



**PENGARUH PEMBERIAN SEDUHAN KELOPAK BUNGA  
ROSELLA (*Hibiscus sabdariffa*) DOSIS BERTINGKAT  
SELAMA 30 HARI TERHADAP GAMBARAN HISTOLOGIS  
HEPAR TIKUS WISTAR**

**ARTIKEL KARYA ILMIAH**

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

**Disusun oleh :**

**MELA KURNIA WIDYARINI  
G2A006107**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
TAHUN 2010**

**PENGARUH PEMBERIAN SEDUHAN KELOPAK BUNGA ROSELLA  
(*Hibiscus sabdariffa*) DOSIS BERTINGKAT SELAMA 30 HARI  
TERHADAP GAMBARAN HISTOLOGIS HEPAR TIKUS WISTAR**

Mela Kurnia Widyarini<sup>1</sup>, Ahmad Ismail<sup>2</sup>  
ABSTRAK

**Latar Belakang :** *Hibiscus sabdariffa* adalah salah satu dari minuman kesehatan yang dikenal masyarakat sebagai teh rosella. Menurut hasil penelitian terbukti berkhasiat sebagai antioksidan, antikanker, antihipertensi dan dapat menurunkan kadar kolesterol. Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) mengalami metabolisme di hepar setelah diabsorpsi oleh usus. Hepar merupakan tempat utama detoksikasi sehingga sering mengalami kerusakan yang ditandai dengan perubahan struktur histologis

**Metode :** Desain penelitian ini adalah penelitian eksperimental *The Post Test Only Control Group Design*, menggunakan 20 tikus jantan strain wistar. Sampel penelitian dibagi 4 kelompok secara acak, yaitu kelompok K tanpa perlakuan hanya diberi air putih; kelompok P1 diberi seduhan kelopak bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa*) per oral dengan dosis 40 mg/hari; kelompok P2 diberi 60 mg/hari; kelompok P3 diberi 90 mg/hari, dilakukan selama 30 hari untuk tiap kelompok. Analisa data dilakukan dengan uji statistik Kruskal Wallis dan dilanjutkan dengan uji Mann Whitney dengan batas signifikansi  $p < 0,05$

**Hasil :** Uji *Shapiro Wilk* menunjukkan sebaran data tidak normal ( $p < 0,05$ ) sehingga dilanjutkan Uji *Kruskal Wallis* dan didapatkan perbedaan yang bermakna ( $p = 0,001$ ). Uji *Mann Whitney* antar kelompok menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) pada masing-masing kelompok

**Simpulan :** Terdapat perbedaan gambaran histologis hepar berupa degenerasi parenkimatos, degenerasi hidropik, sampai nekrosis antara kelompok yang diberi seduhan kelopak bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa*) per oral dengan kelompok kontrol, serta terdapat perbedaan gambaran histologis hepar antar kelompok perlakuan.

**Kata kunci :** Rosella (*Hibiscus sabdariffa*), hepar, degenerasi parenkimatos, degenerasi hidropik, nekrosis

<sup>1</sup>Mahasiswa program pendidikan S-1 kedokteran umum FK Undip

<sup>2</sup>Staf pengajar Bagian histologi FK Undip, Jl Dr. Sutomo No.18 Semarang

# THE EFFECTS OF ROSELLE (*Hibiscus sabdariffa*) CALYCES STEEPING IN GRADUAL DOSES FOR 30 DAYS ON LIVER HISTOLOGICAL APPEARANCE OF WISTAR RATS

Mela Kurnia Widyarini<sup>1</sup>, Ahmad Ismail<sup>2</sup>  
ABSTRACT

**Background** : *Hibiscus sabdariffa* is one of the public health drink known as roselle tea. According to the result of previous research, it proved as an antioxidant, anticancer, antihypertension and decreasing cholesterol levels. Roselle (*Hibiscus sabdariffa*) will undergo metabolism process in the liver after absorbed by intestine. Liver is the main place for detoxication so it often damaged which marked histological structure changes.

**Methods** : The design of this research was *Post Test Only Control Group*, using 20 wistar male rats, divided randomly in 4 groups K : no treatment just given water; group P1 was given 40 mg/day roselle (*Hibiscus sabdariffa*) calyces steeping oral; group P2 was given 60 mg/day; group P3 was given 90 mg/day for 30 days for each group. Data was analyzed with *Kruskal Wallis*. The differences between groups were then analyzed with *Mann Whitney*

**Result** : *Shapiro Wilk* test result showed distribution of data was abnormal ( $p < 0,05$ ) then analyzed with *Kruskal Wallis* test and this test showed significant difference ( $p = 0,001$ ). The Mann Whitney test result showed significant difference ( $p < 0,05$ ) from each groups.

**Conclusion** : There were differences of liver histological appearance as parenchymatous degeneration, hidropic degeneration, up to necrosis between group which given roselle (*Hibiscus sabdariffa*) calyces steeping oral and control group, and there were differences of liver histological appearance among treatment group to each other.

**Keywords** : Roselle (*Hibiscus sabdariffa*), liver, parenchymatous degeneration, hidropic degeneration, necrosis

<sup>1</sup>Medical student of Diponegoro University Semarang

<sup>2</sup>Histological teacher of Medical Faculty of Diponegoro University Semarang

## PENDAHULUAN

Obat herbal akhir-akhir ini sering digunakan untuk mencegah dan mengobati berbagai penyakit. Tanaman obat yang digunakan bisa memiliki efek terapeutik dan efek toksik pada dosis tertentu.<sup>1</sup>

Tanaman obat yang mulai populer digunakan masyarakat sebagai pengobatan tradisional adalah seduhan kelopak bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa*), Menurut DEPKES Tiap 100 gr rosella mengandung 260-280 mg vitamin C, vitamin D, B1 dan B2. Selain itu, rosella(*Hibiscus sabdariffa*) mengandung kalsium tinggi (486 mg / 100 gr), Magnesium serta Omega 3. Selain itu, bahan aktif dari kelopak bunga rosella adalah *grossypeptin*, *antosianin*, *gluside hibiscin*, *niacin*, *ribuflavin*, *betakaroten*, zat besi, polisakarida, dan flavonoid. Flavonoid dalam kelopak bunga rosella sangat bermanfaat untuk mencegah kanker.<sup>2,3,4</sup>

Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) dipercaya memiliki beberapa manfaat sebagai tanaman pengobatan antara lain sebagai antiseptik, diuretik, peluruh batu ginjal, pelarut sedative, memperbaiki sistem kekebalan tubuh, menurunkan hipertensi, kolesterol dan asam urat. Antioksidan dalam rosella sangat bermanfaat untuk mengikat radikal bebas dalam darah sehingga akan mengembalikan kesegaran dan kesehatan tubuh.<sup>5,6</sup>

Penelitian mengenai efek samping rosella sangat minimal. Belum pernah dilaporkan efek samping yang serius akibat konsumsi kelopak bunga rosella selain jantung berdebar.<sup>6</sup> Sampai saat ini belum ada penelitian efek samping rosella terhadap organ-organ lainnya, termasuk hepar. Belum ada penelitian mengenai efek samping rosella dengan dosis yang biasa dipakai oleh masyarakat sebagai minuman sehari-hari.

Tanaman obat tunggal atau kombinasi yang berhubungan dengan cara penyajiannya serta campuran zat aktif yang berada di dalamnya dapat menimbulkan hepatotoksik. Pada keadaan klinik akan ditemukan peningkatan enzim hepar sampai terjadinya kematian sel hepar.<sup>7</sup>

Rumusan masalah berdasarkan latar belakang tersebut di atas yaitu “Apakah ada perbedaan gambaran histologis hepar tikus wistar antara kelompok

yang diberi seduhan kelopak bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa*) dengan kelompok kontrol?”

Penelitian ini bertujuan untuk Membuktikan adanya perbedaan gambaran histologis hepar tikus wistar setelah pemberian seduhan kelopak bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa*) dosis bertingkat selama 30 hari.

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat agar mengetahui apakah pemakaian seduhan kelopak bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa*) menimbulkan efek samping pada hepar dan memberikan informasi untuk penelitian dalam bidang tanaman obat

## **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental dengan pendekatan *Post Test Only Control Group Design*. Besar sampel penelitian ditentukan menurut rumus kriteria WHO yaitu minimal 5 ekor untuk setiap kelompok perlakuan. Penelitian ini terdapat 4 kelompok perlakuan sehingga dibutuhkan 20 ekor tikus wistar jantan umur 2-3 bulan, berat badan  $\pm$  200 gram, tidak ada abnormalitas. Keseluruhan tikus diadaptasikan selama 1 minggu, kemudian sampel dibagi menjadi 4 kelompok secara acak, Kelompok kontrol (K) : tidak diberi perlakuan, Kelompok perlakuan 1 (P1) diberi seduhan kelopak bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa*) menggunakan sonde dengan dosis 40 mg/hari, Kelompok perlakuan 2 (P2) diberi dosis 60 mg/hari, Kelompok perlakuan 3 (P3) diberi dosis 90 mg/hari yang masing-masing dilakukan selama 30 hari. Penentuan besarnya dosis pada penelitian ini berdasarkan hasil konversi dosis umum yang digunakan di masyarakat yaitu 2000 mg/hari

Tikus didekapitasi setelah perlakuan. Organ hepar diambil dan dibuat preparat sesuai metode baku histologi dengan pewarnaan HE. Dari setiap hepar dibuat 2 preparat yang diamati dalam 5 lapang pandang yaitu 4 sudut dan bagian tengah preparat. Dengan perbesaran 400x, setiap lapangan pandang dicari 20 sel secara acak sehingga dalam 1 preparat ditemukan 100 sel hepar. Pada setiap preparat dihitung nilai rerata degenerasinya dengan cara mengalikan jumlah sel sesuai dengan kategorinya dengan nilai yang ada pada tabel 1.

Tabel 1. Kriteria Penilaian Terhadap Jumlah Sel Yang Degenerasi

<i>Jenis degenerasi</i>	<i>nilai</i>
<i>Sel Normal</i>	1
<i>Degenerasi parenkimatosa</i>	2
<i>Degenerasi hidropik</i>	3
<i>Nekrosis (sel piknotik, karioreksis, kariolisis)</i>	4

Berdasarkan kriteria tersebut maka skor minimal yang mungkin didapat adalah 100 jika semua sel yang ditemukan dalam keadaan normal. Skor maksimal 400 jika semua sel dalam keadaan nekrosis.

Data yang dikumpulkan adalah data primer hasil pengamatan mikroskopis gambaran histologis hepar tikus wistar. Variabel bebas berskala rasio berupa kelompok kontrol dan kelompok P1-P3, yaitu kelompok perlakuan yang diberi seduhan kelopak bunga rosella (*hibiscus sabdariffa*) dengan dosis bertingkat. Variabel tergantung berskala ordinal berupa perubahan struktur histologis hepar tikus wistar. Data diolah menggunakan computer dengan program SPSS 15.0

## HASIL PENELITIAN

Penelitian ini membutuhkan 20 ekor wistar jantan dengan cadangan masing-masing 1 ekor tiap kelompok sehingga jumlah seluruh tikus sebanyak 24ekor. Cara penentuan sampel dilakukan secara acak. Selama penelitian terdapat 2 ekor tikus yang drop out karena trauma fisik. Namun, diganti dengan tikus cadangan sehingga tetap memenuhi syarat yang ditetapkan.

Data penelitian dianalisis secara deskriptif dan disajikan dalam bentuk tabel dan *Box-plot*. Hasil penelitian didapatkan perubahan struktur histologi hepar berupa degenerasi parenkimatosa, degenerasi hidropik, dan nekrosis.

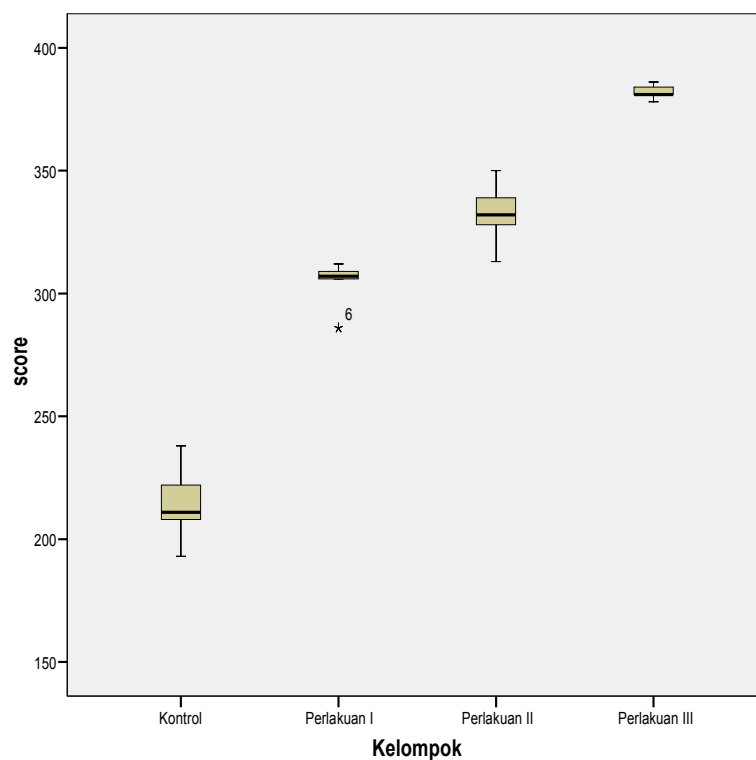
Tabel 2. Rerata nilai perubahan struktur histologis sel hepatosit pada kelompok Kontrol (n=5), Perlakuan 1 (n=5), Perlakuan 2 (n=5), Perlakuan 3 (n=5)

Kelompok Perlakuan	Nilai derajat perubahan Sel Hepatosit	P <sup>^</sup>
	mean (SD)	
Kontrol	214,4 (16,8)	-
Perlakuan 1	304 (10,3)	0,009*
Perlakuan 2	332,4 (13,7)	0,009*
Perlakuan 3	382 (3,1)	0,009*

<sup>^</sup> Uji *Mann Whitney* vs Kontrol

\*Ada perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ )

Tabel 2 menunjukkan nilai derajat perubahan struktur histologi sel hepar yang tertinggi pada kelompok P3 dengan rerata 382(3,1) dan yang terendah pada kelompok kontrol dengan rerata 214,4 (16,8)



Gambar 1. Gambar box plot derajat perubahan histopatologi sel hepar

Gambar 1 menunjukkan bahwa median terletak agak ke bawah kotak, terdapat nilai ekstrem pada data perlakuan 1 sehingga distribusi data tidak normal.

Data diuji normalitas dengan Shapiro Wilk didapatkan sebaran data tidak normal ( $p < 0,05$ ) sehingga dilanjutkan dengan uji non parametric Kruskal Wallis yang menunjukkan ada perbedaan yang bermakna pada rerata nilai derajat degenerasi pada sel hepatosit pada keempat kelompok yang diuji ( $P = 0,000$ ) kemudian dilanjutkan Uji Mann Whitney

Tabel 3. Uji Statistik Perbandingan Antar Kelompok

	K	P1	P2	P3
K	-	0,009*	0,009*	0,009*
P1	0,009*	-	0,009*	0,009*
P2	0,009*	0,009*	-	0,009*
P3	0,009*	0,009*	0,009*	-

Pada uji statistik perbandingan nilai derajat perubahan sel hepatosit antara kelompok kontrol dan perlakuan dijumpai perbedaan yang bermakna dimana  $p < 0,05$  pada semua kelompok.

## PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada semua tingkat dosis yaitu 40 mg/hari, 60 mg/hari dan 90 mg/hari terjadi perubahan struktur histologis sel hepatosit berupa degenerasi parenkimatos, degenerasi hidropik, dan nekrosis. Penyebab kerusakan sel hepatosit mungkin berhubungan dengan dosis (dapat diperkirakan) atau idiosinkrasi terhadap suatu obat yang tidak berhubungan dengan dosis obat.<sup>8</sup>

Obat yang masuk ke dalam tubuh akan mengalami proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Hati merupakan organ utama metabolisme yang sering mengalami kerusakan karena obat itu sendiri atau penimbunan metabolit. Obat-obatan akan mengalami metabolisme di hepar dan akan terjadi perubahan struktur kimia yang dikatalisis oleh enzim yang dihasilkan oleh mikrosom sel hepatosit yang disebut biotransformasi. Obat-obatan akan diubah menjadi metabolit yang biasanya kurang aktif dari obat asalnya atau bisa juga inaktif. Proses metabolisme obat tidak selalu merupakan proses detoksikasi obat atau eliminasi persenyawaan tersebut, kadang-kadang terjadi transformasi obat menjadi senyawa intermediate yang reaktif dan toksik terhadap hepar.<sup>8</sup>



Cedera hati akut akan menyebabkan perubahan metabolisme yang kemudian akan mengakibatkan perubahan struktur dan perubahan fungsi<sup>9</sup>

Pemberian seduhan kelopak bunga rosella dengan dosis yang ditingkatkan dan dalam durasi yang lama yaitu selama 30 hari menunjukkan perubahan gambaran histologi sel hepatosit dari yang teringan hingga terberat. Hal ini mungkin berkaitan dengan akumulasi dari senyawa kimia yang terkandung dalam kelopak rosella. Bila dosis-dosis obat diulangi maka obat akan terakumulasi di dalam tubuh sampai pemberian obat dihentikan.<sup>8</sup>

Semua bahan kimia dapat menyebabkan jejas bahkan zat yang tidak berbahaya, jika konsentrasi cukup banyak akan merusak keseimbangan osmotik sehingga akan menyebabkan kematian sel. Cedera sel akibat bahan kimia akan menyebabkan kematian pada tingkat seluler dengan mengubah permeabilitas membrane, homeostasis osmotik atau keutuhan enzim atau kofaktor<sup>10</sup>

*Hibiscus sabdariffa* atau yang lebih dikenal dengan kelopak bunga rosella telah banyak digunakan sebagai obat antihipertensi, antioksidan, dan penurun kolesterol. Pada tikus dan kelinci, ekstrak kelopak rosella menunjukkan efek antihiperkolesterol, antinoniseptif dan antipiretik, tapi tidak antiinflamasi. Konsumsi *Hibiscus sabdariffa* menghasilkan penurunan yang signifikan dalam konsentrasi kreatinin urine, asam urat, sitrat, kalsium, natrium, kalium fosfat, tapi tidak menurunkan oksalat.<sup>11</sup> Pemberian air dan ekstrak alkohol dari *Hibiscus sabdariffa* yang lama secara oral dalam penelitian terdahulu ditemukan memiliki efek toksik pada enzim yang mempengaruhi fungsi hati.<sup>12</sup>

Degenerasi parenkimatosia atau degenerasi albumin adalah bentuk degenerasi teringan, berupa pembengkakan dan pengeruhan sitoplasma dengan munculnya granul-granul dalam sitoplasma akibat endapan protein. Degenerasi hanya terjadi pada mitokondria dan retikulum endoplasma akibat rangsang yang menghasilkan oksidasi. Sel yang sakit tidak dapat mengeliminasi air sehingga tertimbun di dalam sel dan mengalami pembengkakan. Degenerasi parenkimatosia merupakan degenerasi sangat ringan dan reversible. Degenerasi hidropik pada dasarnya sama dengan degenerasi parenkimatosia, degenerasinya juga bersifat reversible. Namun, derajat degenerasi hidropik lebih berat dibanding dengan

degenerasi parenkimatos, tampak vakuola berisi air dalam sitoplasma yang tidak mengandung lemak atau glikogen. Jika membran plasma mengalami perobekan dan terjadi perubahan inti maka jejas sel menjadi irreversible dan sel mengalami kematian (nekrosis). Sel yang mengalami kematian atau nekrosis mempunyai perubahan inti yang tipikal yaitu karioreksis (fragmentasi material isi), kariolisis (kromatin inti menjadi lisis), dan piknotik (penggumpalan kromatin).<sup>9,13</sup>

Penelitian ini menunjukkan bahwa antara kelompok kontrol dengan perlakuan terdapat perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) gambaran histologis sel hepatosit dan terdapat perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) antar kelompok perlakuan. Kerusakan pada sel hepatosit dalam penelitian ini bisa dikarenakan obat sendiri yaitu karena dosis atau karena teknis penelitian yang tidak benar. Teknis yang dapat mengakibatkan hasil kerusakan positif palsu antara lain sonde yang tidak steril dan mengandung kuman sehingga saat dilakukan sonde kuman dapat masuk ke tubuh tikus, cara penyiapan bahan organ untuk preparat yang tidak benar sehingga organ menjadi rusak, preparat yang diteliti hanya sebagian kecil dari organ sehingga tidak mewakili organ secara keseluruhan.

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan gambaran histologis hepar tikus Wistar antara kelompok yang mendapat seduhan kelopak bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa*) dengan kelompok kontrol selama 30 hari dimana nilai derajat kerusakan kelompok perlakuan lebih tinggi dari kelompok kontrol dan terdapat perbedaan gambaran histologis hepar tikus Wistar antara kelompok yang mendapat seduhan kelopak bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa*) dengan dosis bertingkat selama 30 hari dengan nilai derajat kerusakan kelompok  $P3 > P2 > P1$ . Hasil penelitian ini tidak serta merta menjadikan rosella sebagai penyebab kerusakan sel hepar karena masih ada kemungkinan penyebab kerusakan karena teknik proses penelitian dalam menyediakan bahan, alat, pembuatan preparat dan pengambilan preparat yang masih belum mewakili organ secara keseluruhan.

## **SARAN**

Sebaiknya dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pemberian seduhan kelopak bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa*) dengan dosis yang ditingkatkan dan waktu penelitian yang lebih lama. Perlu dilakukan penelitian tentang pengaruh pemberian seduhan kelopak bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa*) dengan dosis yang sama seperti pada penelitian ini terhadap enzim hepar terkait fungsi hepar itu sendiri. Melakukan penelitian yang sama tetapi lebih diperhatikan masalah teknis penelitian seperti menggunakan sonde yang steril, persiapan pembuatan preparat yang benar, serta perlunya diperbanyak preparat hepar yang akan diteliti dalam satu tikus sehingga bisa mewakili hepar secara keseluruhan

## **Ucapan Terima Kasih**

Penulis mengucapkan puji syukur yang tak terhingga kepada Allah SWT dan berterimakasih kepada dr. Akhmad Ismail atas bimbingan dan koreksi yang selama ini diberikan, Prof. DR. dr. Sarjadi, Sp.PA(K) selaku penguji, DR.dr.Andrew Johan, Msi selaku ketua penguji, dr. Kasno, Sp.PA(K) sebagai konsultan pembacaan preparat, Staf Bagian Histologi FK UNDIP, keluarga,teman-teman dan pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu terlaksananya pembuatan artikel penelitian ini.

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. Saad B, Azaizeh H, Said O.Safety Of Traditional Arab Herbal Medicine: a review.Evid Based Complement Alternat Med 2006;3.p 433-439
2. Rosella Si Cantik Penyembuh Radang [homepage on the internet].c2007[updated 2007 Aug 6;cited 2010 Feb 20].Available from : [http://indonesiaherbal.com/front/index.php?option=com\\_content&task=view&id=9&Itemid=1](http://indonesiaherbal.com/front/index.php?option=com_content&task=view&id=9&Itemid=1)

3. Maria Devi. Dahsyatnya Khasiat Rosella. Yogyakarta: Cemerlang publishing; 2009
4. Kristiana L, Herti M. Khasiat dan Manfaat Rosela. Jakarta: PT AgroMedia Pustaka; 2008. p 3-15, 25-305.
5. Manfaat Bunga Rosella [homepage on the internet]c2007[updated 2007 okt 09; cited 2010 Feb 20]. Available from : <http://www.tehmerah.com/khasiat-bunga-rosella/khasiat-bunga-rosella/khasiat-bunga-rosella.html>
6. Teh Rosella [homepage on the internet]no date[cited 2010 Feb 20]. Available from : <http://tehrosella.com/>
7. Pittler MH, Ernst E. Hepatotoxic Events Associated With Herbal Medicine Product : a review. Evid Based Complement Alternat Med 2003;5.p 451-471
8. Katzung, Bertram G. Farmakologi Dasar dan Klinik, edisi 6. Alih bahasa : Staf Dosen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Jakarta: EGC, 1997:41-65
9. Sarjadi. Patologi Umum. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 2003
10. Robbins, Kumar. Buku Ajar Patologi volume 1, edisi 7. Jakarta: EGC; 2007
11. L. Badreldin, H. Ali, et al. Phytochemical, pharmacological and toxicological aspects of Hibiscus sabdariffa [serial online] 2004 Des 14 [cited 2010 july 27]. Available from: <http://www3.interscience.wiley.com/journal/111080156/abstract>
12. Titilayo fakeye. Toxicity and Immunomodulatory Activity of Fraction of Hibiscus sabdariffa Linn (Family malvaceae) in Animal Models [serial online] 2008 [cited 2010 july 7]. 5(4): 394–398. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2816577/>
13. Kasno, Prasetyo A. Patologi Hati Dan Saluran Empedu Ekstra Heparik. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 2008