

**UJI TOKSISITAS AKUT EKSTRAK MENIRAN (*Phyllanthus niruri*) TERHADAP HEPAR MENCIT BALB/C**

ACUTE TOXICITY TEST OF *Phyllanthus niruri* ON LIVER OF BALB/C  
MICE

**ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH**

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

**GUGUM INDRA FIRDAUS**

**G2A006074**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS DIPONEGORO**

**2010**

## UJI TOKSISITAS AKUT EKSTRAK MENIRAN (*Phyllanthus niruri*) TERHADAP HEPAR MENCIT BALB/C

Gugum Indra Firdaus<sup>1</sup>, Noor Wijayahadi<sup>2</sup>

**Latar Belakang:** Meniran (*Phyllanthus niruri*) merupakan salah satu obat tradisional yang banyak digunakan di masyarakat. Meniran dipercaya memiliki efek hepatoprotektor dan imunostimulan. Hepar merupakan organ yang berperan penting dalam biotransformasi obat sehingga potensi kerusakannya sangat besar. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek toksisitas akut ekstrak meniran terhadap hepar mencit Balb/c.

**Metode:** Penelitian ini merupakan studi eksperimental laboratorik dengan rancangan *randomized post test only controlled group design*. Sampel berupa 25 ekor mencit Balb/c yang dibagi secara acak menjadi lima kelompok. K merupakan kelompok kontrol yang hanya diberi aquadest. P1, P2, P3, dan P4 merupakan kelompok perlakuan yang diberi ekstrak meniran 5 mg/kgBB, 50 mg/kgBB, 500 mg/kgBB dan 2000 mg/kgBB. Pemberian ekstrak meniran dilakukan melalui sonde lambung pada hari ke-1. Pada hari ke-8 dilakukan terminasi kemudian hepar diamati secara makroskopis dan mikroskopis.

**Hasil:** Uji *Kruskal-Wallis* terhadap gambaran morfologi makroskopis dan volume hepar tidak didapatkan perbedaan secara bermakna dengan nilai  $p=0,406$  dan  $p=0,054$ . Rerata skor perubahan histopatologi tertinggi pada kelompok P4. Skor yang dinilai meliputi perubahan berupa degenerasi parenkimatosa, degenerasi hidropik dan nekrosis. Dengan uji *Kruskal-Wallis* didapatkan perbedaan bermakna dengan nilai  $p=0,000$ . Kemudian dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* didapatkan perbedaan bermakna pada kelompok K-P2 ( $p=0,009$ ), K-P3 ( $p=0,009$ ), K-P4 ( $p=0,009$ ), P1-P2 ( $p=0,016$ ), P1-P3 ( $p=0,009$ ), P1-P4 ( $p=0,009$ ), P2-P3 ( $p=0,028$ ), dan P2-P4 ( $p=0,009$ ).

**Kesimpulan:** Pada pemberian ekstrak meniran secara akut, gambaran makroskopik (morfologi dan volume) hepar antara kelompok kontrol dibandingkan dengan kelompok perlakuan tidak berbeda secara bermakna dan gambaran mikroskopik hepar antara kelompok kontrol dibandingkan dengan kelompok perlakuan berbeda secara bermakna.

**Kata kunci:** *Phyllanthus niruri*, meniran, uji toksisitas meniran

<sup>1</sup> Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

<sup>2</sup> Staf Pengajar Bagian Farmakologi dan Terapi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

## ACUTE TOXICITY TEST OF *Phyllanthus niruri*, L ON LIVER OF BALB/C MICE

Gugum Indra Firdaus<sup>1</sup>, Noor Wijayahadi<sup>2</sup>

**Background:** Meniran (*Phyllanthus niruri*) is one of the traditional medicines widely used in society. Meniran believed to have hepatoprotective and immunostimulatory effects. Liver plays an important role in drugs biotransformation so that its potential damage is very high. This study was aimed to know the acute toxicity effects of meniran extract on liver of Balb/c mice.

**Method:** This research was a laboratory experimental study using the post test only controlled group design. The samples were 25 Balb/c mice, randomly divided into 5 groups. K was a control group which was only given aquadest. P1, P2, P3, and P4 were treatment group which were given meniran extract 5 mg/kgBW, 50 mg/kgBW, 500 mg/kgBW, and 2000 mg/kgBW. The extract was orally given with gastric tube on the first day. At 8<sup>th</sup> day, the Balb/c mice were terminated than the livers were observed.

**Results:** The Kruskal-Wallis test for macroscopic morphological and volume of liver showed there were no significantly difference with  $p=0,406$  and  $p=0,054$ . The highest liver histopathological score was in P4 group. The score evaluated parenchymatous degeneration, hydropic degeneration, and necrosis. The Kruskal-Wallis test showed significant difference ( $p=0,000$ ). Continued with Mann-Whitney test that showed significant difference in K-P2 ( $p=0,009$ ), K-P3 ( $p=0,009$ ), K-P4 ( $p=0,009$ ), P1-P2 ( $p=0,016$ ), P1-P3 ( $p=0,009$ ), P1-P4 ( $p=0,009$ ), P2-P3 ( $p=0,028$ ), and P2-P4 ( $p=0,009$ ).

**Conclusions:** In the acute treatment of meniran extract, the macroscopic appearance of liver between the control group which compared with treatment groups did not significantly difference and the microscopic appearance of the liver between the control group which compared with treatment groups was significantly difference.

**Keywords:** *Phyllanthus niruri*, meniran, meniran toxicity test

<sup>1</sup> Undergraduate Student, Faculty of Medicine Diponegoro University, Semarang

<sup>2</sup> Lecturer of Pharmacology and Therapeutic Department, Faculty of Medicine, Diponegoro University, Semarang

## PENDAHULUAN

Di Indonesia, pengobatan tradisional telah berlangsung sejak dahulu dan digunakan secara turun-temurun. Terlebih lagi dewasa ini di masyarakat berkembang isu *beck to nature* membuat penggunaan obat tradisional cenderung semakin meningkat. Sementara itu banyak orang beranggapan bahwa penggunaan tanaman obat atau obat tradisional relatif lebih aman dibandingkan obat sintesis. Walaupun demikian bukan berarti tanaman obat atau obat tradisional tidak memiliki efek samping yang merugikan bila penggunaannya kurang tepat. Ketepatan itu menyangkut tepat dosis, cara dan waktu penggunaan serta pemilihan bahan ramuan yang sesuai dengan indikasi penggunaannya.<sup>1</sup>

Obat tradisional biasanya digunakan untuk memelihara kesehatan, mencegah penyakit, mengobati penyakit maupun memulihkan kesehatan.<sup>2</sup> Salah satu tanaman yang dipercaya berkhasiat dan digunakan dalam pengobatan adalah meniran. Meniran mengandung filantin, hipofilantin, kalium, damar dan tanin. Filantin dan hipofilantin dipercaya berkhasiat melindungi sel hati dari zat toksik (hepatoprotektor).<sup>3</sup> Penelitian mengenai toksisitas *Phyllanthus niruri* perlu dilakukan untuk melindungi masyarakat dari efek yang mungkin merugikan. Efek toksik obat sering terlihat dalam hepar karena hepar memiliki peran sentral dalam memetabolisme suatu zat yang masuk ke dalam tubuh kita. Hepar akan mengubah struktur obat yang bersifat lipofilik menjadi hidrofilik sehingga mudah dikeluarkan dari dalam tubuh melalui urin atau empedu.<sup>4</sup> Ekskresi suatu zat melalui empedu memungkinkan terjadinya penumpukan xenobiotik di hepar sehingga menimbulkan efek hepatotoksik.<sup>5</sup>

Penelitian mengenai toksisitas dan efek samping pemberian *Phyllanthus niruri* baik tunggal maupun pemakaian multi herbal belum banyak dilakukan. Hal ini menimbulkan pengetahuan tentang dosis terapi maupun dosis toksik herba *Phyllanthus niruri* (meniran), khususnya terhadap hepar, menjadi rancu. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui keamanan dan efek toksisitas akut ekstrak herba meniran terhadap hepar sebagai organ yang berfungsi dalam metabolisme obat.

## **METODE**

Ruang lingkup penelitian ini meliputi bidang keilmuan farmakologi, histologi, dan patologi anatomi. Penelitian dan pengumpulan data dilaksanakan pada bulan april-mei tahun 2010 bertempat di laboratorium farmakologi dan laboratorium histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang. Variabel bebas pada penelitian ini adalah pemberian ekstrak *Phyllanthus niruri* dengan dosis bertingkat sedangkan variabel tergantung adalah gambaran morfologi makroskopis, volume, dan histologi hepar mencit Balb/c.

Penelitian ini merupakan studi eksperimental laboratorik dengan *post test only controlled group design* dan menggunakan mencit Balb/c sebagai hewan percobaan. Kriteria inklusi adalah mencit Balb/c jantan yang telah dewasa (2-3 bulan) dengan berat badan 25-35 gram, kondisi fisik sehat dan tidak ada abnormalitas anatomi yang tampak. Sebagai kriteria eksklusi adalah mencit mati atau sakit ketika diaklimatisasi. Alat dan bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit sebagai hewan coba, ekstrak meniran, pakan standard mencit, akuadest, buffer formalin, alat dan bahan untuk pembuatan preparat histologis, kandang mencit, sonde lambung, alat bedah minor, gelas ukur, mikroskop dan kamera digital. Data yang dikumpulkan merupakan data primer hasil penelitian eksperimental laboratorik yang dilakukan selama dua minggu dengan masing-masing tujuh hari untuk aklimatisasi dan tujuh hari untuk waktu perlakuan.

Sampel berjumlah 25 ekor mencit dibagi ke dalam lima kelompok perlakuan. Kelompok satu merupakan kelompok kontrol yang hanya diberi akuadest, kelompok dua dipapari ekstrak meniran 5 mg/kgBB pada hari pertama, kelompok tiga dipapari ekstrak meniran 50 mg/kgBB pada hari pertama, kelompok empat dipapari ekstrak meniran 500 mg/kgBB pada hari pertama, dan kelompok lima dipapari ekstrak meniran 2000 mg/kgBB pada hari pertama. Kemudian dilakukan pengamatan selama tujuh hari dan pada hari kedelapan dilakukan terminasi untuk diobservasi heparinya. Mencit yang mati sebelum dilakukan terminasi diambil heparinya dan diawetkan dengan buffer formalin ketika ditemukan mati.

Data yang diperoleh diuji bedanya dengan uji *Kruskal-Wallis* untuk mengetahui perbedaan pada ke-5 kelompok perlakuan. Perbedaan antar kelompok perlakuan diuji dengan uji *Mann-Withney*. Semua analisis dilakukan dengan komputer dengan menggunakan program SPSS 15 for windows.

## HASIL PENELITIAN

### Gambaran Makroskopis Hepar

#### 1. Morfologi Makroskopis

Morfologi makroskopis hepar merupakan skala ordinal, maka analisis dilanjutkan dengan uji non parametrik *Kruskal-Wallis*. Hasil dari uji tersebut didapatkan nilai  $p=0,406$  ( $p>0,05$ ) sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna.

#### 2. Volume Hepar

Hasil uji *Shapiro-Wilk* didapatkan hasil yaitu data pada kelompok kontrol (K), perlakuan satu (P1), perlakuan dua (P2), dan perlakuan tiga (P3) adalah normal ( $p>0,05$ ), sedangkan pada kelompok perlakuan empat (P4) memiliki sebaran data yang tidak normal ( $p<0,05$ ). Berikut adalah tabel median hasil pengukuran volume hepar.

**Tabel 1.** Median hasil pengukuran volume hepar

Kelompok	Volume Hepar (ml)		
	Median	Minimum	Maksimum
Kontrol	4,00	4,00	4,00
Perlakuan 1	3,50	2,50	4,50
Perlakuan 2	3,50	3,00	4,50
Perlakuan 3	3,50	3,00	4,00
Perlakuan 4	2,50	2,50	3,50

Kemudian dilakukan uji beda non parametrik *Kruskal-Wallis* dan hasilnya didapatkan nilai  $p=0,054$  ( $p>0,05$ ), berarti tidak terdapat perbedaan volume hepar secara bermakna.

## Gambaran Mikroskopik Hepar

Rerata skor perubahan histopatologi tertinggi pada kelompok perlakuan empat (P4). Skor yang dinilai meliputi perubahan berupa degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik dan nekrosis. Hasil nilai rerata perubahan struktur histologi hepar pada setiap kelompok perlakuan dapat dilihat pada tabel 2 sebagai berikut :

**Tabel 2.** Rerata nilai skor perubahan gambaran histopatologi sel hepar mencit Balb/c

Kelompok perlakuan	Nilai skor perubahan histopatologi sel hepar	
	Mean	SD
Kontrol	314.60	106.653
Perlakuan 1	413.80	76.506
Perlakuan 2	590.40	77.951
Perlakuan 3	691.80	36.348
Perlakuan 4	737.60	33.411

Hasil uji Shapiro-Wilk didapatkan bahwa distribusi data normal. Kemudian dilakukan *Test Homogeneity of varians* untuk mengetahui homogenitas varian dari data tersebut. Hasil dari *Test Homogeneity of varians* didapatkan varian data yang tidak sama (tidak homogen) maka dilakukan transformasi data terhadap data skor histopatologi hepar. Setelah dilakukan transformasi data didapatkan hasil bahwa data tetap tidak homogen, sehingga dilakukan uji beda dengan menggunakan uji non parametrik *Kruskal-Wallis*. Dari uji *Kruskal-Wallis* didapatkan nilai  $p=0,000$  ( $p<0,05$ ) yang berarti setidaknya terdapat perbedaan secara bermakna struktur histopatologi sel hepar pada dua kelompok. Selanjutnya digunakan uji *Mann-Whitney* untuk menilai perbedaan antarkelompok. Hasil dari uji *Mann-Whitney* dapat dilihat pada tabel 3 di bawah ini :

**Tabel 3.** Nilai *p* pada uji *Mann-Withney* antarkelompok

Kelompok	K	P1	P2	P3	P4
K		0,175	0,009*	0,009*	0,009*
P1	0,175		0,016*	0,009*	0,009*
P2	0,009*	0,016*		0,028*	0,009*
P3	0,009*	0,009*	0,028*		0,142
P4	0,009*	0,009*	0,009*	0,142	

Keterangan : \* Terdapat perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ )

K : Kelompok kontrol

P3 : Kelompok perlakuan 3

P1 : Kelompok perlakuan 1

P4 : Kelompok

perlakuan 4

P2 : Kelompok perlakuan 2

## PEMBAHASAN

Hasil pengamatan dan analisis secara makroskopis terhadap hepar menunjukkan bahwa pemberian ekstrak meniran secara akut tidak memiliki pengaruh yang bermakna terhadap gambaran makroskopik hepar, dalam hal ini yang dinilai adalah morfologi dan volume hepar. Jenis zat yang terkandung dalam suatu bahan, dosis yang diberikan, dan lamanya paparan merupakan beberapa faktor yang berpengaruh terhadap kerusakan hepar.<sup>6,7</sup> Lamanya paparan dapat dikategorikan sebagai akut ( $\leq 2$  minggu), sub kronik (2 minggu-3 bulan), dan kronik ( $> 3$  bulan). Degenerasi ringan seringkali tak menimbulkan perubahan makroskopik hepar dan perubahan tersebut biasanya timbul pada pemberian secara kronik.<sup>8</sup> Selain itu hepar juga memiliki kemampuan regenerasi yang tinggi, kehilangan jaringan akibat zat toksik ataupun akibat pembedahan dapat memacu regenerasi sel-sel hepar sehingga massa jaringan hepar tersebut kembali seperti semula.<sup>9</sup> Pada penelitian yang dilakukan oleh Waluyo Rudiyanto disimpulkan juga bahwa pemberian ekstrak meniran mampu menginduksi regenerasi sel hati secara bermakna.<sup>10</sup>

Hasil analisis statistik terhadap gambaran mikroskopik menunjukkan bahwa kelompok kontrol (K) dan kelompok perlakuan satu (P1) tidak terdapat perbedaan bermakna ( $p=0,175$ ), sedangkan kelompok kontrol (K) dengan kelompok perlakuan dua (P2), perlakuan tiga (P3), dan perlakuan empat (P4) terdapat perbedaan bermakna dengan masing-masing nilai  $p=0,009$ . Kelompok



kontrol (K) dibandingkan dengan kelompok perlakuan satu (P1) tidak berbeda bermakna hal ini dikarenakan dosis yang diberikan merupakan dosis terkecil dan masih merupakan dosis aman sehingga efek yang dihasilkan juga kecil. Kelompok kontrol dibandingkan dengan kelompok perlakuan dua (P2), perlakuan tiga (P3), dan perlakuan empat (P4) memiliki perbedaan bermakna, hal ini menunjukkan bahwa seiring bertambahnya dosis yang diberikan maka efek yang ditimbulkan juga semakin besar yang kemudian diimbangi dengan semakin banyaknya jumlah sel yang mengalami nekrosis.

Skor perubahan gambaran mikroskopik sel hepar meningkat sesuai dengan bertambahnya dosis meniran yang diberikan. Hal ini sejalan dengan teori dosis-respon, di mana semakin tinggi dosis yang diberikan maka semakin tinggi pula respon yang ditimbulkan dan pada suatu rentang tertentu akan ditemukan dosis terapi, toksik dan dosis letal.<sup>4</sup> Hasil tersebut sesuai dengan harapan penulis seperti yang telah dituliskan sebagai hipotesis penelitian.

Kerusakan hepar juga ditemukan pada kelompok kontrol penelitian ini dengan nilai rerata 314.60. Pada penelitian ini tidak dilakukan biopsi hepar sebelum penelitian sehingga kerusakan ini dapat disebabkan oleh karena mencit telah mengalami kerusakan sel hepar sebelumnya, atau karena faktor lain seperti pemberian makanan dan minuman yang kurang sesuai standar, kondisi lingkungan dan kondisi kandang, stress pada hewan coba, penyakit yang menyerang hewan coba, proses pembuatan preparat yang kurang sempurna dan faktor imunitas hewan coba sendiri. Pada penelitian ini juga didapatkan hasil bahwa antara kelompok perlakuan tiga (P3) dan perlakuan empat (P4) tidak memiliki perbedaan bermakna dengan nilai  $p=0,142$ . Hal ini dapat disebabkan oleh perbedaan dosis yang kurang signifikan,

Perubahan gambaran histopatologi tampak semakin meningkat dengan bertambahnya dosis. Perubahan ini sejalan dengan teori dosis-respon. Dosis yang besar dapat menimbulkan kerusakan sel hepar yang lebih besar pula.<sup>4</sup> Selain itu, pada penelitian terdahulu mengenai meniran pernah dibuktikan bahwa phyllanthin, salah satu lignan yang terkandung dalam meniran, memiliki efek hepatoprotektor pada mencit yang telah diinduksi oleh  $CCl_4$  dan galaktosamin.

Akan tetapi, phyllanthin juga pernah dilaporkan memiliki sifat toksik terhadap jaringan saraf dan hati.<sup>11,12</sup> Selain itu, kerusakan hepar juga dapat disebabkan oleh konversi hepar terhadap hasil biotransformasi terhadap obat. Hasil biotransformasi obat umumnya berupa metabolit inaktif, tetapi ada juga obat yang hasil metabolitnya sama aktif, lebih aktif, atau bahkan lebih toksik. Oksidasi obat-obat tertentu oleh enzim sitokrom P<sub>450</sub> menghasilkan senyawa yang reaktif, yang dalam keadaan normal segera diubah menjadi metabolit yang lebih stabil. Namun, bila enzimnya diinduksi atau kadar obat terlalu tinggi, maka metabolit antara yang terbentuk menjadi lebih banyak. Karena inaktivasi terhadap metabolit antara tersebut tidak cukup cepat, senyawa tersebut sempat bereaksi dengan komponen sel dan menyebabkan kerusakan jaringan.<sup>4</sup> Metabolit antara yang lebih reaktif tersebut, melalui rantai bebasnya, dapat juga berikatan secara kovalen dengan protein dan asam lemak tak jenuh membrane sel, sehingga menyebabkan peroksidasi lipid dan kerusakan membran sel dan akhirnya kematian hepatosit.<sup>13</sup> Hal ini dapat terjadi pula pada hasil metabolit meniran.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa jika *phyllanthus niruri* (meniran) dikonsumsi pada dosis perlakuan dua (P2), yaitu 50 mg/kgBB atau lebih, maka didapatkan gambaran histopatologi sel hepar berbeda bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol. Dengan demikian penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak meniran secara akut tidak memberikan perbedaan secara bermakna terhadap gambaran makroskopis hepar, yaitu morfologi makroskopis dan volume hepar. Namun, pemberian ekstrak meniran secara akut memberikan perbedaan secara bermakna terhadap gambaran mikroskopis sel hepar berupa degenerasi parenkimatosia (albuminosa), degenerasi hidropik, dan nekrosis. Hal ini tidak sejalan dengan opini masyarakat yang beranggapan bahwa penggunaan obat tradisional praktis aman dan tidak memberikan efek samping. Oleh karena itu, sebaiknya masyarakat perlu lebih berhati-hati dalam mengkonsumsi obat tradisional, termasuk meniran.

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah tidak dilakukan *second observer* oleh ahli patologi anatomi sehingga memungkinkan terjadi bias pada hasil pengamatan. Selain itu, tidak dilakukannya *pretest* terhadap hepar hewan

coba menyulitkan penulis untuk membedakan asal kerusakan hepar yang didapatkan sehingga terdapat kemungkinan kerusakan tersebut memang telah terjadi sebelum mencit diambil sebagai sampel penelitian ataupun disebabkan oleh faktor-faktor yang lain seperti pemberian pakan dan minum yang kurang sesuai standard dan kurang bervariasi, kondisi kandang yang kurang ideal, faktor stress pada hewan coba, penyakit yang menyerang hewan coba, dan faktor internal seperti daya tahan hewan coba. Hal ini tampak dengan ditemukannya gambaran sel hepar abnormal pada kelompok kontrol. Dosis yang lebih bervariasi diperlukan agar analisa ketoksikan lebih tajam. Diperlukan juga desain penelitian serupa untuk macam ekstrak yang berbeda, seperti ekstrak alkohol, guna mencari kandungan meniran yang lebih spesifik dan diketahui bermanfaat bagi pengobatan. Selain itu, pada penelitian ini masih dalam tahap paparan akut, sehingga diperlukan penelitian pada paparan subkronis dan kronis untuk mengetahui potensi ketoksikan meniran lebih lanjut.

## **KESIMPULAN**

Dari penelitian ini didapatkan kesimpulan bahwa, gambaran makroskopik hepar mencit Balb/c antara kelompok yang dipapari ekstrak meniran secara akut dibandingkan dengan kelompok yang tidak dipapari ekstrak meniran secara akut tidak berbeda secara bermakna dan gambaran mikroskopik hepar mencit Balb/c antara kelompok yang dipapari ekstrak meniran secara akut dibandingkan dengan kelompok yang tidak dipapari ekstrak meniran secara akut berbeda secara bermakna.

## **SARAN**

Dari keterbatasan penelitian ini penulis menyarankan perlunya dilakukan penelitian dengan desain serupa terhadap potensi toksisitas meniran dapat dilakukan dengan dosis-dosis yang lebih bervariasi. Selain itu, perlu dilakukan *second observer* oleh ahli patologi anatomi terhadap hasil penelitian untuk meminimalkan terjadinya bias. Perlu dilakukan *pretest* terhadap hepar hewan coba sebelum pengambilan sampel. Desain serupa dapat dilakukan untuk uji toksisitas

meniran dengan macam ekstrak yang berbeda, seperti ekstrak alkohol. Hendaknya dilakukan penelitian serupa untuk mengetahui potensi toksisitas meniran secara subkronik dan kronik.

### **UCAPAN TERIMA KASIH**

Penulis menmanjatkan puji syukur ke hadirat Alloh SWT dan mengucapkan terima kasih kepada : dr. Noor Wijayahadi, MKes, PhD, Drs. Gunardi, MS, Apt dan dr. Tri Laksana Nugroho, MKes, SpM, dr. Kasno, SpPA(K), Ayahanda dan Ibunda tercinta, dan teman-teman seperjuangan penulis yang telah bahu-membahu dari awal penelitian hingga penulisan artikel ilmiah ini.

### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Katno, Pramono S. Tingkat Manfaat dan Keamanan Tanaman Obat dan Obat Tradisional. Balai Penelitian Obat Tawangmangu, Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada [press release]. Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM;
2. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Pedoman Pelaksanaan Uji Klinik Obat Tradisional. 1<sup>st</sup> ed. Jakarta: Departemen Kesehatan; 2000.1-12
3. Meniran (*Phyllanthus niruri*, L) [homepage on the internet]. c2004 [updated 2004 Oct 19; cited 2009 Nov 4]. Available from <http://pusdiknakes.or.id/persinew/?show=detailnews&kode=1020&tbl=alternatif>
4. Setiawati A, Suyatna FD, Gan S. Pengantar Farmakologi dan Terapi. 5<sup>th</sup> ed. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2007. 1-27
5. Donates IO. Toksikologi Dasar. Yogyakarta: Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada; 2001. 100-2
6. Darmansjah I, Wiria MSS. Dasar Toksikologi. In: Gunawan SG, Setiabudy R, Nafrialdi, Elysabeth. Farmakologi dan Terapi. 5<sup>th</sup> ed. Jakarta:

Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2007.820-5

7. Moslen, MT. Toxic Responses of The Liver. In: Klaassen, CD, editor. Casarett and Doull's. Toxicology The Basic Science of Poisons. 6<sup>th</sup>ed. New York: McGraw Hill; 2001.476-8
8. Robins SL, Kumar V. Buku Ajar Patologi II. 4<sup>th</sup> ed. Alih bahasa : Pendit BU. Jakarta: EGC; 1995.3,18
9. Junqueira LC, Carneiro J. Histologi Dasar. 3<sup>rd</sup> ed. Alih bahasa Hartono A. Jakarta: EGC; 1997.354
10. Rudiyanto W. Efek Ekstrak Etanol Herba Meniran (*Phyllanthus niruri* L) Terhadap Organ Hati Tikus Setelah Pemberian Karbon Tetraklorida (CCl<sub>4</sub>). [PhD thesis]. Yogyakarta: Universitas Gajah Mada; 2007.
11. Mosango DM. Phyllanthus urinaria. [homepage on the internet] Wageningen University, Netherlands c2008 [update 2008; cited 2010 August 4]. Available from [http://database.prota.org/PROTAhtml/Phyllanthus%20urinaria\\_En.htm](http://database.prota.org/PROTAhtml/Phyllanthus%20urinaria_En.htm)
12. G.H. Schmelzer. A. Gurib-Fakim. Medicinal Plants 1 [monograph online]. Wageningen University, Netherlands: PROTA Foundation; 2008 [cited 2010 August 4]. Available from: ProtabaseRecord.
13. Sherlock, Sheila. Penyakit Hati dan Sistem Saluran Empedu. Jakarta: Widya Medika; 1990.384-7
14. Robins SL, Kumar V. Buku Ajar Patologi II. 4<sup>th</sup> ed. Alih bahasa : Pendit BU. Jakarta: EGC; 1995.3,18