



**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN JATI BELANDA DOSIS
BERTINGKAT TERHADAP HEPAR TIKUS WISTAR**

ARTIKEL PENELITIAN

Karya Tulis Ilmiah

Diajukan untuk memenuhi tugas dan melengkapi syarat dalam menempuh
Program Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran

Disusun oleh :
Ashri Fatmawati
G2A004030

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2008**

Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Jati Belanda Dosis Bertingkat terhadap Hepar Tikus Wistar

Ashri Fatmawati¹⁾, Noor Wijayahadi²⁾

ABSTRAK

Latar belakang: Jati belanda merupakan satu dari sekian banyak tanaman berkhasiat obat dan masih digunakan masyarakat Indonesia sebagai obat tradisional. Daunnya digunakan sebagai pelangsing tubuh. Metabolisme obat terutama terjadi dalam hati, sehingga kemungkinan terjadinya kerusakan organ ini menjadi sangat besar. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian ekstrak daun jati belanda terhadap hepar tikus Wistar.

Metode: Penelitian eksperimental laboratorik dengan *post test only controled group design*. Sampel berupa 25 tikus Wistar, yang dibagi secara acak menjadi lima kelompok. Kelompok K adalah kontrol, hanya diberi akuades. Kelompok P1 diberi ekstrak daun jati belanda per oral dengan sonde 20 mg/kgBB, Kelompok P2 diberi 200 mg/kgBB, kelompok P3 diberi 2000 mg/kgBB, dan kelompok P4 diberi 6324,14 mg/kgBB tikus. Pemberian ekstrak daun jati belanda dilakukan pada hari ke-1, kemudian di amati selama tujuh hari dan diterminasi pada hari ke-8.

Hasil: Nilai rerata skor histopatologi sel hepar tertinggi pada kelompok P4. Skor yang dinilai meliputi perubahan berupa degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik dan nekrosis. Uji ANOVA didapatkan perbedaan yang bermakna($p=0,000$). Uji *Post Hoc* didapatkan perbedaan bermakna pada K-P3($p=0,000$), K-P4($p=0,000$), P1-P3($p=0,000$), P1-P4($p=0,000$), P2-P3($p=0,001$), dan P2-P4($p=0,000$). Uji ANOVA volume hepar, didapatkan perbedaan yang tidak bermakna($p=0,072$). Uji ANOVA berat hepar, didapatkan perbedaan yang bermakna($p=0,041$), dilanjutkan uji *Post Hoc*, didapatkan perbedaan bermakna antara K-P4($p=0,034$).

Kesimpulan: Pemberian ekstrak daun jati belanda pada tikus Wistar menyebabkan terjadinya perubahan gambaran struktur histopatologis hepar berupa degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik dan nekrosis sesuai tingkat dosis, tetapi tidak mempengaruhi volume dan berat hepar.

Kata Kunci: Jati belanda, hepar

¹⁾Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²⁾Staf Pengajar Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

***The Effects of Bastard Cedar Leaf Extract in Gradual Doses
on Liver of Wistar Rat***

Ashri Fatmawati¹⁾, Noor Wijayahadi²⁾

ABSTRACT

Background: Bastard cedar is one of many plants that has medicinal effects and still used by Indonesian society as a traditional medicine. The leaf is used as slimming herbs. Because the metabolism of drug is mainly take place in the liver, thus the chance of this organ getting damage is very high. The objective of this study was to know the effects of bastard cedar leaf extract on liver of Wistar rat.

Method: Experimental study with post test only controled group design. The samples were 25 Wistar rat, divided randomly into 5 groups. K group was control, only given aquades. P1 group given bastard cedar leaf extract per oral with sonde 20 mg/kgBW, P2 group given 200 mg/kgBW, P3 group given 200 mg/kgBW, and P4 group given 6324,14 mg/kgBW. Bastard cedar leaf extract was given in the first day, then observed in 7 days, and terminated in the 8th day.

Result: The highest liver histopathological score was in P4 group. The score evaluate parenchymatous degeneration, hydropic degeneration, and necrosis. The ANOVA test showed significant difference ($p=0,000$). The Post Hoc test showed significant difference in K-P3($p=0,000$), K-P4($p=0,000$), P1-P3($p=0,000$), P1-P4($p=0,000$), P2-P3($p=0,001$), and P2-P4($p=0,000$). The ANOVA test of liver volume showed no significant difference($p=0,072$). The ANOVA test of liver weight showed significant difference($p=0,041$), continued with Post Hoc test, showed significant difference between K-P4($p=0,034$).

Conclusion: Bastard cedar leaf extract causes changes on liver histopathological appearance of Wistar rat as parenchymatous degeneration, hydropic degeneration, and necrosis according to dose, but did not affect volume and weight of the liver.

Keywords: Bastard cedar, liver

¹⁾ Student of Medical Faculty Diponegoro University

²⁾ Lecturer of Department of Pharmacology and Therapeutic, Medical Faculty Diponegoro University

PENDAHULUAN

Jati belanda merupakan satu dari sekian banyak tanaman yang berkhasiat obat dan masih banyak digunakan masyarakat Indonesia sebagai obat tradisional.¹ Daun, buah, biji, dan kulit kayu bagian dalam merupakan bagian tanaman yang bisa dipergunakan sebagai obat. Secara umum, zat utama yang terkandung dari seluruh bagian tanaman adalah tanin dan musilago. Kandungan lainnya yaitu resin, flavonoid, karotenoid, asam fenolat, zat pahit, karbohidrat, kafein, terpen, juga senyawa-senyawa lain seperti sterol, beta-sitosterol, friedelin-3-alfa-asetat, friedelin-3-beta-ol, alkaloida serta karbohidrat dan minyak lemak.²

Jati belanda mempunyai khasiat diaforetik, tonik, dan astringen.³ Sebagai pelangsing, daun jati belanda diduga mempunyai mekanisme kerja mengurangi jumlah lemak yang ada di dalam tubuh, sehingga bobot badan menjadi berkurang. Hal ini disebabkan kandungan utama tanin yang bersifat sebagai astringen mampu mengurangi penyerapan makanan dengan cara mengendapkan mukosa protein yang ada di dalam permukaan usus. Sementara itu, musilago yang berbentuk lendir bersifat sebagai pelicin (pelumas). Dengan adanya musilago, absorpsi usus terhadap makanan dapat dikurangi. Hal ini yang menjadi alasan banyaknya daun jati belanda yang dimanfaatkan sebagai obat susut perut dan pelangsing.¹

Secara farmakokinetik, setiap obat yang masuk ke dalam tubuh mengalami proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi.⁴ Demikian pula dengan jati belanda akan di absorpsi oleh usus, lalu di metabolisme di hati.

Pada saat suplai darah dari traktus gastrointestinal (melalui vena porta) masuk ke hati, hati menjadi kontak dengan bahan-bahan yang potensial toksik,

dan paparan ini akan sering pada konsentrasi yang lebih tinggi daripada di jaringan-jaringan lain. Dalam organ hati, zat yang berbahaya bagi tubuh mengalami detoksifikasi sebelum akhirnya disekresikan keluar tubuh, yang sering kali dikeluarkan melalui empedu. Jenis jejas pada hati sering kali tidak hanya bergantung pada jenis zat kimia yang terlibat, namun juga lamanya paparan zat tersebut.⁵ Metabolisme obat terutama terjadi dalam hati, sehingga kemungkinan terjadinya kerusakan organ ini menjadi sangat besar.⁶

Berdasarkan latar belakang tersebut maka perumusan masalah penelitian ini adalah: Apa pengaruh pemberian ekstrak daun jati belanda terhadap hepar tikus Wistar?

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian ekstrak daun jati belanda terhadap hepar tikus Wistar dan hasil penelitian diharapkan dapat menjadi informasi dalam penggunaan daun jati belanda sebagai obat tradisional, serta sebagai bahan pertimbangan untuk penelitian lebih lanjut

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi eksperimental laboratorik dengan *post test only controled group design*. Populasi penelitian ini adalah tikus Wistar jantan, umur 2-3 bulan, berat badan 250-300 gram, sehat dan tidak ada kelainan anatomi yang tampak. Sampel penelitian diambil secara random dari populasi. Besar sampel ditentukan menurut WHO, yaitu minimal lima ekor untuk setiap kelompok. Penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus Wistar yang dibagi dalam lima kelompok.

Sebelum mendapatkan perlakuan, 25 ekor tikus Wistar diaklimatisasi di laboratorium dengan dikandangkan dan diberi ransum pakan standar dan minum selama satu minggu secara *ad libitum*. Tikus-tikus tersebut kemudian dibagi menjadi lima kelompok, yang masing-masing terdiri dari lima ekor tikus yang ditentukan secara acak. Pada hari ke-1 diberikan perlakuan pemberian suspensi ekstrak daun jati belanda (dari pabrik jamu Borobudur) menggunakan sonde dengan dosis yaitu kelompok kontrol (K): tidak diberi perlakuan, hanya diberi akuades, kelompok perlakuan 1 (P1): 20 mg/kgBB, kelompok perlakuan 2 (P2): 200 mg/kgBB, kelompok perlakuan 3 (P3): 2000 mg/kgBB, dan kelompok perlakuan 4 (P4): 6324,14 mg/kgBB tikus. Dosis yang diberikan adalah hasil konversi dari dosis jati belanda yang lazim digunakan di masyarakat yaitu 20 gram, menjadi 200 mg/kgBB tikus, lalu dibuat dosis bertingkat. Tikus kemudian diamati selama tujuh hari dan diterminasi pada hari ke-8. Kemudian organ heparnya diambil, diukur volumenya dan ditimbang beratnya, lalu dibuat preparat dengan pewarnaan HE. Dari setiap preparat organ diamati dibawah mikroskop dalam 5 lapangan pandang, yaitu pada keempat sudut dan bagian tengah preparat, dengan perbesaran 400x. Sasaran yang dibaca adalah perubahan struktur histopatologis hepar tikus pada 20 sel tiap lapangan pandang. Dengan kriteria sebagai berikut:

Tabel 1. Kriteria Penilaian Derajat Perubahan Struktur Histopatologis Sel Hepar

| Tingkat Perubahan | Nilai |
|----------------------------|-------|
| Normal | 1 |
| Degenerasi Parenkimatososa | 2 |
| Degenerasi Hidropik | 3 |
| Nekrosis | 4 |

Data yang diperoleh dari semua kelompok sampel diolah dengan program komputer SPSS 15.0, karena dari uji normalitas *Saphiro-Wilk* didapatkan distribusi data normal maka dilakukan uji beda ANOVA, dan dilanjutkan dengan uji *Post Hoc*. Dikatakan bermakna jika $p < 0,05$.

HASIL PENELITIAN

A. Pemeriksaan Histopatologis Hepar

Dari penelitian ini ditemukan adanya perubahan gambaran struktur histopatologis hepar berupa degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik, sampai dengan nekrosis. Rerata nilai perubahan struktur histopatologi pada kelompok kontrol dan perlakuan ditampilkan pada tabel 2.

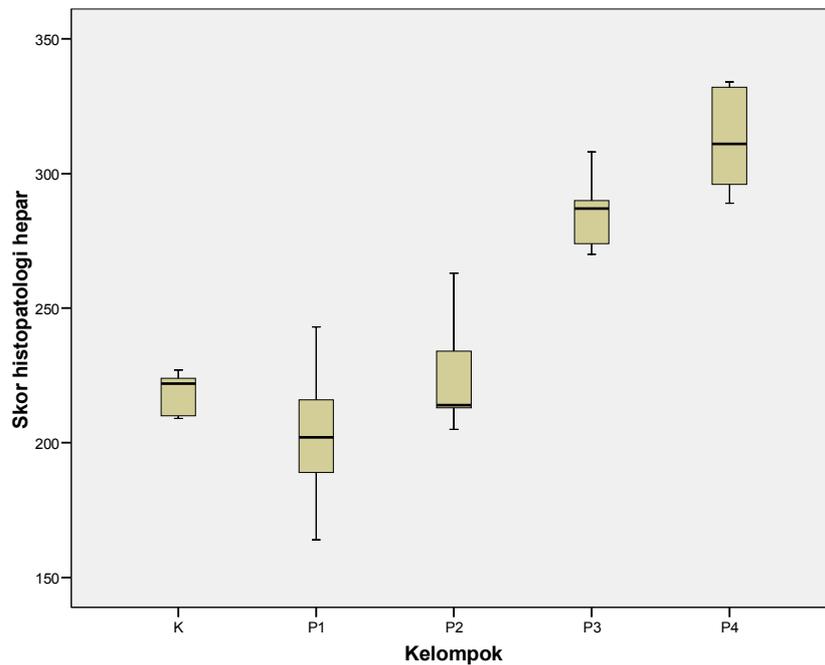
Tabel 2. Rerata nilai perubahan struktur histopatologis sel hepar

| Kelompok perlakuan | Nilai derajat perubahan | \hat{p} |
|--------------------|-------------------------|-----------|
| | sel hepar Rerata(SD) | |
| Kontrol | 218,4(8,325) | - |
| Perlakuan 1 | 202,8(29,525) | 0,754 |
| Perlakuan 2 | 225,8(23,382) | 0,978 |
| Perlakuan 3 | 285,8(15,007) | 0,000* |
| Perlakuan 4 | 312,4(20,428) | 0,000* |

[^]Uji *Post Hoc* vs Kontrol

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

Tabel 2 menunjukkan nilai derajat perubahan struktur histopatologis sel hepar yaitu $P4 > P3 > P2 > P1$.



Grafik 3. Grafik box-plot skor derajat perubahan histopatologi sel hepar

Pada uji normalitas menggunakan *Saphiro-Wilk* didapatkan distribusi data normal, kemudian dilanjutkan dengan uji beda dengan ANOVA ditemukan perbedaan yang bermakna pada perubahan struktur histopatologis sel hepar antar kelompok yang diuji ($p=0,000$). Hasil uji *Post Hoc* untuk menilai perbedaan antar kelompok dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Nilai p pada uji *Post Hoc* antar kelompok

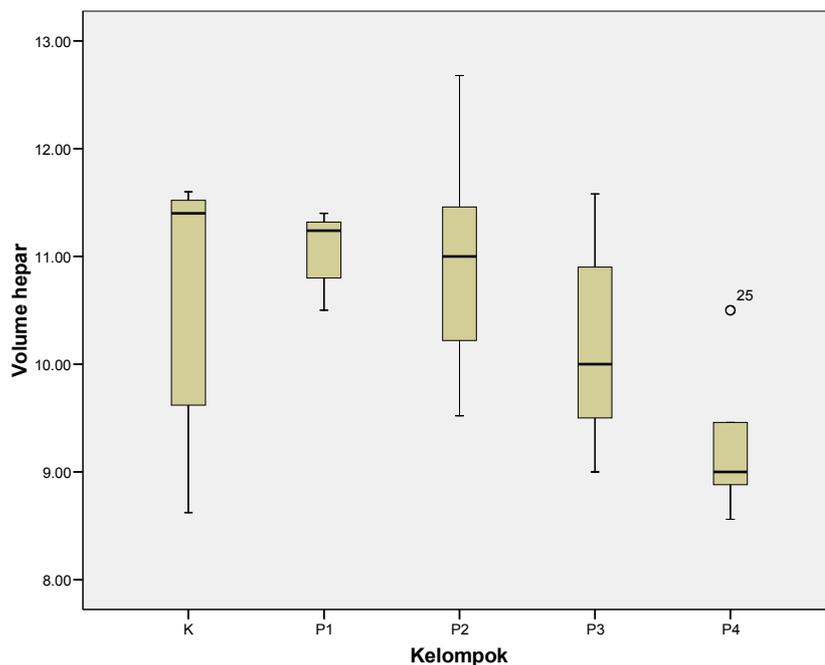
| Kelompok | K | P1 | P2 | P3 |
|----------|--------|--------|--------|-------|
| P1 | 0,754 | | | |
| P2 | 0,978 | 0,422 | | |
| P3 | 0,000* | 0,000* | 0,001* | |
| P4 | 0,000* | 0,000* | 0,000* | 0,285 |

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

Pada uji beda antar kelompok didapatkan perbedaan nilai derajat perubahan sel hepar antara kelompok kontrol dengan perlakuan, yaitu K-P1 dan K-P2 dijumpai perbedaan yang tidak bermakna, sedangkan antara kelompok K-P3

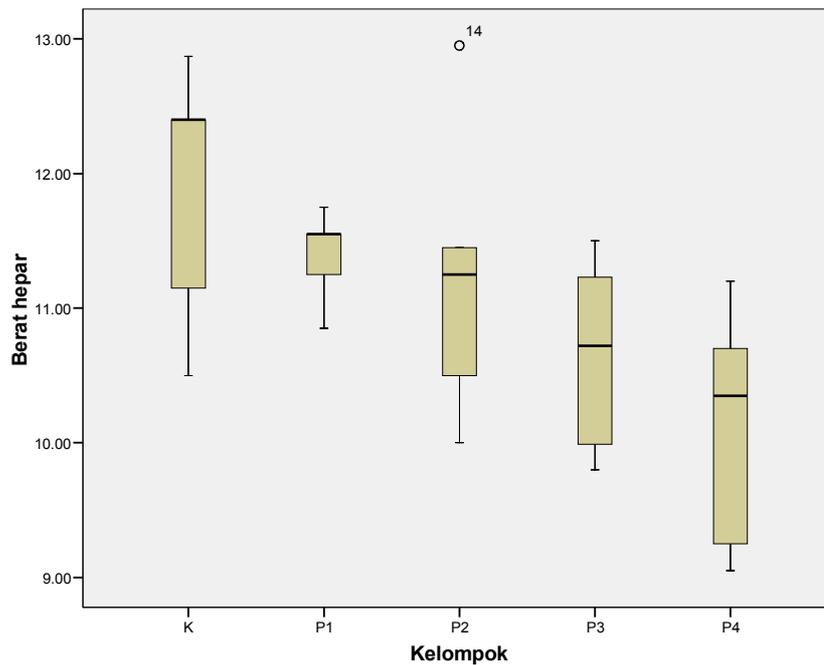
dan K-P4 dijumpai perbedaan yang bermakna dimana $p < 0,05$. Uji beda antar kelompok perlakuan menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna yaitu P1-P2 dan P3-P4, sedangkan antar kelompok P1-P3, P1-P4, P2-P3, dan P2-P4 dijumpai perbedaan yang bermakna.

B. Volume dan Berat Hepar



Grafik 1. Grafik box-plot volume hepar

Dari hasil pengukuran volume hepar tikus, didapatkan rerata $P1 > P2 > P3 > P4$. Uji distribusi data dengan *Saphiro-Wilk* didapatkan distribusi data yang normal. Dilanjutkan dengan uji beda ANOVA, hasilnya tidak didapatkan perbedaan volume hepar yang bermakna ($p = 0,072$).



Grafik 2. Grafik box-plot berat hepar

Dari hasil pengukuran berat hepar tikus, didapatkan rerata berat $K > P1 > P2 > P3 > P4$. Uji distribusi data dengan *Saphiro-Wilk* didapatkan distribusi data yang normal. Dilanjutkan dengan uji beda ANOVA, hasilnya didapatkan perbedaan berat hepar yang bermakna ($p=0,041$). Dilakukan uji beda antar kelompok dengan *Post Hoc*, hasilnya didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok K dengan kelompok P4 ($p=0,034$), sedangkan antar kelompok yang lain tidak didapatkan perbedaan yang bermakna.

PEMBAHASAN

Dari hasil penelitian ini didapatkan bahwa pada pemberian ekstrak daun jati belanda per oral terjadi perubahan struktur histopatologi sel hepar pada semua tingkat dosis, yaitu dosis 20 mg/kgBB, 200mg/kgBB, 2000mg/kgBB, dan 6324,14

mg/kgBB. Perubahan yang terjadi meliputi degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik sampai dengan nekrosis. Degenerasi parenkimatososa atau disebut juga degenerasi albuminosa atau degenerasi bengkak keruh ialah bentuk degenerasi terringan, berupa pembengkakan dan kekeruhan sitoplasma dengan munculnya granula-granula dalam sitoplasma akibat endapan protein. Degenerasi ini merupakan degenerasi sangat ringan dan reversibel, dimana degenerasi hanya terjadi pada mitokondria dan retikulum endoplasma akibat rangsangan yang mengakibatkan gangguan oksidasi. Sel yang sakit tidak dapat mengeliminasi air sehingga tertimbun di dalam sel, sehingga sel mengalami pembengkakan. Degenerasi hidropik pada dasarnya sama dengan degenerasi parenkimatososa namun derajatnya lebih berat, sehingga tampak vakuola berisi air dalam sitoplasma yang tidak mengandung lemak atau glikogen, sitoplasmanya menjadi pucat dan membengkak karena timbunan cairan. Perubahan ini umumnya merupakan akibat adanya gangguan metabolisme seperti hipoksia atau keracunan bahan kimia. Perubahan ini reversibel, walaupun dapat pula berubah menjadi irreversibel apabila penyebab cederanya menetap. Apabila kemudian terjadi robekan membran plasma dan terjadi perubahan inti maka jejas sel menjadi irreversibel dan sel mengalami kematian. Nekrosis merupakan proses patologis setelah terjadi cedera sel.^{7,8,9}

Hasil uji beda antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan menunjukkan perbedaan yang bermakna yaitu antara kontrol yang tidak diberi perlakuan dengan P3 yang diberi dosis 10x dosis lazim yaitu 2000mg/kgBB($p=0,000$), dan antara kontrol dengan P4 yang diberi dosis 31,6x

dosis lazim yaitu 6324,14 mg/kgBB(p=0,000). Sedangkan antara kontrol dengan P1 yang diberi dosis 0,1x dosis lazim yaitu 20mg/kgBB(p=0,754), dan antara kontrol dengan P2 yang diberi dosis lazim yaitu 200mg/kgBB(p=0,978) tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Hasil ini menunjukkan bahwa jika jati belanda di konsumsi sesuai dosis lazim dan tidak berlebihan maka gambaran histopatologi hepar tidak berbeda bermakna dibandingkan tidak mengkonsumsi jati belanda. Hasil uji beda antar kelompok perlakuan didapatkan perbedaan yang bermakna antara P1 dengan P3(p=0,000), P1 dengan P4(p=0,000), P2 dengan P3(p=0,001), dan P2 dengan P4(p=0,000). Sedangkan P1 dengan P2(p=0,422), dan P3 dengan P4(p=0,285) tidak didapatkan perbedaan yang bermakna. Hasil ini menunjukkan jika jati belanda di konsumsi berlebihan, 10x dosis lazim atau lebih, maka gambaran histopatologi hepar berbeda bermakna dibandingkan dengan tidak mengkonsumsi atau mengkonsumsi jati belanda dengan dosis lazim.

Sebagian besar obat masuk melalui saluran cerna, dan hati terletak antara permukaan absorptif dari saluran cerna dan target obat dimana hati berperan sentral dalam metabolisme obat. Hepatotoksisitas imbas obat merupakan komplikasi potensial yang hampir selalu ada pada setiap obat yang diberikan, karena hati merupakan pusat disposisi metabolik dari semua obat dan bahan-bahan asing yang masuk tubuh,¹⁰ termasuk daun jati belanda. Sebagai organ utama yang memetabolisme dan mendetoksifikasi obat dalam tubuh, hepar menjadi subjek terhadap kerusakan potensial dari bermacam senyawa kimia farmasetis dan lingkungan yang tidak terhitung jumlahnya. Cedera dapat merupakan hasil (1) dari toksisitas langsung (*direct toxicity*), (2) melalui konversi hepar suatu

xenobiotik menjadi toksin aktif, atau (3) melalui mekanisme imun, biasanya oleh obat atau metabolit yang berperan sebagai hapten untuk mengubah protein selular menjadi suatu imunogen. Reaksi obat dapat terduga atau tidak terduga (idiosinkrasi).¹¹ Jati belanda yang masuk ke dalam tubuh mengandung zat-zat dan senyawa-senyawa kimia yang merupakan zat asing (xenobiotik). Zat-zat tersebut dapat secara langsung maupun dari hasil metabolitnya yang reaktif dan toksik menyebabkan terganggunya permeabilitas selaput, homeostasis osmosa, keutuhan enzim dan kofaktor yang selanjutnya membebani sel tersebut, dan menyebabkan jejas dan perubahan morfologi sel.¹²

Pada penelitian ini ditemukan gambaran degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik dan nekrosis sel hepar pada kelompok kontrol dengan rerata 218,4(8,325), hal ini bisa disebabkan karena sebelum pengambilan sampel tidak dilakukan pemeriksaan terhadap hepar tikus, sehingga dapat terjadi ketika tikus diambil sebagai sampel telah mengalami kerusakan pada hepar sebelumnya. Hal ini bisa terjadi juga karena faktor-faktor yang dapat mempengaruhi hasil penelitian seperti pemberian pakan dan minum yang kurang sesuai standar dan kurang bervariasi, kondisi kandang yang kurang ideal, faktor stress tikus, pengaruh zat atau penyakit lain, serta faktor internal lain seperti daya tahan dan kerentanan tikus.

Hasil pengukuran volume dan berat hepar menunjukkan kecenderungan semakin tinggi dosis ekstrak daun jati belanda semakin rendah rerata berat dan volume hepar, namun tidak dapat langsung diambil kesimpulan bahwa ekstrak daun jati belanda dapat menurunkan berat dan volume hepar. Penelitian ini adalah

penelitian akut selama satu minggu, sedangkan penurunan volume dan berat organ terjadi pada keadaan kronis. Hasil uji beda volume dan berat hepar tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada semua kelompok, kecuali pada berat hepar antara kontrol dengan kelompok P4. Perbedaan yang tidak bermakna menunjukkan adanya variasi normal berat dan volume hepar antar kelompok, sedangkan perbedaan bermakna antara kontrol dengan P4 dapat disebabkan ketidakteelitian saat pengukuran.

KESIMPULAN

1. Pemberian ekstrak daun jati belanda pada tikus Wistar menyebabkan terjadinya perubahan gambaran struktur histopatologis hepar tikus Wistar berupa degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik dan nekrosis sesuai tingkat dosis.
2. Pemberian ekstrak daun jati belanda tidak mempengaruhi volume dan berat hepar.

SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian tentang pengaruh pemberian ekstrak daun jati belanda dengan dosis dan waktu yang sama seperti pada penelitian ini terhadap enzim hepar terkait fungsi hepar itu sendiri.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian ekstrak daun jati belanda dengan rentang dosis yang lebih sempit dan waktu yang lebih lama.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis memanjatkan puji syukur kepada Allah Subhanahuwata'ala atas rahmat-Nya. Rasa terima kasih ditujukan penulis kepada kedua orang tua dan keluarga atas doa dan dukungannya. Penghargaan yang besar dan terima kasih penulis tujukan kepada dr. Noor Wijayahadi, M.Kes, Ph.D selaku dosen pembimbing, dr Kasno Sp. PA(K) selaku konsultan dalam pembacaan preparat, serta kepada dr. Hidayat yang membantu dalam pembuatan foto preparat. Ucapan terima kasih ditujukan kepada pabrik jamu Borobudur sebagai penyedia ekstrak untuk sediaan uji, staf dan karyawan bagian Farmakologi, bagian Biokimia, dan bagian Histologi. Rasa terima kasih juga ditujukan kepada dan kepada seluruh pihak dan teman-teman yang telah membantu atas terlaksananya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Suharmiati, Herti Maryani. Khasiat dan manfaat jati belanda: si pelangsing dan peluruh kolesterol. Jakarta: AgroMedia Pustaka. 2003:1
2. Joni Hendri, Am.A.K. Jati Belanda Si Pelangsing Pengusir Kaki Gajah. <http://www.pikiran-rakyat.com/cetak/2006/032006/09/cakrawala/lain03.htm>. 9 Maret 2006. Diakses tanggal 31 Juli 2007.
3. Anonim. Tanaman Obat Indonesia, Jati Belanda. http://www.iptek.net.id/ind/pd_tanobat/view.php?id=294. 10 Februari 2007. Diakses tanggal 4 Agustus 2007
4. 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.
5. Kram DJ, Keller KA. Toxicology Testing Handbook. New York: Marcell Dekker, 2001.
6. Powell LW, Piper DW. Dasar Gastroenterologi Hepatologi, Edisi-4. Jakarta: PT.Pharos, 1989.
7. Kasno, Prasetyo A. Patologi Hati dan Saluran Empedu Ekstra Hepatik. Semarang: Balai Penerbit Universitas Diponegoro, 2005.

8. Underwood, J.C.E.. Patologi Umum dan Sistemik, Volume 1 , Edisi-2. Jakarta: EGC, 1999.
9. Sarjadi. Patologi Umum. Semarang: Balai Penerbit Universitas Diponegoro, 2003.
10. Bayupurnama Putut. Hepatotoksisitas Imbas Obat. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata K M, Setiati S, editor. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. 4th ed. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UI; 2006. p.473
11. Crawford JM. Liver and Biliary Tract. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, editors. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.903
12. Robbins SL, Kumar V. Buku Ajar Patologi I (Basic Pathology), Edisi-4. Jakarta: EGC,1995.