

# Aktivitas Hepatoprotektif Ekstrak Metanol Buah Lakum (*Cayratia trifolia* (L.) Domin) Terhadap Diameter Vena Sentralis, Lebar Sinusoid dan Berat Hepar Tikus Putih (*Rattus novvergicus* L.) yang Diinduksi Parasetamol

Rizki Perdana Putri<sup>1</sup>, Diah Wulandari Rousdy<sup>1</sup>, Ari Hepi Yanti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Biologi, Fakultas MIPA, Universitas Tanjungpura Jln. Prof. Dr.H.Hadari Nawawi, Pontianak  
Email korespondensi : r.perdanaputri@gmail.com

## Abstract

Secondary metabolites of lakum (*Cayratia trifolia* (L.) Domin) fruit have been evaluated in previous researches. The fruit contains flavonoids, terpenoids and phenols which have antioxidant properties. The aim of this research was to determine the hepatoprotective activity of methanolic extract of lakum fruit in Wistar rats' liver induced by high doses of paracetamol. Ripe lakum fruits were macerated with methanol as the solvent. Thirty-five male Wistar rats (*Rattus novvergicus* L.) were used in this research and divided into 7 groups (normal, negative, positive, solvent, 115 mg kg<sup>-1</sup>, 230 mg kg<sup>-1</sup>, and 345 mg kg<sup>-1</sup> of lakum fruit methanolic extract). Results showed that the effect of 230 mg kg<sup>-1</sup> of lakum fruit methanolic extract (central vein diameter: 40,20 ± 6,97 µm; sinusoid wide: 5,60 ± 0,94 µm; and liver weight: 6,33 ± 0,98 g) were similar to the effect of silymarin (central vein diameter: 42,99 ± 6,60 µm; sinusoid wide: 4,49 ± 0,44 µm; and liver weight: 6,58 ± 0,88 g) as the standard drug.

Keyword : lakum fruit, paracetamol, liver, central vein, sinusoid.

## PENDAHULUAN

Penggunaan antioksidan sintetik mulai dibatasi karena telah terbukti bersifat karsinogenik (Knight, 1997). Hal ini menyebabkan perlu dilakukan pengembangan antioksidan yang berasal dari bahan alami karena diketahui lebih aman dan memiliki efek samping yang lebih kecil. Satu di antara bahan alami yang berpotensi sebagai sumber antioksidan adalah buah lakum. Ekstrak metanol buah lakum diketahui mengandung senyawa antioksidan flavonoid, triterpenoid dan fenol (Ridho *et al.*, 2013).

Manfaat antioksidan di antaranya untuk membantu mengurangi kerusakan organ akibat senyawa radikal bebas. Satu di antara sumber radikal bebas yang dapat menyebabkan kerusakan organ yaitu obat-obatan, terutama apabila dikonsumsi dalam dosis berlebih. Berdasarkan Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia (2006), parasetamol adalah satu di antara obat-obatan yang paling sering dikonsumsi secara berlebih oleh masyarakat dan menyebabkan kerusakan organ terutama hepar.

Konsumsi parasetamol dalam dosis berlebih meningkatkan pembentukan *N-acetyl-p-*

*benzoquinone imine* (NAPQI) yang bersifat radikal bebas pada hepar. NAPQI dialirkan di dalam hepar melewati vena sentralis dan sinusoid sehingga NAPQI dapat melakukan kontak dengan kedua saluran tersebut dan menyebabkan kerusakan. Berdasarkan hal tersebut, adanya kandungan senyawa metabolit sekunder pada buah lakum dan belum adanya informasi mengenai pemanfaatan ekstrak metanol buah *C. trifolia* untuk membantu meregenerasi kerusakan vena sentralis dan sinusoid akibat overdosis parasetamol menyebabkan penelitian ini perlu dilakukan.

## BAHAN DAN METODE

### Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan selama lima bulan, yaitu pada bulan Oktober 2017 hingga Februari 2018. Pengambilan sampel buah lakum dilakukan di Desa Pal IX, Kecamatan Sungai Kakap, Kabupaten Kubu Raya, Provinsi Kalimantan Barat. Ekstraksi buah lakum dan preparasi sediaan organ hepar dilakukan di Laboratorium Biologi, FMIPA Universitas Tanjungpura. Evaporasi ekstrak metanol buah lakum dilakukan di Laboratorium Biokimia, Politeknik Negeri Pontianak. Pemeliharaan, pemberian perlakuan pada hewan uji dan

pengamatan dilakukan di Laboratorium Zoologi, FMIPA Universitas Tanjungpura.

**Bahan**

Bahan-bahan yang digunakan antara lain buah lakum (*Cayratia trifolia* (L.) Domin), tikus putih (*Rattus novergicus* L.) jantan galur Wistar, metanol teknis, CMC 0,5%, parasetamol, obat hepatoprotektif (HEPA-Q), larutan garam fisiologis, larutan Bouin, etanol, alkohol 95%, alkohol 70%, akuades, xylol, parafin padat, hematoksin, eosin y, *canada balsam* dan *aluminium foil*.

**Prosedur Kerja**

*Rancangan Penelitian*

Penelitian ini menggunakan rancangan acak kelompok dengan lima kali pengulangan. Kelompok-kelompok perlakuan yaitu kontrol normal (K1), kontrol negatif (K2), kontrol positif (K3), kontrol pelarut (K4), serta kelompok ekstrak metanol buah lakum dengan dosis 115 mg kg<sup>-1</sup> (P1), 230 mg kg<sup>-1</sup> (P2) dan 345 mg kg<sup>-1</sup> (P3). Perlakuan pada setiap kelompok disajikan dalam Tabel 1.

Tabel 1. Perlakuan pada Setiap Kelompok Uji

No.	Kelompok	Larutan yang Diberikan	
		Minggu ke-1	Minggu ke-2
1.	K1	Akuabides	-
2.	K2	Parasetamol	-
3.	K3	Parasetamol	HEPA-Q
4.	K4	Parasetamol	CMC 0,5%
5.	P1	Parasetamol	Ekstrak 115 mg kg <sup>-1</sup>
6.	P2	Parasetamol	Ekstrak 230 mg kg <sup>-1</sup>
7.	P3	Parasetamol	Ekstrak 345 mg kg <sup>-1</sup>

*Ekstraksi Buah Lakum*

Empat kg buah lakum matang dibersihkan dengan air mengalir, kemudian dihaluskan dengan *blender*, disaring dan ditampung dalam toples kaca. Buah lakum dicampur dengan metanol (1:1) dan diaduk. Toples kaca ditutup rapat dan dilapisi dengan *aluminium foil* agar terhindar dari sinar matahari. Campuran diaduk 3 kali sehari dan disaring setiap 1x24 jam dengan kertas saring selama 3 hari berturut-turut. Maserat ditampung dan dipekatkan dengan *rotary evaporator* (Harborne, 1987).

*Pembuatan Larutan HEPA-Q*

Induksi larutan obat hepatoprotektif HEPA-Q pada perlakuan kontrol positif dilakukan per oral dengan dosis 126 mg 70 kg<sup>-1</sup> yang dikalikan dengan nilai konversi untuk tikus putih senilai 0,018, sehingga dosis per oral yang diberikan adalah 11,34 mg kg<sup>-1</sup>.

Obat ditimbang untuk dosis yang disesuaikan dengan berat badan hewan uji. Obat digerus, ditampung dalam wadah kaca dan ditambahkan dengan pelarut CMC 0,5% sebanyak 1 ml per dosis satu kali induksi, lalu diaduk hingga obat larut dan membentuk larutan obat hepatoprotektif HEPA-Q.

*Pembuatan Suspensi Ekstrak Metanol Buah Lakum*

Pemberian larutan ekstrak metanol buah lakum pada hewan uji dilakukan per oral dengan dosis 115 mg kg<sup>-1</sup>, 230 mg kg<sup>-1</sup> dan 345 mg kg<sup>-1</sup>. Ekstrak kental diukur dan ditampung dalam wadah kaca untuk dosis yang disesuaikan dengan berat badan hewan uji. Ekstrak kental ditambahkan dengan pelarut CMC 0,5% sebanyak 1 ml per dosis untuk satu kali induksi, kemudian diaduk hingga ekstrak kental larut dan membentuk suspensi ekstrak.

*Preparasi Organ Hepar dan Pengamatan*

Berat hepar ditimbang dengan neraca analitik sesegera mungkin setelah hewan uji dibedah. Sediaan sayatan organ hepar dibuat dengan metode parafin dan pewarnaan Hematoksin-Eosin (HE). Larutan fiksatif yang digunakan yaitu larutan Bouin (Hendri, 2016). Sediaan sayatan hepar diamati menggunakan mikroskop cahaya sebanyak lima lapang pandang dengan perbesaran 400x. Diameter vena sentralis dan lebar sinusoid diukur dengan bantuan *software* OptiLab Viewer dan ImageJ serta dengan mikrometer mikroskop untuk penentuan skala.

*Analisis Data*

Data berupa persentase diameter vena sentralis, lebar sinusoid dan berat hepar pada setiap kelompok perlakuan dianalisis dengan bantuan *software* SPSS Statistics 21. Data disajikan dalam bentuk rata-rata ± standar deviasi. Perbandingan setiap parameter pada setiap kelompok perlakuan diuji dengan ANOVA satu jalur. Uji lanjut yang digunakan adalah uji Tukey dengan taraf kepercayaan 95% (nilai signifikansi 0,05).

**HASIL**

Hasil penelitian pada Tabel 2 menunjukkan bahwa rerata diameter vena sentralis hepar tikus putih pada kelompok kontrol positif tidak berbeda nyata (*p* > 0,05) dengan kelompok kontrol normal dan kelompok ekstrak 230 mg kg<sup>-1</sup>. Diameter vena sentralis pada ketiga kelompok tersebut berbeda nyata (*p* < 0,05) dengan seluruh kelompok perlakuan lainnya.

Tabel 2. Hasil Pengukuran Diameter Vena Sentralis, Lebar Sinusoid dan Berat Hepar

Perlakuan	Diameter Vena Sentralis ( $\mu\text{m}$ )	Lebar Sinusoid ( $\mu\text{m}$ )	Berat Hepar (g)
K1	45,24 $\pm$ 2,17 <sup>a</sup>	4,71 $\pm$ 0,99 <sup>a</sup>	5,46 $\pm$ 0,34 <sup>a</sup>
K2	75,33 $\pm$ 15,03 <sup>b</sup>	7,26 $\pm$ 0,48 <sup>b</sup>	6,36 $\pm$ 0,25 <sup>ab</sup>
K3	42,99 $\pm$ 6,60 <sup>a</sup>	4,49 $\pm$ 0,44 <sup>a</sup>	6,58 $\pm$ 0,88 <sup>ab</sup>
K4	87,09 $\pm$ 10,62 <sup>b</sup>	7,25 $\pm$ 0,73 <sup>b</sup>	6,01 $\pm$ 0,86 <sup>ab</sup>
P1	78,11 $\pm$ 18,27 <sup>b</sup>	5,87 $\pm$ 1,27 <sup>ab</sup>	6,94 $\pm$ 0,44 <sup>b</sup>
P2	40,20 $\pm$ 6,97 <sup>a</sup>	5,60 $\pm$ 0,94 <sup>ab</sup>	6,33 $\pm$ 0,98 <sup>ab</sup>
P3	83,00 $\pm$ 11,76 <sup>b</sup>	6,73 $\pm$ 1,35 <sup>b</sup>	7,18 $\pm$ 0,93 <sup>b</sup>

Nilai yang tertera adalah nilai rata-rata  $\pm$  standar deviasi (n = 5 tikus putih/kelompok) dengan nilai signifikansi 0,05; Angka yang diikuti huruf *superscript* yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan hasil yang berbeda nyata ( $p < 0,05$ ).

Hasil analisis lebar sinusoid hepar tikus putih pada kelompok kontrol normal dan kontrol positif menunjukkan hasil yang tidak berbeda nyata dengan kelompok ekstrak 115 mg kg<sup>-1</sup> dan kelompok ekstrak 230 mg kg<sup>-1</sup>. Kelompok dengan rerata lebar sinusoid terendah yaitu kelompok kontrol normal (4,71  $\pm$  0,99  $\mu\text{m}$ ). Nilai tersebut tidak berbeda nyata dengan kelompok kontrol positif (4,49  $\pm$  0,44  $\mu\text{m}$ ). Sementara itu, kelompok dengan rerata lebar sinusoid tertinggi yaitu kelompok kontrol negatif (7,26  $\pm$  0,48  $\mu\text{m}$ ) dan kontrol pelarut (7,25  $\pm$  0,73  $\mu\text{m}$ ).

Berat hepar tikus putih pada kelompok kontrol normal memiliki berat hepar yang paling rendah dibandingkan kelompok perlakuan lainnya. Berat hepar tikus putih kelompok kontrol normal berbeda nyata dengan kelompok ekstrak 115 mg kg<sup>-1</sup> dan kelompok ekstrak 345 mg kg<sup>-1</sup>, namun tidak berbeda nyata dengan semua kelompok perlakuan lainnya.

## PEMBAHASAN

Kerusakan hepar tikus putih akibat induksi oral parasetamol dengan dosis 750 mg kg<sup>-1</sup> selama 7 hari ditandai dengan adanya perubahan pada diameter vena sentralis, lebar sinusoid dan berat hepar tikus putih. Kelompok kontrol negatif dan kontrol pelarut memiliki diameter vena sentralis yang lebih besar daripada kelompok kontrol normal dan kontrol positif. Pelebaran vena sentralis merupakan awal kerusakan jaringan hepar yang diakibatkan oleh lisisnya sel-sel endotel pada vena sentralis (Madiah *et al.*, 2017).

Hoehme *et al.* (2010) menjelaskan bahwa darah akan mengalir melewati sinusoid dan menuju vena sentralis. Hal ini memberikan area pertukaran yang maksimal antara darah dan hepatosit pada hepar. Darah membawa hasil metabolisme dari hepatosit, termasuk hasil metabolisme yang bersifat toksik.

Menurut Marya (2006), hasil metabolisme ini akan terakumulasi di vena sentralis dan menyebabkan lisisnya sel-sel endotel pada vena sentralis. Lisisnya sel-sel endotel inilah yang menyebabkan bertambahnya diameter vena sentralis.

Rerata diameter vena sentralis pada kelompok kontrol pelarut lebih besar daripada kelompok kontrol negatif. Hal ini diduga berkaitan dengan kecepatan regenerasi sel-sel endotel pada vena sentralis. Sel-sel endotel membutuhkan waktu yang lebih lama untuk melakukan sintesis DNA untuk melakukan regenerasi. Taub (2004) menjelaskan bahwa sel endotel baru mulai beregenerasi setelah 96 jam. Sel-sel endotel pada vena sentralis diduga masih dipengaruhi oleh senyawa radikal bebas saat tikus putih diinduksi dengan pelarut CMC 0,5%, sehingga diameter vena sentralis masih mengalami pelebaran.

Hepar tikus putih pada kelompok kontrol negatif (7,26  $\pm$  0,48  $\mu\text{m}$ ) dan kontrol pelarut (7,25  $\pm$  0,73  $\mu\text{m}$ ) memiliki sinusoid yang lebih lebar daripada sinusoid hepar tikus putih pada kelompok kontrol normal (4,71  $\pm$  0,99  $\mu\text{m}$ ) dan kontrol positif (4,49  $\pm$  0,44  $\mu\text{m}$ ). Menurut Hayati *et al.* (2014), pelebaran sinusoid hepar merupakan tanda terjadinya kerusakan sinusoid hepar. Pelebaran sinusoid pada hepar tikus putih diduga disebabkan oleh adanya hepatosit yang mengalami nekrosis. Hepatosit yang mengalami nekrosis memiliki bentuk yang tidak teratur, sehingga susunan hepatosit pada lobulus menjadi tidak teratur pula. Akibatnya, sinusoid yang berbatasan dengan hepatosit menjadi melebar. Pelebaran sinusoid juga dapat disebabkan oleh tingginya kadar toksikan dalam darah yang melalui sinusoid untuk menuju vena sentralis (Madiah *et al.*, 2017).

Berdasarkan Surasa *et al.* (2014), sinusoid dapat dengan mudah mengalami kontak dengan toksikan dari hepatosit. Dinding sinusoid terdiri dari sel-sel endotel. Sinusoid dan hepatosit hanya dibatasi oleh celah subendotel yang mengandung mikrovili dari hepatosit (Junqueira & Carneiro, 2007). Hal ini memudahkan kontak antara permukaan hepatosit dengan sinusoid, sehingga memudahkan terjadinya pertukaran senyawa termasuk toksikan.

Pemberian ekstrak metanol buah lakum membantu proses regenerasi kerusakan hepar tikus putih akibat induksi parasetamol dalam dosis toksik, terutama pada kelompok yang diberi ekstrak metanol buah lakum dengan dosis 230 mg kg<sup>-1</sup> (P2). Hal ini dibuktikan dengan adanya penurunan diameter vena

sentralis dan penurunan lebar sinusoid pada kelompok tersebut apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif dan kontrol pelarut.

Hasil analisis data rerata berat hepar menunjukkan bahwa berat hepar tikus putih pada kelompok ekstrak 115 mg kg<sup>-1</sup> dan ekstrak 345 mg kg<sup>-1</sup> berbeda nyata dengan kelompok kontrol normal. Rerata berat hepar terkecil terdapat pada kelompok kontrol normal (5,46 ± 0,34 gram), sedangkan rerata berat hepar terbesar terdapat pada kelompok ekstrak 345 mg kg<sup>-1</sup> (7,18 ± 0,93 gram). Kelompok ekstrak 345 mg kg<sup>-1</sup> memiliki rerata persentase hepatosit normal terendah jika dibandingkan dengan kelompok-kelompok perlakuan lainnya.

Hasil ini sejalan dengan penelitian Irham & Widyaningsih (2017), yaitu hepar tikus putih pada kontrol normal memiliki berat yang lebih ringan daripada hepar tikus putih yang mengalami kerusakan. Hal ini juga sesuai dengan pernyataan Raymond *et al.* (1983) bahwa kerusakan hepatosit berupa nekrosis, degenerasi dan hepatitis dapat menyebabkan peningkatan berat hepar. Hal ini disebabkan karena pada hepatosit yang terpapar radikal bebas, terjadi gangguan aktivitas transpor K<sup>+</sup> keluar sel dan masuknya sejumlah Ca<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup> dan air ke dalam sel sehingga sel mengalami penggelembungan dan menambah bobot organ hepar (Jones *et al.*, 1996).

Hasil rerata persentase hepatosit normal, diameter vena sentralis, lebar sinusoid dan berat hepar yang tidak berbeda nyata antara kelompok kontrol normal dan kontrol positif diduga akibat induksi obat hepatoprotektif dengan kandungan silymarin pada kelompok kontrol positif. Berbagai penelitian menyatakan bahwa efek hepatoprotektif silymarin disebabkan terutama oleh kemampuannya menangkap radikal bebas (Yang *et al.*, 2014).

Mekanisme aksi silymarin meliputi pencegahan terbentuknya ikatan hepatotoksin dengan reseptor pada membran hepatosit (Dixit *et al.*, 2007), meningkatkan sintesis protein, membantu regenerasi jaringan hepar, meningkatkan glukoronidasi dan mencegah hepar dari deplesi glutation (Jeong *et al.*, 2005). Stimulasi DNA polimerase oleh silymarin dapat meningkatkan sintesis DNA dan regenerasi hepatosit. Selain itu, silymarin dapat menghambat aktivitas radikal bebas pada sel Kupffer dan menghambat peroksidasi lipid pada hepatosit (Yin *et al.*, 2011).

Adanya penurunan rerata diameter vena sentralis, penurunan rerata lebar sinusoid dan penurunan rerata berat hepar terutama pada kelompok ekstrak 230 mg kg<sup>-1</sup> diduga disebabkan oleh kandungan metabolit sekunder dalam ekstrak metanol buah lakum. Kandungan metabolit sekunder tersebut yaitu golongan flavonoid, triterpenoid dan fenol (Ridho *et al.*, 2013). Berdasarkan Amirudin (2009), flavonoid bersifat antioksidan karena memiliki gugus hidroksi fenolik (-OH) pada struktur molekulnya. Gugus ini memiliki daya tangkap radikal bebas dan mengubah NAPQI menjadi metabolit non-aktif.

Senyawa triterpenoid juga memiliki aktivitas antioksidan yang dibuktikan dengan adanya kemampuan triterpenoid untuk mencegah ataupun memperbaiki kerusakan hepar pada hewan uji yang diinduksi zat toksik (Jeong *et al.*, 2002). Senyawa triterpenoid dapat mendonorkan atom H<sup>+</sup> dari gugus COOH kepada NAPQI sehingga NAPQI bersifat non-aktif.

Senyawa fenol juga bersifat antioksidan karena berperan sebagai donor hidrogen pada radikal bebas, sehingga radikal bebas tersebut menjadi stabil dan tidak reaktif untuk membentuk radikal bebas baru (Wijayanti *et al.*, 2009). Senyawa fenol berpotensi sebagai hepatoprotektor karena mampu menurunkan kadar enzim hepar di dalam darah, meningkatkan kadar glutation, menurunkan kadar *malondialdehyde* (MDA) dan mampu memperbaiki gambaran kerusakan hepar akibat akumulasi radikal bebas (Fahrudin *et al.*, 2015).

## DAFTAR PUSTAKA

- Amirudin, R, 2009, *Fisiologi dan Biokimia Hati: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi V*, Interna Publishing, Jakarta
- Dixit, N, Baboota, S, Kohli, K, Ahmad, S & Ali, J, 2007, 'Silymarin: A review of pharmacological aspects and bioavailability enhancement approaches', *Indian J Pharmacol*, vol. 39, hal. 172-179
- Fahrudin, F, Solihin, DD, Kusumorini, N & Ningsih, S, 2015, 'Isolasi Efektifitas Ekstrak Gambur (*Uncaria gambir* (Hunter) Roxb.) sebagai Hepatoprotektor pada Tikus (*Rattus novergicus* L.) yang Diinduksi CCl<sub>4</sub>', *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, vol. 13, no. 2, hal. 115-122
- Harborne, JB, 1987, *Metode Fitokimia Edisi Kedua*, ITB Press, Bandung

- Hendri, 2016, 'Aktivitas Hepatoprotektif Ekstrak Metanol Buah Kemuning (*Rhodomyrtus tomentosa* [Aiton] Hassk.) pada Struktur Mikroanatomi Hepar Mencit (*Mus musculus* L.) yang Diinduksi Parasetamol', Skripsi, Fakultas MIPA, Untan, Pontianak
- Hayati, Sunaryo, H & Syahbandono, TH, 2014, 'Efek Hepatoprotektor Fraksi Asetat Daun Sangitan (*Sambucus Canadensis* L.) pada Tikus *Sprague Dawley*', *Media Farmasi*, vol. 11, no. 1, hal. 55-61
- Hoehme, S, Brulport, M, Bauer, A, Bedawy, E, Schormann, W, Hermes, M, Puppe, V, Gebhardt, R, Zellmer, S, Schwarz, M, Bockamp, E, Timmel, T, Hengstler, JG & Drasdo, D, 2010, 'Prediction and validation of cell alignment along microvessels as order principle to restore tissue architecture in liver regeneration', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 107, no. 23, hal. 10371-10376
- Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia, 2006, *ISO Indonesia: Informasi Spesialite Obat Indonesia Edisi 41*, ISFI, Jakarta
- Irham, LM & Widyaningsih, W, 2017, 'Aktivitas Hepatoprotektif Ekstrak Metanol Daun Sidaguri (*Sida rhombifolia* L.) Dilihat dari Rasio Berat Hepar, Nilai SGPT-SGOT, dan Histopatologi Hepar pada Tikus *Sprague Dawley* yang Diinduksi  $CCl_4$ ', *Media Farmasi*, vol. 14, no. 1, hal. 61-76
- Jeong, H, You, H, Park, S, Moon, A, Chung, Y, Kang, S & Chun, H, 2002, 'Hepatoprotective effects of 18 $\beta$ -glycyrrhetic acid on carbon tetrachloride-induced liver injury: inhibition of cytochrome 0450 2E1 expression', *Pharmacol. Res.*, vol. 46, hal. 221-227
- Jones, TC, Hunt, RD & King, NW, 1996, *Veterinary Pathology 6<sup>th</sup> Edition*, Blackwell Publishing Professional, New Jersey
- Junqueira, LC & Carneiro, J, 2007, *Histologi Dasar Teks dan Atlas Edisi Kesepuluh*, EGC, Jakarta
- Knight, B, 1997, *Forensic Pathology 2<sup>nd</sup> Edition*, Oxford University Press Inc, New York
- Madihah, Ratningsih, N, Malini, DM, Faiza, AH & Iskandar, J, 2017, 'Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Kulit Buah Jengkol (*Archidendron pauciflorum*) terhadap Tikus Wistar Betina', *Pros Sem Nas Masy Biodiv Indon*, vol. 3, no. 1, hal. 33-38
- Marya, RK, 2006, *Pathophysiology Second Edition*, CBS Publisher & Distributors, New Delhi
- Raymond, FB, Kuldeep, P & James, ML, 1983, 'Reduced Glutathione Against Rat Liver Microsomal Injury by Carbon Tetrachloride', *Biochemistry*, vol. 215, hal. 441-445
- Ridho, EA, Sari, R & Wahdaningsih, S, 2013, 'Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol Buah Lakum dengan Metode DPPH (2,2-Difenil-1- Pikrilhidrazil)', Naskah Publikasi, Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Untan, Pontianak
- Surasa, NJ, Utami, NR & Isnaeni, W, 2014, 'Struktur Mikroanatomi Hati dan Kadar Kolesterol Total Plasma Darah Tikus Putih Strain Wistar Pasca Suplementasi Minyak Lemuru dan Minyak Sawit', *Biosaintifika*, vol. 6, no. 2, hal. 141-151
- Taub, R, 2004, 'Liver regeneration: from myth to mechanism', *Nature Reviews*, vol. 5, hal. 836-847
- Wijayanti, W, Agustina, YZ & Burhan P, 2009, 'Minyak Atsiri dari Kulit Batang *Cinnamon burmannii* (Kayu Manis) dari Famili *Lauraceae* sebagai Insektisida Alami, Antibakteri dan Antioksidan', Skripsi, Fakultas MIPA, ITS, Surabaya
- Yang, Z, Zhuang, L, Lu, Y, Xu, Q & Chen, X, 2014, 'Effects and Tolerance of Silymarin (Milk Thistle) in Chronic Hepatitis C Virus Infection Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials', *BioMed Research International*, vol. 2014, hal. 1-9
- Yin, F, Liu, J, Ji, X, Wang, Y, Zidichouski, J & Zhang, J, 2011, 'Silibinin: a novel inhibitor of A $\beta$  aggregation', *Neurochem Int*, vol. 58, hal. 399-403