perbesaran 400X

Data yang diperoleh dari pengamatan mikroskopis adalah data numerik. Deskripsi data yang digunakan adalah mean dan standar deviasi. Rerata nilai perubahan struktur histopatologi hepar

tikus wistar yang diperoleh dari pengamatan mikroskopik melalui lima lapangan pandang yang berbeda terhadap seluruh kelompok kontrol dan perlakuan dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Data deskriptif pengamatan Mikroskopis Hepar Tiap Kelompok

| Kelompok    | Mean   | Standar Deviasi |
|-------------|--------|-----------------|
| Kontrol     | 179.60 | 31.029          |
| Perlakuan 1 | 233.20 | 31.332          |
| Perlakuan 2 | 297.00 | 34.438          |
| Perlakuan 3 | 343.00 | 11.895          |

Data pada tabel menunjukkan rerata nilai skor perubahan struktur histopatologi hepar tikus wistar semakin meningkat sesuai dengan kenaikan dosis ekstrak valerian yang diberikan.

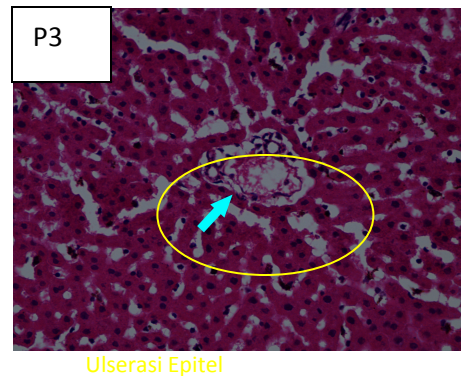
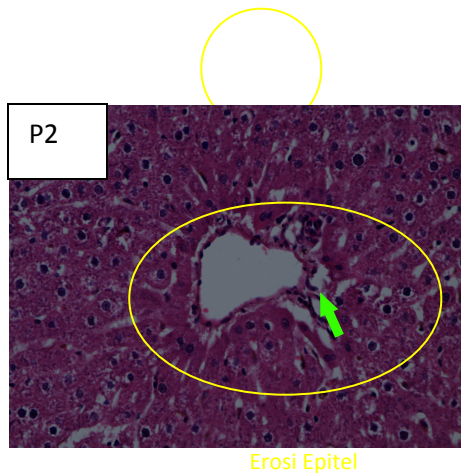
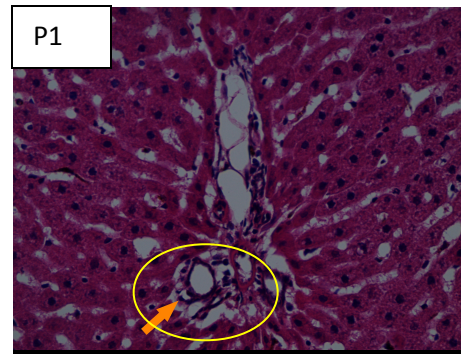
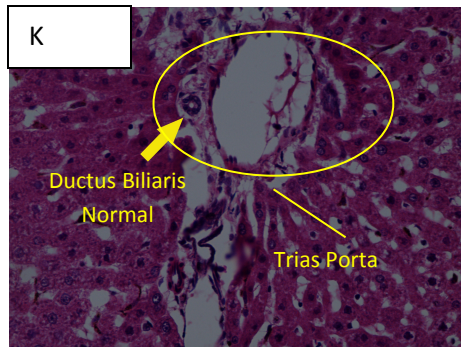
Rerata skor histopatologi hepar dilakukan uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk* dan didapatkan distribusi normal. *Test homogeneity of variances* rerata skor histopatologi hepar didapatkan varian data yang sama, maka dilanjutkan uji *One Way Anova* didapatkan nilai  $p=0.000$  yang berarti paling tidak terdapat perbedaan perubahan struktur histopatologi hepar secara bermakna pada dua kelompok. Hasil uji *Post Hoc* untuk menilai perbedaan antar kelompok dapat dilihat pada tabel berikut.

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

| 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*      |             |

antara kontrol dengan perlakuan 3 yang diberi dosis 36 mg/kg BB dan antara tiap kelompok perlakuan.

Hasil pengamatan hepar secara mikroskopis yang mewakili masing-masing kelompok perlakuan dapat dilihat pada gambar dibawah ini



Gambar 5-8. Gambaran histopatologis ductus biliaris tikus wistar untuk tiap-tiap kelompok perlakuan dengan perbesaran 400X

Data yang diperoleh dari pengamatan mikroskopis adalah data numerik. Deskripsi data yang digunakan adalah mean dan standar deviasi.

Rerata nilai perubahan struktur histopatologi hepar tikus wistar yang diperoleh dari pengamatan mikroskopik melalui lima lapangan pandang yang berbeda terhadap seluruh kelompok kontrol dan perlakuan dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 4. Data deskriptif pengamatan Mikroskopis Ductus Biliaris Tiap Kelompok

| Kelompok    | Mean | Standar Deviasi |
|-------------|------|-----------------|
| Kontrol     | 3.20 | 1.304           |
| Perlakuan 1 | 2.60 | 2.302           |
| Perlakuan 2 | 3.80 | 1.304           |
| Perlakuan 3 | 3.60 | 2.881           |

Tabel menunjukkan rerata nilai skor perubahan struktur histopatologi ductus biliaris tikus wistar tidak mengalami perubahan yang bermakna seiring meningkatnya dosis pemberian ekstrak valerian terhadap tikus wistar

Rerata skor histopatologi ductus biliaris dilakukan uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk* dan didapatkan distribusi normal. *Test homogeneity of variances* rerata skor histopatologi ductus biliaris didapatkan varian data yang sama, maka dilanjutkan uji *One Way Anova* didapatkan nilai  $p=0.804$  yang berarti tidak terdapat perbedaan struktur ductus biliaris secara bermakna antara dua kelompok sehingga tidak perlu dilakukan uji Post Hoc pada hasil tersebut. Hasil uji anova untuk menilai perbedaan antar kelompok dapat dilihat pada tabel

|                | Sum of Squares | df | Mean Square | F    | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|------|------|
| Between Groups | 4.200          | 3  | 1.400       | .329 | .804 |
| Within Groups  | 68.000         | 16 | 4.250       |      |      |
| Total          | 72.200         | 19 |             |      |      |

Hasil uji anova tidak menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antar kelompok perlakuan

## **Pembahasan**

Hasil pengamatan gambaran mikroskopis hepar menunjukkan bahwa pemberian ekstrak valerian menyebabkan perubahan patologis yang bermakna pada gambaran mikroskopis hepar tikus wistar yang meningkat seiring dengan peningkatan dosis pemberian ekstrak valerian.

Valerian mengandung senyawa valepotirate yang secara in vitro bersifat sitotoksik dan menghambat sintesis DNA<sup>7</sup>. Tannin yang terkandung dalam valerian dapat membentuk tannic acid yang bersifat hepatotoksik<sup>6,7</sup>. Saat ini telah banyak dilaporkan berbagai tingkat kerusakan hepar akibat tannic acid mulai dari perlemakan, kongesti, edema, sampai beberapa degenerasi hepatosit sampai nekrosis.<sup>6</sup>

Hepar merupakan organ utama yang berperan dalam memetabolisme obat dimana semua zat, terutama yang diberikan peroral akan dimetabolisir oleh hepar<sup>8,23</sup>. Hal ini menyebabkan sel hepar seringkali mengalami kerusakan akibat fungsinya dalam detoksifikasi<sup>16</sup>.

Hepatosit memproduksi cairan empedu yang akan disekresikan lewat ductus biliaris<sup>11,18</sup>. Cairan empedu tersusun atas elektrolit, asam empedu, kolesterol, lesitin, bilirubin diglucoronide, dan hormon steroid<sup>31</sup>. Cairan empedu juga mengandung berbagai macam zat xenobiotik seperti obat-obatan dan bahan kimia eksogen beserta metabolit-metabolitnya<sup>11</sup>.

Tikus wistar tidak memiliki vesica fellea yang berfungsi untuk penyimpanan dan pemekatan cairan empedu sehingga cairan empedu dialirkan langsung kedalam saluran pencernaan oleh ductus biliaris<sup>12,20,31</sup>.

Kerusakan sel dari ductus biliaris dimungkinkan apabila terjadi kontak dalam dosis yang tinggi antara sel ductus biliaris dengan zat-zat yang bersifat reaktif<sup>8</sup>. Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat pengaruh pemberian ekstrak valerian terhadap sel ductus biliaris. Hasil ini dapat disebabkan oleh dua hal.

Pertama, ductus biliaris hanya berfungsi untuk mengalirkan cairan empedu dengan kecepatan 0,7ml/menit untuk manusia dan 11,6  $\mu$ l/menit untuk tikus wistar sementara pemekatan dan penyimpanan cairan empedu dilakukan oleh vesica fellea<sup>18,20,34</sup>. Kedua, cairan empedu yang mengalir dalam ductus biliaris belum mengalami pemekatan dan masih mengandung kadar air yang tinggi sehingga konsentrasi zat-zat yang terkandung didalamnya masih relatif rendah. Kadar empedu baru akan mengalami pemekatan didalam vesica fellea sampai sepuluh kali lipat karena terjadinya penyerapan air<sup>32</sup>.

## **Kesimpulan dan Saran**

Pemberian ekstrak valerian menyebabkan kerusakan pada gambaran mikroskopis hepar yang meingkat seiring dengan kenaikan dosis pemberian namun tidak menyebabkan perubahan terhadap gambaran mikroskopis epitel ductus biliaris.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai efek toksisitas valerian dengan memperhatikan dosis, lama waktu, dan dengan jumlah sampel yang lebih banyak agar diperoleh hasil yang lebih pasti

Masyarakat sebaiknya berhati-hati dalam menggunakan valerian sebagai obat tradisional dalam jangka waktu lama serta memperhatikan dosis penggunaan secara seksama karena telah terbukti menyebabkan kerusakan hepar

## **Ucapan Terima Kasih**

Ucapan terima kasih saya ucapkan kepada dr. Ratna Damma Purwati, M.Kes sebagai pembimbing karya tulis ilmiah, yang telah membimbing dalam penyusunan karya tulis ilmiah baik dari awal penelitian hingga penulisan laporan akhir karya tulis ilmiah, dr. Neni Susilaningih, M.Si dan dr. Noor Wijayahadi, M.Kes, Ph.D yang ikut membantu dalam pelaksanaan penelitian hingga penulisan laporan akhir karya tulis ilmiah, dan terakhir pihak-pihak lain yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu yang telah ikut membantu dalam penelitian dan penulisan karya tulis ilmiah.

Penulis mengucapkan permohonan maaf apabila terdapat kesalahan dalam penulisan laporan ini. Akhir kata, penulis berharap agar laporan ini dapat bermanfaat bagi pembaca sekalian

## Daftar Pustaka

1. Monda D, Roberts K. Valerian Roots Side Effects. LovetoKnow [online] 2008 Apr 01 [cited on 2009 dec 24]. Available from : URL:<http://www.LoveToKnow/Health&beauty/Herbs/All about herbs/Valerian Roots Side Effects>
2. Clare h; Frey R. "[Valerian.](#)" Gale Encyclopedia of Alternative Medicine. 2005. The Gale Group, Inc. Encyclopedia.com. 23 Jan. 2010 [cited on 2010 Jan 25]. Available from : URL:[www.encyclopedia.com/doc/1G2-3435100804.html](http://www.encyclopedia.com/doc/1G2-3435100804.html)
3. Fact Sheet Questions and answers about valerian for insomnia and other sleep disorder. Office of Dietary Supplements, National Institutes of Health [online] 2008 Jan 16 [cited on 2009 Dec 24]. Available from: URL: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Valerian.asp>
4. Valerian (*Valeriana officinalis L.*). Medline Plus [online] 2008 Jan 1 [cited on 2009 Dec 20]. Available from: URL: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/patient-valerian.html>
5. Valerian. iHerb.com[online] 2009 Jan 01 [cited on 2010 Feb 02]. Available from : URL:<http://healthlibrary.epnet.com/GetContent.aspx?token=e0498803-7f62-4563-8d47-5fe33da65dd4&chunkid=21879>
6. The Use of Tannic Acid in the Local Treatment of Burn Wounds: Intriguing Old and New Perspectives. Tripod.com 2001 Jan 01 [cited on 2010 Feb 04] Available from: URL: <http://taninos.tripod.com/usotaninos.htm>
7. Taibi DM, Landis CA, Petry H, Vitiello MH ,A systematic review of valerian as a sleep aid: Safe but not effective. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. 880-1.
8. Moslen, MT. Toxic responses of the liver. In: Klaasen, CD, Editor. Casarett and Doull's toxicology the basic science of poisons. 6<sup>th</sup> ed. New York: Mac Graw Hill; 2001. 471-88

9. Prof. DR. dr. Sujono Hadi, Gastroenterologi. Penerbit P.T. Alumni Bandung; 2003. 652-4
10. Drake RI, Vogl W, Mitchell AWM, Abdomen. In Grays Anatomy for students Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.285-7
11. Zsembery A, Thalhammer T, Graf J, Bile Formation: a Concerted Action of Membrane Transporters in Hepatocytes and Cholangiocytes. Pubmed [online] 2000 Feb [cited on 2010 Feb 23]. Available from URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1139086>
12. Hebel, Stromberg, Gallbladder. RIVM [online] 2007 Dec 19 [cited on 2010 Jul 29]. Available from URL : <http://www.rivm.nl/interspeciesinfo/inter/gallbladder/>
13. Valerian (herb). Wikipedia [online] 2008 Jan 30 [cited on 2009 Dec 24]. Available from : URL: [http://en.wikipedia.org/wiki/valerian\\_\(herb\)](http://en.wikipedia.org/wiki/valerian_(herb))
14. Olson S, Integrative Therapies for Anxiety - Valerian (*Valeriana officinalis*). Mentalhelp.net [online] 2007 Feb 20 [cited on 2009 Dec 24]. Available from : URL: [http://www.mentalhelp.net/poc/view\\_doc.php?type=doc&id=11873&cn=15](http://www.mentalhelp.net/poc/view_doc.php?type=doc&id=11873&cn=15)
15. Yuan CS, Mehendale S, Xiao Y, Aung HA, Xie JT, and Ang-Lee MK, The Gamma-Aminobutyric Acidergic Effects of Valerian and Valerenic Acid on Rat Brainstem Neuronal Activity. Anesthesia & analgesia 2003 Aug 26 [cited on 2010 Jan 01] Available from: URL: [www.anesthesia-analgesia.org/cgi/content/abstract/98/2/353](http://www.anesthesia-analgesia.org/cgi/content/abstract/98/2/353)
16. Valerian root. About.Com 2009 Jul 19 [cited on 2009 Dec 24]. Available from: URL : <http://socialanxietydisorder.about.com/od/treatmentoptions/p/valerian.htm>
17. Darmawan S, Hati dan saluran empedu. In: Sutrisna Himawan Kumpulan kuliah patologi. Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 1992,
18. Liver. Wikipedia [online] 2009 Oct 20 [cited on 2009 Dec 24]. Available from : URL: <http://en.wikipedia.org/wiki/Liver>
19. Fawcett, Don W, Buku ajar histology. 12<sup>th</sup> ed. Jakarta: EGC, 2002. 583-97
20. Eroschenko VP, Atlas Histologi di Fiore dengan korelasi fungsional edisi 9. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC, 2000, 215

21. Underwood, JCE. Patologi umum dan sistemik vol 2. 2<sup>nd</sup> ed. Jakarta: EGC; 1999. 470-1, 483.
22. Normal Liver Physiology. Biomed 2002 Apr 24 [Cited on 2010 Jan 31]. Available from : URL: [http://biomed.brown.edu/Courses/BI108/BI108\\_2002\\_Groups/liver/webpage/NormalLiver.htm](http://biomed.brown.edu/Courses/BI108/BI108_2002_Groups/liver/webpage/NormalLiver.htm)
23. Katzung BG. Farmakologi dasar dan klinik (*Basic and clinical pharmacology*) edisi VI. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 1995. 53-66
24. Parkinson A, Biotransformation of xenobiotics. In: Klaasen, CD, Editor. Casarett and Doull's toxicology the basic science of poisons. 6<sup>th</sup> ed. New York: Mac Graw Hill; 2001. 72-97
25. Herrine KS, Navarro VJ, Liver Injury Caused by Drugs. Merck 2009 May [cited on 2010 Jan 01]. Available from : URL: <http://www.merck.com/mmpe/sec03/ch024/ch024c.html>
26. Liver function tests. Patient UK [online] 2010 Jan 06 [cited on 2010 Feb 02] available from: URL : <http://www.patient.co.uk/health/Blood-Test-Liver-Function-Tests.htm>
27. Liver function test. Wikipedia [online] 2009 Oct 07 [cited on 2010 Jan 01] available from : URL: [http://en.wikipedia.org/wiki/liver\\_function\\_test](http://en.wikipedia.org/wiki/liver_function_test)
28. Crawford JM, Liver And Biliary Tract In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. 878-905.
29. What is gallbladder and Bile Duct. University of Southern California, department of surgery Center for Pancreatic and Biliary Disease [online] 2002 [cited on 2010 Jul 29] available from: URL: [http://www.surgery.usc.edu/divisions/tumor/pancreas\\_diseases/web%20pages/BILIARY%20SYSTEM/what%20is%20the%20gallbladder.html](http://www.surgery.usc.edu/divisions/tumor/pancreas_diseases/web%20pages/BILIARY%20SYSTEM/what%20is%20the%20gallbladder.html)
30. Blue Histology-Accessory digestive Glands. School of Anatomy and Human Biology, The University of Western Australia [online] 2009 Aug 05 [cited on 2010 Aug 01] available from: URL: <http://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/CorePages/Liver/liver.htm>
31. Difference Between a Human Digestive System and a Rat Digestive System. Differencebetween.net [online] 2010 [cited on 2010 31 Jul] available from: URL: <http://www.differencebetween.net/science/difference-between-a-human-digestive-system-and-a-rat-digestive-system/>

32. Despopoulos A, Silbernagl S, Color Atlas of Physiology. 5<sup>th</sup> ed, completely revised and expanded.

New York: Thieme; 2003. 248

33. Ooi RC, Luo XY, Chin SB, Johnson AG, Bird J, The flow of bile in human cystic duct. Journal of Biomechanics [online] 2004 Feb 24 [cited on 2010 Aug 01] available from: URL:

[www.elsevier.com/locate/jbiomech](http://www.elsevier.com/locate/jbiomech)