



**PENGARUH PEMBERIAN TEH KOMBUCHA PER ORAL DENGAN
DOSIS BERTINGKAT TERHADAP GAMBARAN HISTOLOGIS HEPAR
MENCIT BALB/c**

ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

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

Disusun oleh :

ANGGA PERDANA KUSUMAH

NIM : G2A004016

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

2008

HALAMAN PERSETUJUAN

Telah disetujui oleh Dosen Pembimbing Artikel Karya Tulis Ilmiah dari :

Nama : Angga Perdana Kusumah
NIM : G2A004016
Tingkat : Program Pendidikan Sarjana
Fakultas : Kedokteran Umum
Universitas : Universitas Diponegoro
Bagian : Histologi
Judul : Pengaruh Pemberian Teh Kombucha Per Oral dengan
Dosis Bertingkat Terhadap Gambaran Histologis Hepar
Mencit Balb/c
Pembimbing : dr.Akhmad Ismail, Msi.Med

Diajukan untuk memenuhi tugas dan melengkapi persyaratan dalam menempuh
Program Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Semarang, 30 Juni 2008

Pembimbing,

dr.Akhmad Ismail, Msi.Med

NIP. 132 163 894

HALAMAN PENGESAHAN

Artikel Karya Tulis Ilmiah berjudul:
**PENGARUH PEMBERIAN TEH KOMBUCHA PER ORAL DENGAN
DOSIS BERTINGKAT TERHADAP GAMBARAN HISTOLOGIS HEPAR
MENCIT BALB/c**

Disusun oleh:
Angga Perdana Kusumah
NIM. G2A 004 016

Telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang
pada tanggal 26 Agustus 2008 dan telah diperbaiki
sesuai saran-saran yang diberikan.

Penguji

Semarang, 27 Agustus 2008

Pembimbing

dr. Ika Pawitra Miranti M. Kes, Sp.PA

dr. Akhmad Ismail Msi Med

NIP. 131 875 465

NIP. 132 163 894

Mengetahui,
Ketua Penguji

Dr. Ari Adrianto Sp. B-KBD

NIP.132 304 744

Pengaruh Pemberian Teh Kombucha Per Oral dengan Dosis Bertingkat Terhadap Gambaran Histologis Hepar Mencit Balb/c

Angga Perdana Kusumah¹, Akhmad Ismail²

ABSTRAK

Latar Belakang : Teh Kombucha yang dikenal masyarakat sebagai jamur dipo merupakan hasil fermentasi air teh gula oleh koloni dari simbiosis ragi dan bakteri *Acetobacter xylinum*. Masyarakat mempercayainya sebagai obat penyembuh berbagai penyakit. Hepar merupakan tempat dimana obat dan bahan toksik lain dimetabolisme termasuk teh kombucha, namun demikian belum adanya penelitian yang mengkaji secara khusus pengaruh teh kombucha terhadap organ hepar.

Tujuan : Mengetahui pengaruh pemberian teh kombucha dosis bertingkat terhadap gambaran histologi hepar mencit *Balb/c*.

Metode : Rancangan penelitiannya adalah eksperimental *the post test only control group design*. Sampel 20 ekor mencit jantan strain *Balb/c*, dibagi dalam 4 kelompok secara acak, yaitu Kelompok K adalah kontrol, hanya diberi akuades. Kelompok P1 diberi teh kombucha per oral dengan sonde 0,26 ml 2x/hari, Kelompok P2 diberi 0,39 ml 2x/hari, kelompok P3 diberi 0,52 ml 2x/hari. Setelah 35 hari mencit kemudian diterminasi, dan bagian hepar diambil untuk dibuat preparat. Sediaan kemudian dibaca di bawah mikroskop.

Hasil : Nilai rerata skor histopatologi sel hepar tertinggi pada kelompok P3. Skor yang dinilai meliputi perubahan berupa degenerasi parenkimatosa, degenerasi hidropik dan nekrosis. Uji *Kruskal Wallis* didapatkan perbedaan yang bermakna ($p=0,000$). Uji *Mann – Whitney* didapatkan perbedaan bermakna pada K-P1 ($p=0,009$), K-P2 ($p=0,009$), K-P3 ($p=0,009$), P1-P2 ($p=0,009$), P1-P3 ($p=0,009$), dan P2-P3 ($p=0,009$).

Kesimpulan : Pemberian teh kombucha pada mencit *Balb/c* menyebabkan terjadinya perubahan gambaran struktur histologis hepar mencit *Balb/c* berupa degenerasi parenkimatosa, degenerasi hidropik dan nekrosis sesuai tingkat dosis.

Kata Kunci : Teh Kombucha, Gambaran histologis hepar,

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas diponegoro Semarang

²Staf Pengajar Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

***The Effects of Kombucha Tea
in Gradual Doses on Liver Histological Appearance of Balb/c Mice***

Angga Perdana Kusumah¹, Akhmad Ismail²

ABSTRACT

Background : Kombucha tea, also known as “jamur dipo”. Is made from water tea sugar fermentation by symbiotic colony bacteria *Acetobacter xylinum* and yeast. Indonesian society believes it as a medicine. Liver is a place which medicines and other toxic substances are metabolized, include kombucha tea. Its effect on liver organ has not been observed yet .

Objective : The objective of this study is to know the effects of kombucha tea on liver histological appearance of Balb/c mice.

Method : The research’s design was post test only control group, with 20 Balb/c male mice, randomly divided into 4 groups: K group was control, only given aquades. P1 group given Kombucha tea per oral with sonde 0,26 ml 2x/day, P2 group given 0,39 ml 2x/day, P3 group given 0,52 ml 2x/day. After 35 days the mice were terminated and the liver was examined histologically.

Result :The highest liver histological score was in P3 group. The score evaluate parenchymatous degeneration, hydropic degeneration, and necrosis. The Kruskal Wallis test showed significant difference ($p=0,000$). The Mann – Whitney test showed significant difference in K-P1($p=0,009$), K-P2($p=0,009$), K-P3($p=0,009$), P1-P2($p=0,009$), P1-P3($p=0,009$), and P2-P3($p=0,009$).

Conclusion : Kombucha tea causes changes on liver histological appearance of Balb/c Mice as parenchymatous degeneration, hydropic degeneration, and necrosis according to dose.

Keywords : Kombucha tea, liver histological appearance

*1 Undergraduate student of Medical Faculty of Diponegoro University
Semarang*

2 Departement of Histology Medical Faculty of Diponegoro University

PENDAHULUAN

Saat ini di Indonesia begitu marak akan banyaknya pengobatan alternatif. Berbagai macam metode yang digunakan mulai yang berbau alam, tradisional sampai yang berbau spiritual.¹ Banyaknya pilihan pengobatan alternatif ini muncul antara lain dikarenakan dalam dunia kedokteran konvensional belum didapatkan obat dari suatu penyakit, atau karena jenuh akan pengobatan yang tak juga memberikan hasil yang nyata dan masih cukup melekatnya hal – hal yang berbau spiritual dalam masyarakat Indonesia, dan tidak kalah penting adalah banyak pelayanan medis modern yang belum terjangkau oleh kelas sosial ekonomi tertentu.²

Teh Kombucha adalah koloni dari hasil simbiosis antara ragi dan bakteri *Acetobacter xylinum* yang dikenal dengan singkatan *scooby* (*symbiotic colony of bacteria and yeast*) namun banyak juga masyarakat yang menyebutnya dengan istilah jamur kombucha walaupun tidak ada satu pun referensi yang mengatakan jamur.^{3,4} Teh kombucha terdiri dari lembaran gelatinoid setebal 0,3-1,2 cm berbentuk piringan bulat dan dibungkus selaput liat serta hidup dalam lingkungan nutrisi teh manis yang akan tumbuh secara berulang membentuk lapisan-lapisan. Beberapa sumber meyakini bahwa teh kombucha telah dikenal sejak tahun 221 sebelum masehi.³

Beberapa zat yang dihasilkan oleh teh kombucha dari hasil fermentasi gula diantaranya adalah asam glucuronat yang berfungsi sebagai detoksifikasi hepar, asam gluconat mengobati infeksi Candida, asam laktat dapat mencegah konstipasi, asam asetat dapat menghambat pertumbuhan bakteri patogen, asam butirrat dapat

memproteksi membran sel dari infeksi yeast seperti candida, dan asam usnic sebagai antibiotik alami untuk berbagai virus.^{3,4}

Penelitian terbaru oleh Sigit Eko Kusworo menunjukkan bahwa eritrosit mulai terkumpul banyak dan membran sel terlihat tidak jelas pada hepar tikus putih (*Mus musculus*) pada pemberian dengan dosis 0,26 ml/20 g BB 2 x/hari pada tikus putih atau 100 ml/70 kg BB 2 x/hari.¹¹ Namun ternyata dosis yang digunakan pada percobaan tersebut lebih rendah dibandingkan dengan dosis yang biasanya dikonsumsi oleh masyarakat umum yakni 150-200 ml/70 kg BB 2x/hari atau setara dengan 0,39-0,52 ml/20 g BB 2x/ hari setelah dikonversi untuk mencit dalam penelitian ini.³

Secara farmakokinetik, setiap obat yang masuk ke dalam tubuh mengalami proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi.⁵ Demikian pula dengan teh kombucha 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.⁶ Metabolisme obat terutama terjadi dalam hati, sehingga kemungkinan terjadinya kerusakan organ ini menjadi sangat besar.⁷

Dari latar belakang tersebut diatas maka dapat dirumuskan suatu masalah yaitu “Apakah pemberian teh kombucha selama 35 hari berpengaruh terhadap gambaran histologis hepar mencit *Balb/c*?”

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh teh kombucha terhadap hepar mencit *Balb/c* secara mikroskopik, serta membandingkan gambaran histologis hepar mencit *Balb/c* yang diberikan teh kombucha per oral dengan dosis bertingkat diantara masing-masing kelompok dosis.

Penelitian ini diharapkan dapat membantu memberi informasi pada masyarakat, mengetahui apakah pemakaian teh kombucha menimbulkan efek samping pada hepar dan sebagai masukan informasi untuk penelitian lebih lanjut.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan *the post test only control group design*. Besar sampel penelitian ditentukan berdasarkan *Research Guidelines For Evaluating The Safety and Efficacy of Herbal Medicines*, yaitu jumlah mencit pada tiap kelompok minimal 5 ekor.⁸ Maka digunakan 20 ekor mencit jantan strain *Balb/c* umur 6 minggu, berat badan 25 – 30 gram, tidak ada abnormalitas. Setelah diadaptasikan selama 1 minggu, sampel dibagi dalam 4 kelompok secara acak, kelompok kontrol (K) : tidak diberi perlakuan, kelompok perlakuan1 (P1) diberi teh kombucha dengan dosis: 0,26 ml 2x/hari per oral ; kelompok perlakuan2 (P2) diberi dosis: 0,39 ml 2x/hari per oral; kelompok perlakuan 3 (P3) diberi dosis: 0,52 ml 2x/hari per oral; yang masing - masing dilakukan selama 35 hari. Setelah perlakuan, mencit dimatikan dengan cara dekapitasi, kemudian organ hepar diambil dan dibuat preparat sesuai metode baku histologi dengan pewarnaan Hematoksilin & Eosin (HE). Dari setiap hepar

dibuat 2 preparat yang masing-masing diamati di bawah mikroskop dalam 5 lapang pandang, yaitu pada keempat sudut dan bagian tengah preparat, dengan perbesaran 400x. Setiap lapangan pandang dicari 20 sel secara acak, sehingga pada setiap preparat dinilai 100 sel. Lalu pada setiap preparat dihitung nilai rerata degenerasi-nya dengan cara mengalikan jumlah sel sesuai katagori-nya dengan nilai yang ada pada tabel 1. Sasaran yang dibaca adalah perubahan struktur histologis sel hepar mencit. Dengan kriteria sebagai berikut:

Tabel 1. Kriteria Penilaian Kerusakan sel

Jenis Degenerasi	Nilai
Sel Normal	1
Degenerasi Parenkimatosa	2
Degenerasi Hidropik	3
Nekrosis (sel piknotik, karioreksis, kariolisis)	4

Dengan kriteria ini maka skor minimal yang mungkin didapat adalah 100 jika semua sel yang ditemukan dalam keadaan normal dan skor maksimal adalah 400 jika semua sel dalam keadaan nekrosis.

Data yang dikumpulkan merupakan data primer hasil pengamatan mikroskopis gambaran histologis hepar mencit *Balb/c*. Variabel bebas berskala numerik berupa kelompok Kontrol dan kelompok P1-P3, yaitu kelompok perlakuan yang diberi teh kombucha. Variabel tergantung berskala ordinal berupa perubahan struktur histologis hepar mencit. Data diolah menggunakan komputer dengan program *SPSS 15.0*.

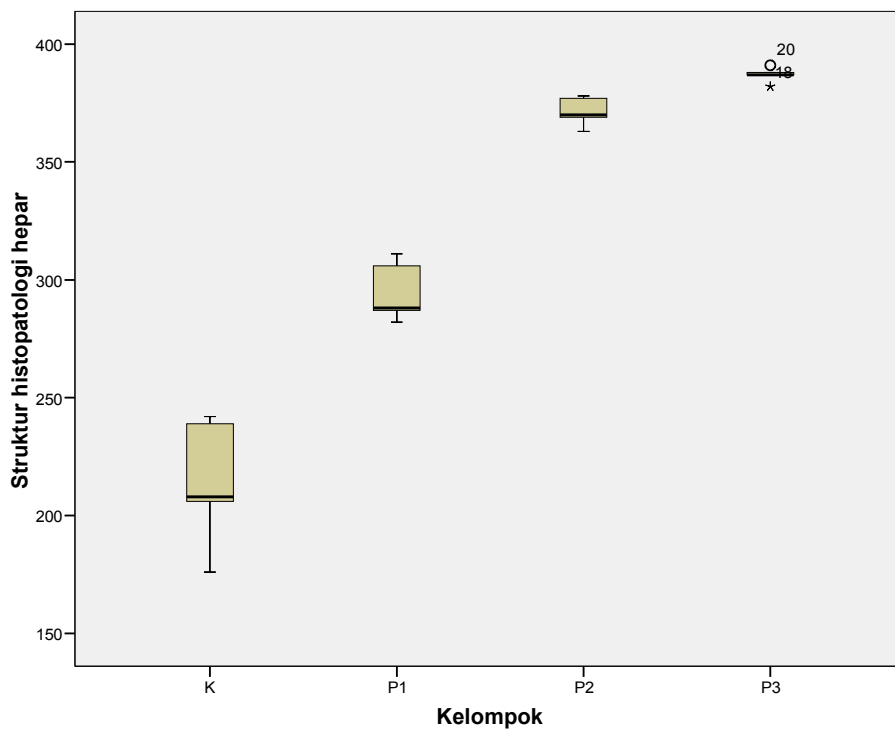
HASIL PENELITIAN

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

Tabel 2. Rerata nilai perubahan struktur histologis sel hepar

Kelompok perlakuan	Mean	median	n
Kontrol	214,2(27,170)	208	5
Perlakuan 1	294,8(5,739)	288	5
Perlakuan 2	371,4(6,189)	370	5
Perlakuan 3	387(3,240)	387	5

Tabel 2 menunjukkan nilai derajat perubahan struktur histologis sel hepar yang tertinggi adalah pada kelompok P4 dengan rerata 387(3,240), dan yang terendah adalah pada kelompok P1 dengan rerata 214,2(27,170)



Gambar 1. Gambar box-plot skor derajat perubahan histopatologi sel hepar

Data diuji dengan uji Non-Parametrik *Kruskal Wallis* menunjukkan ada perbedaan yang bermakna pada rerata nilai derajat degenerasi pada sel hepatosit pada 4 kelompok yang diuji ($p = 0,000$). Kemudian dilanjutkan dengan 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*	-

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

Pada uji beda antar kelompok didapatkan bahwa skor nilai derajat perubahan sel hepar antar kelompok, semua dijumpai perbedaan bermakna dimana $p < 0,05$ dengan nilai $p = 0,009$.

PEMBAHASAN

Dari hasil penelitian ini didapatkan bahwa pada pemberian teh kombucha per oral terjadi perubahan struktur histologi sel hepar pada semua tingkat dosis, yaitu dosis 0,26 ml 2x/hari 0,52 ml 2x/hari 0,39 ml 2x/hari. 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 ireversibel apabila penyebab cederanya menetap. Apabila kemudian terjadi robekan membran plasma dan terjadi perubahan inti maka jejas sel menjadi ireversibel dan sel mengalami kematian. Nekrosis merupakan proses patologis setelah terjadi cedera sel.^{9,10,11}

Kelompok P3 memiliki derajat perubahan yang terberat dibandingkan dengan kelompok perlakuan lain. Kelompok P2 memiliki derajat perubahan lebih berat dibandingkan dengan kelompok P1, namun lebih ringan dibandingkan kelompok P3. Kelompok P1 memiliki derajat perubahan paling ringan dibandingkan kelompok perlakuan lain. Hasil uji beda antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan menunjukkan perbedaan yang bermakna yaitu antara kontrol yang tidak diberi perlakuan dengan P1 yang diberi dosis 0,26 ml 2x/hari, antara kontrol dengan P2 yang diberi dosis 0,39 ml 2x/hari dan antara kontrol dengan P3 yang diberi dosis 0,52 ml 2x/hari. Hasil ini menunjukkan bahwa jika teh kombucha digunakan sesuai dosis yang biasa dikonsumsi/lazim maka gambaran histologi hepar berbeda bermakna dibandingkan tidak mengonsumsi teh kombucha. Artinya bahwa dosis yang biasa dikonsumsi sudah dapat membuat

perubahan bermakna pada gambaran histologis hepar. Begitu pula dengan hasil uji beda antar kelompok perlakuan menunjukkan perbedaan yang bermakna pada semua kelompok yaitu antara P1 dengan P2(0,009), P1 dengan P3 (0,009) dan P2 dengan P3(0,009). Hasil ini menunjukkan bahwa Teh Kombucha jika di konsumsi sesuai dosis yang biasa dikonsumsi atau dosis lazim maka gambaran histologi hepar berbeda bermakna.

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,¹² termasuk teh kombucha. 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 haptan untuk mengubah protein selular menjadi suatu imunogen. Reaksi obat dapat terduga atau tidak terduga (*idiosinkrasi*).¹³ Teh kombucha 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.¹⁴

Pada penelitian ini ditemukan gambaran degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik dan nekrosis sel hepar pada kelompok kontrol dengan rerata 214,2(27,170) , hal ini bisa disebabkan karena sebelum pengambilan sampel tidak dilakukan pemeriksaan terhadap hepar mencit, sehingga dapat terjadi ketika mencit diambil sebagai sampel telah mengalami kerusakan pada hepar sebelumnya. Hal ini bisa terjadi juga karena faktor-faktor yang dapat mempengaruhi hasil penelitian seperti, kondisi kandang yang kurang ideal, pemberian pakan dan minum yang kurang sesuai standar dan kurang bervariasi, faktor stress tikus, pengaruh zat atau penyakit lain, serta faktor internal lain seperti daya tahan dan kerentanan mencit.

KESIMPULAN

Pemberian teh kombucha pada mencit *Balb/c* menyebabkan terjadinya perubahan gambaran struktur histologis hepar mencit *Balb/c* berupa degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik dan nekrosis sesuai tingkat dosis.

SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh pemberian teh kombucha terhadap gambaran histologi hepar mencit *Balb/c* dengan jumlah dosis yang lebih besar.

2. Perlu dilakukan penelitian tentang pengaruh pemberian teh kombucha dengan dosis dan waktu yang sama seperti pada penelitian ini terhadap enzim hepar terkait fungsi hepar itu sendiri.

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. Akhmad Ismail M.Si.Med selaku dosen pembimbing, dr Kasno Sp. PA(K) selaku konsultan dalam pembacaan preparat, serta kepada Bpk.Sumarno yang membantu dalam pembuatan foto preparat. Ucapan terima kasih ditujukan kepada, staf dan karyawan bagian Histologi. Rasa terima kasih juga ditujukan kepada seluruh pihak dan teman-teman yang telah membantu atas terlaksananya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Anonim. Traditional Medicine [online]. 2006 [cited on 2007 Des 28]. Available from: URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs134/en/>
2. Bensoussan A, Myers SP, Carlton AL. Risk Associated With the Practice of Traditional Chinese Medicine [online]. 2006 [cited on 2007 Des 28]. Available from: URL: <http://www.archfami.amaassn.org/cgi/content/full/9/10/#ack>
3. Naland H. Kombucha, teh untuk hidup abadi [online]. 2006 [cited on 2007 Des 28]. Available from: URL: <http://www.kompas.com/kesehatan/news/senior/kiat/0411/07/123152.htm>
4. Klausner A. Kombucha tea: miracle cure-all or health risk?. MMWR 1995
5. 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.
6. Kram DJ, Keller KA. Toxicology Testing Handbook. New York: Marcell Dekker, 2001.
7. Powell LW, Piper DW. Dasar gastroenterologi hepatologi, Edisi-4. Jakarta: PT. Pharos, 1989.
8. Hanafiah KA. Rancangan percobaan teori dan aplikasi. Jakarta: PT Raja Grafindo Persada; 1991: 24-7.
9. Kasno, Prasetyo A. Patologi hati dan saluran empedu ekstra hepatic. Semarang: Balai Penerbit Universitas Diponegoro, 2005.
10. Underwood, J.C.E.. Patologi umum dan sistemik, Volume 1, Edisi-2. Jakarta: EGC, 1999.
11. Sarjadi. Patologi Umum. Semarang: Balai Penerbit Universitas Diponegoro, 2003
12. 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

13. 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
14. Robbins SL, Kumar V. Buku Ajar Patologi I (Basic Pathology), Edisi-4. Jakarta: EGC,1995