

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BUAH KERSEN (*Muntingia calabura L.*) DOSIS BERTINGKAT TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR MENCIT BALB/C YANG HIPERURISEMIA

Arina Ulfah¹, Ratna Damma Purnawati²

¹ Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

² Staf pengajar Bagian Histologi Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang -Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar belakang: Buah kersen telah banyak digunakan masyarakat sebagai obat tradisional. Satu manfaat buah kersen adalah menurunkan kadar asam urat. Hepar sebagai organ sentral, berperan dalam metabolisme zat-zat asing yang masuk ke dalam tubuh, sehingga efek-efek toksik sering tampak pada hepar, terutama perubahan gambaran histopatologi heparinya.

Tujuan: Membuktikan ada perbedaan gambaran histopatologi hepar mencit Balb/c yang hiperurisemia antara kelompok yang diberi ekstrak buah kersen (*Muntingia calabura L.*) dosis bertingkat dengan kelompok kontrol dan perbedaan antara kadar asam urat pre test dengan kadar asam urat post test mencit Balb/c antar kelompok.

Metode: Penelitian ini berjenis true experimental dengan desain *pre test and post test control group*. Sampel sebanyak 30 ekor mencit Balb/c dibagi menjadi 6 kelompok, yaitu kontrol 1 yang hanya diberi pakan standar, kontrol 2 diberi diet tinggi purin, kontrol 3 diberi pakan standar dan ekstrak buah kersen, kelompok perlakuan (P1,P2,P3) diberi diet tinggi purin dan ekstrak buah kersen dengan dosis 14 mg/20 grBB, 28 mg/20 grBB, dan 56 mg/ 20 grBB selama 14 hari. Pada hari ke 31, kadar asam urat mencit diukur, lalu mencit diterminasi untuk diamati histopatologi heparinya.

Hasil: Pada gambaran histopatologi degenerasi hepar, uji One Way ANOVA menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($p>0,05$) pada semua kelompok, Pada kadar asam urat, uji Wilcoxon menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p<0,05$) pada semua kelompok.

Simpulan: Pemberian ekstrak buah kersen tidak berpengaruh terhadap gambaran histopatologi hepar mencit Balb/c yang hiperurisemia. Namun ekstrak buah kersen berpengaruh terhadap penurunan kadar asam urat mencit Balb/c yang hiperurisemia.

Kata kunci: kersen,, muntingia, histopatologi, hepar, asam urat

ABSTRACT

THE EFFECT OF CHERRY EXTRACT WITH GRADED DOSAGES TO HISTOPATHOLOGICAL IMAGES OF HYPERURICEMIA BALB/C MICE'S LIVER

Background: Cherry has often been used by people as a traditional medicine. A benefit of cherry is to reduce uric acid level. Liver is a central organ that acts to metabolize foreign substances which enter the body, so the toxic effects of medication usually show in the liver, especially the changes of histopathological images of liver.

Aim: To prove the differences of histopathologic images of hyperuricemic Balb/c mice's liver between the groups of mice given cherry extract with graded dosages and the control groups of mice and the differences between pre test uric acid level and post test uric acid level.

Methods: This was a true-experimental research study using the pre test and post test control group design. 30 Balb/c mice were divided into 6 groups randomly. The control 1 which was given only standard food, control 2 was given high purine diet, control 3 was given cherry extract, and treated groups (P1, P2, P3) which were given cherry extract in graded dosage: 14 mg/20grBW, 28 mg/20grBW, and 56mg/20 grBW for 30 days. On day 31, the uric acid level were measured, then the mice were terminated. The liver were sliced and stained using HE stain. The liver of Balb/c mice were examined under microscope in five viewing fields the were compared between the control groups and treatment groups.

Results: *One Way ANOVA test* for histopathological images of degeneration liver showed insignificant differences ($p > 0,05$) for every group. *Wilcoxon test* for uric acid level showed significant differences ($p < 0,05$) for every group.

Conclusion: There were not significant difference between cherry extract with graded dosages to histopathological images of hyperuricemia Balb/c mice's liver. But there were significant differences for reduction of mices' uric acid level.

Keywords: Cherry, *Muntingia*, Liver, Uric acid

PENDAHULUAN

Indonesia memiliki lahan hutan tropis yang cukup luas dengan keanekaragaman hayati, yang dapat dimanfaatkan sebagai bahan obat tradisional.¹ Salah satu tumbuhan yang telah sering digunakan sebagai obat tradisional adalah kersen (*Muntingia calabura L.*). Kersen dapat ditemukan dengan mudah di Indonesia karena tumbuhan ini dapat tumbuh subur dengan sendirinya di mana saja tanpa perawatan apapun.²

Manfaat dari kersen yang telah dikenal secara luas antara lain untuk mengatasi asam urat, diabetes mellitus, hipertensi, kolesterol, dan tonsillitis. Selain itu juga dapat digunakan untuk mengurangi radang dan menurunkan panas, serta menghambat pertumbuhan sel kanker.²

Bagian dari kersen yang diekstrak adalah buah. Hal ini dikarenakan buah kersen memiliki senyawa aktif yang bersifat antioksidan. Kandungan buah kersen yang bersifat antioksidan antara lain fenol, flavonoid, antosianin, tannin, dan saponin.³

Asam urat merupakan senyawa kimia hasil akhir dari metabolisme *nucleic acid* atau metabolisme purin. Berdasarkan penelitian bahwa 90% dari asam urat merupakan hasil katabolisme purin yang dibantu oleh enzim guanase dan xantin oksidase. Asam urat akan dibawa ke ginjal bersama air seni. Ginjal akan mengatur kadar asam urat dalam darah agar selalu dalam keadaan normal. Namun, asam urat yang berlebihan tidak akan tertampung dan termetabolisme seluruhnya oleh tubuh maka akan terjadi peningkatan kadar asam urat dalam darah. Hiperurisemia yang lanjut dapat berkembang menjadi gout. Hiperurisemia dan gout

terus menjadi masalah penting di dalam dunia kesehatan. Masing-masing dapat diobati secara efektif pada tingkat dini, sehingga mencegah atau memperkecil kerusakan jaringan dan kehilangan fungsi.⁴

Hepar adalah organ terbesar yang terletak di sebelah kanan atas rongga abdomen menyatu dengan saluran bilier dan kandung empedu. Efek toksik obat-obatan sering terlihat dalam hepar, dikarenakan hepar berperan sentral dalam metabolisme semua obat dan bahan-bahan asing yang masuk tubuh. Hepar akan mengubah struktur obat yang lipofilik menjadi hidrofilik sehingga mudah dikeluarkan dari tubuh melalui urin atau empedu. Ekskresi melalui empedu memungkinkan terjadinya penumpukan xenobiotik di hepar sehingga menimbulkan efek hepatotoksik.⁵

Kersen merupakan tumbuhan tahunan yang sangat mudah didapat, namun masih kurang pemanfaatannya. Penelitian ini bertujuan untuk meneliti terkait hal tersebut, sehingga dapat dikembangkan pemanfaatannya.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan desain yang dipakai adalah *Pre Test* dan *Post Test Control Group Design* untuk variabel kadar asam urat mencit Balb/c dan *Post Test Only Control Group Design* untuk variabel gambaran histopatologi hepar mencit Balb/c yang hiperurisemia. Pemeliharaan dan perlakuan terhadap hewan coba dilakukan di Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Pembuatan preparat dan pemeriksaan histopatologi hepar hewan coba dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang. Pemeriksaan kadar asam urat hewan coba dilakukan di Laboratorium Sentral Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Penelitian dan pengumpulan data pada bulan Maret – Juni 2015.

Data yang diambil adalah data primer yaitu dari pembacaan histopatologi hepar dari kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol dan kadar asam urat mencit Balb/c. Penelitian ini menggunakan 6 kelompok, yaitu tiga kelompok eksperimental dan tiga kelompok kontrol dengan kriteria inklusi; Mencit Balb/c, Umur 8 minggu, Berat badan 20 – 25 gram, Sehat, Jantan, Tidak ada kecacatan anatomis dan kriteria eksklusi; Terdapat kecacatan anatomis selama penelitian, Mati selama adaptasi dan perlakuan.

Dilakukan pengelompokkan secara randomisasi, 30 ekor mencit Balb/c dibagi dalam 6 kelompok. Kelompok kontrol pertama yang diberi pakan standar selama sebulan. Kelompok kontrol kedua diberi pakan standart 7 hari dan diet tinggi purin (hati ayam 100gram untuk 5 ekor) selama 14 hari dan diperiksa kadar asam urat *pre test*, kemudian diberi pakan standar selama 10 hari dan diperiksa kadar asam urat *post test*. Kelompok kontrol ketiga yang diberi pakan standar selama 7 hari dan diperiksa kadar asam urat *pre test*, kemudian disonde ekstrak buah kersen dengan dosis 28 mg/20grBB/hari (*Muntingia calabura* L.) selama 21 hari dan diperiksa kadar asam urat *post test*. Kelompok perlakuan pertama, kedua, ketiga diberi pakan standar 7 hari dan diet tinggi purin (hati ayam 100 gram untuk 5 ekor) selama 7 hari kemudian diukur kadar asam urat pre test pada hari ke 21. Pada hari ke-15, kelompok perlakuan pertama disonde ekstrak buah kersen dengan dosis 14 mg/20grBB/hari, kelompok perlakuan kedua diberi ekstrak buah kersen dengan dosis 28 mg/20grBB/hari, dan kelompok perlakuan ketiga disonde ekstrak buah kersen dengan dosis 56 mg/20grBB/hari selama 14 hari. Kemudian diukur kadar asam urat post test nya.

Semua kelompok hewan coba dilakukan determinasi. Kemudian dilakukan pembedahan, pembuatan dan pemeriksaan preparat histopatologi hepar. Organ hepar dari mencit Balb/c diproses secara mikroteknik dan dilakukan pengecatan dengan HE. Masing-masing preparat dibaca pada lima lapangan pandang dilihat pada lima area yaitu keempat sudut dan bagian tengah preparat dengan perbesaran 100x dan 400x serta dianalisis menggunakan mikroskop cahaya untuk dinilai index histopatologinya.

Data yang diperoleh diolah dengan program SPSS for windows. Data *pre test* dan *post test* kadar asam urat dengan skala rasio dilakukan uji normalitas menggunakan Shapiro-Wilk. Apabila 2 kelompok menggunakan uji T berpasangan. Sedangkan >2 kelompok menggunakan uji Repeated ANOVA, karena didapatkan data normal dilanjutkan uji Mann Whitney untuk membedakan kadar asam urat Pre Test dan Post Test antar kelompok. Maka dilanjutkan analisis Post Hoc untuk uji Friedman adalah dengan uji Wilcoxon.

Data gambaran histopatologi hepar mencit uji normalitas menggunakan uji Shapiro-Wilk. Data yang normal dan varian data sama dilanjutkan dengan uji One Way Anova kemudian jika terdapat perbedaan bermakna dilanjutkan dengan analisa Post Hoc. Data yang tidak normal dan atau varian data tidak sama dilakukan uji Kruskal-Wallis.

HASIL

Data yang diperoleh dari pengamatan kadar asam urat *Pre Test* Mencit Balb/c adalah data numerik. Deskripsi data yang digunakan adalah *mean* dan *standar deviasi*.

Tabel 1. Data deskriptif pengamatan kadar asam urat *pre test* mencit Balb/c

Kelompok	Mean	Std.deviasi
K1	1,40	0,00
K2	2,00	0,00
K3	1,40	0,00
P1	3,42	1,62
P2	2,60	0,47
P3	2,28	0,30

Data yang diperoleh dari pengamatan kadar asam urat *Post Test* Mencit Balb/c adalah data numerik. Deskripsi data yang digunakan adalah *mean* dan *standar deviasi*.

Tabel 2. Data deskriptif pengamatan kadar asam urat *post test* mencit Balb/c

Kelompok	Mean	Std.deviasi
K1	1,70	0,67
K2	2,00	0,00
K3	1,40	0,00
P1	1,40	0,00
P2	1,62	0,49
P3	1,40	0,00

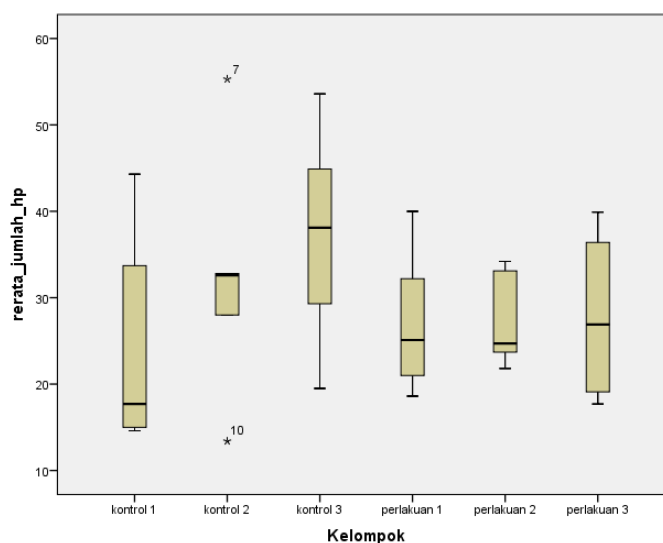
Rerata kadar asam urat pre test dan post test dilakukan uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk* dan didapatkan distribusi normal karena nilai $p < 0,05$. kemudian melakukan uji *Mann Whitney* dan didapatkan data normal dengan nilai $p = 0,000$ yang menunjukan terdapat perbedaan kadar asam urat yang bermakna pada dua kelompok. Kemudian dilakukan uji *Mann Whitney* untuk membedakan kadar asam urat *Pre Test* dan *Post Test* antar kelompok. Maka dilanjutkan analisis *Post Hoc* untuk uji *Friedman* adalah dengan uji *Wilcoxon*. Dengan uji *Wilcoxon* didapatkan nilai $p = 0,004$ untuk perbandingan semua kelompok yang menunjukan kadar asam urat sebelum terapi berbeda dengan kadar asam urat setelah terapi.

Jumlah populasi data yang memenuhi syarat kriteria inklusi selama penelitian 30 hari adalah $N = 30$ yang terbagi dalam 6 kelompok yaitu 3 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan. Data yang diperoleh secara analisis deskripsi disajikan dalam bentuk tabel.

Tabel 3. Hasil analisis deskriptif jumlah degenerasi sel hepar

Kelompok	Degenerasi	
	Mean	Standar deviasi
K1	250,60	133,193
K2	324,20	150,413
K3	370,80	132,730
P1	273,80	87,391
P2	275,00	57,232
P3	280,00	99,835

Berdasarkan tabel di atas menunjukkan hasil rerata jumlah kerusakan sel hepar yang menutup paling banyak pada kelompok kontrol adalah kelompok K3 dengan nilai mean 370,80 sedangkan yang paling sedikit adalah kelompok K1 dengan nilai mean 250,60. Jumlah sel hepar yang menutup paling banyak pada kelompok perlakuan adalah kelompok P3 dengan nilai mean 280,00 sedangkan yang paling sedikit pada kelompok P1 dengan nilai mean 273,80.



Gambar 1. Diagram *box plot* jumlah degenerasi sel hepar

Data gambaran histopatologi hepar mencit Balb/c dengan skala rasio dilakukan uji normalitas menggunakan uji *Shapiro-Wilk* dan kemudian melakukan uji varians menggunakan *Test homogeneity of variances*, maka dilanjutkan menilai hasil uji *One Way Anova*.

Karena hasil uji statistik *Shapiro Wilk* didapatkan distribusi data normal ($p > 0,05$) sehingga dilanjutkan uji varians *Test homogeneity of variance*. Hasil uji *Test homogeneity of variance* didapatkan $p = 0,629$ yang menunjukkan varians data adalah sama. Karena varians data sama, maka uji *One Way Anova* pada tabel berikutnya adalah valid. Pada uji *One Way Anova*, didapatkan nilai $p = 0,605$ yang menunjukkan tidak ada perbedaan gambaran histopatologi hepar secara bermakna antara satu kelompok dengan kelompok yang lain. Maka dari itu, analisis data dengan uji *Post Hoc* tidak perlu dilakukan.

PEMBAHASAN

Berdasarkan penelitian ini, ekstrak buah kersen mampu menurunkan kadar asam urat, namun tidak mempengaruhi gambaran histopatologi hepar mencit Balb/c. Perubahan gambaran histopatologi hepar antara kelompok yang diberi ekstrak buah kersen setelah diberi diet tinggi purin dibandingkan dengan kelompok yang hanya diberi pakan biasa, kelompok yang hanya diberi diet tinggi purin, dan kelompok yang hanya diberi ekstrak buah kersen dapat dilihat dengan penambahan jumlah degenerasi sel-sel hepar di area antara Trias Porta dan Vena Sentralis.

Asam urat merupakan produk akhir metabolisme purin yang berasal dari dalam maupun luar tubuh. Asam urat yang berasal dari luar tubuh dapat diperoleh dari diet tinggi purin terutama jeroan seperti hati ayam.⁶ Tubuh menyediakan 85% senyawa purin untuk kebutuhan setiap hari, hal ini berarti kebutuhan purin dari makanan hanya sekitar 15%.⁷ Diet yang mengandung purin tinggi akan mengaktifasi enzim xanthin oksidase 20 kali lipat dari keadaan normal. Hal ini akan menyebabkan peningkatan radikal bebas dalam tubuh seperti O^2 dan OH^- (radikal hidroksil) diubah menjadi asam urat. Kadar asam urat yang tinggi seperti pada penderita hiperurisemia dapat menyebabkan kerusakan pada membran sel seperti hepar dan ginjal akibat reaksi berantai peroksida lipid.⁸

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Meiliza ER pada tahun 2013, pemberian jus kersen berpengaruh terhadap kadar asam urat darah mencit, tetapi belum setara dengan Allopurinol untuk menurunkan kadar asam urat darah. Xanthin oksidase merupakan enzim flavoprotein yang mengandung molybdenum besi, mengoksidasi hypoxanthine yang selanjutnya menjadi asam urat.⁹ Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Prayekti L dan Febrianti N pada tahun 2013 mengenai pengaruh Jus Buah Kersen (*Muntingia calabura* L.) terhadap gambaran histopatologi hepar mencit yang diinduksi MSG menunjukkan bahwa efek merusak sel hepar oleh MSG dapat diminimalisir oleh jus buah kersen. Hal ini terjadi akibat adanya efek antioksidatif dari antioksidan yang dikandung kersen mengurangi peroksida lipid yang ditimbulkan oleh radikal bebas MSG, sehingga fungsi membran sel tetap terjaga.¹⁰

Pada penelitian ini didapatkan kadar asam urat sebelum terapi berbeda dengan kadar asam urat setelah terapi. Rerata kadar asam urat pre test dan post test dilakukan uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk* dan didapatkan dua kelompok tidak normal karena nilai $p < 0,05$. Kemudian melakukan uji *Friedman* dan didapatkan data yang bermakna dengan nilai $p = 0,000$ yang menunjukkan paling tidak terdapat perbedaan kadar asam urat yang bermakna pada dua pengukuran. Maka dilanjutkan dengan analisis *Post Hoc* untuk uji *Friedman* yaitu uji *Wilcoxon*. Dengan uji *Wilcoxon* didapatkan nilai $p = 0,004$ untuk perbandingan semua kelompok yang menunjukkan kadar asam urat sebelum terapi berbeda dengan kadar asam urat setelah terapi.

Berdasarkan penelitian ini, rerata jumlah kerusakan sel hepar pada masing-masing kelompok antara lain kelompok kontrol 1 (250,6), kontrol 2 (324,2), kontrol 3 (370,8), perlakuan 1 (273,8), perlakuan 2 (275,0), dan perlakuan 3 (280,0). Hasil tersebut menunjukkan bahwa mencit Balb/c yang diberikan diet tinggi purin semakin banyak jumlah kerusakan sel hepar. Kerusakan hepar mungkin terjadi akibat reaksi berantai peroksida lipid yang dihasilkan purin sehingga menyebabkan kerusakan pada membran sel hepar. Kerusakan ini menyebabkan oksidasi terganggu sehingga terjadi penimbunan air di dalam sel.¹¹

Kelompok kontrol juga menunjukkan adanya gambaran kerusakan sel hepar. Hal ini terjadi karena adanya proses apoptosis yang secara fisiologis dialami oleh semua sel normal. Setiap sel dalam tubuh selalu mengalami penuaan yang diakhiri kematian sel dan digantikan oleh sel-sel baru melalui proses regenerasi.¹²

Hasil uji statistic *Shapiro-Wilk* didapatkan distribusi data normal ($p > 0,05$) sehingga dilanjutkan uji varians *Test Homogeneity of Variance*. Hasil uji *Test Homogeneity of Variance* didapatkan $p = 0,629$ yang menunjukkan varians data adalah sama. Karena varians data sama, maka uji *One Way ANOVA* pada tabel berikutnya adalah valid. Pada uji *One Way ANOVA*, didapatkan nilai $p = 0,605$ yang berarti tidak terdapat perbedaan gambaran histopatologi hepar secara bermakna antara satu kelompok dengan kelompok yang lain. Maka dari itu, analisis data dengan uji *Post Hoc* tidak perlu dilakukan, Hasil uji *One Way ANOVA* bermakna gambaran histopatologi hepar secara bermakna antara satu kelompok dengan kelompok yang lain.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

1. Ekstrak buah kersen (*Muntingia calabura L.*) tidak berpengaruh terhadap gambaran histopatologi hepar.
2. Ekstrak buah kersen (*Muntingia calabura L.*) berpengaruh terhadap penurunan kadar asam urat darah mencit.

Saran

1. Perlu diadakan penelitian lebih lanjut hewan coba dengan masa perlakuan lebih lama sehingga menimbulkan perubahan yang lebih besar.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan memperhatikan dosis untuk mendapatkan hasil yang lebih baik.
3. Pada penelitian berikutnya diharapkan dapat melakukan teknik pengambilan dan pengolahan jaringan yang lebih baik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Allah SWT karena atas rahmatNya penulis dapat menyelesaikan penelitian ini. Penulis juga berterima kasih kepada dr. Ratna Damma Purnawati, M.Kes selaku pembimbing penelitian, dr. Noor Wijayahadi, M.Kes dan Ibu Indah Saraswati, MS., Apt, dr. Ika Prawira M, Sp.PA yang ikut membimbing penulis baik selama penelitian, para staff laboratorium yang bersedia membantu dalam penelitian ini, serta pada keluarga dan teman – teman yang telah memberikan doa dan motivasi sehingga penelitian ini dapat penulis selesaikan dengan lancar.

DAFTAR PUSTAKA

1. S, Thomas AN. Tanaman Obat Tradisional. Volume 2. Yogyakarta: Kanisius; 1992.
2. Nuraini, DN. Aneka Daun Berkhasiat untuk Obat. Yogyakarta: Gava Media; 2014. p. 100-101.
3. Preethi K, Sasikumar JM, Chandramohan. Phytochemical Studies on *Muntingia calabura* L. International Journal of Biotechnology & Biochemistry 2011 Juni;7(3):311
4. Firdaus GI. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Meniran (*Phyllanthus niruri*) terhadap Hepar Mencit BALB/C [Karya Tulis Ilmiah S1]. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; 2010.
5. Suhendi A, Nurcahyanti, Muhtadi, Sutrina EM. Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Air Jinten Hitam (*Coleus ambonicus* Lour) pada Mencit Jantan Galur Balb-c dan standarisasinya. Surakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta; 2011
6. Lina N, Setiyono A. Analisis Kebiasaan Makan yang Menyebabkan Peningkatan Kadar Asam Urat. Jurnal Kesehatan Komunitas Indonesia 2014 Nov 2. 10 (2). 1004-1005
7. Febrina M, Arifin H, Almahdy. Pengaruh Pemberian Alopurinol dan Probenesid terhadap Kadar Asam Urat Mencit Diabetes. Padang: Program Pascasarjana Universitas Andalas; 2011.
8. Pribadi FW, Ernawati DA. Efek Catechin terhadap Kadar Asam Urat, C-Reactive Protein (CRP) dan Malondialdehid Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Hiperurisemia. Mandala of Health 2010 Jan. 4(1). 40.
9. Meiliza ER. Pengaruh Jus Buah Kersen (*Muntingia calabura* L.) terhadap Kadar Asam Urat Darah Mencit (*Mus musculus*). Surakarta: Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan Universitas Muhammadiyah Surakarta; 2013.
10. Prayekti L, Febrianti N. Pengaruh Jus Buah Kersen (*Muntingia calabura* L.) terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Mencit (*Musmusculus*) yang Diinduksi MSG Sebagai Sumber Belajar Biologi Tingkat SMA Kelas XI. Yogyakarta: Universitas Ahmad Dahlan; 2014.
11. Nurzali E. Pengaruh Pemberian Borajs Dosis Bertingkat terhadap Perubahan Makroskopis dan Mikroskopis Hepar Tikus Wistar Selama 4 Minggu dan 2 Minggu Tanpa Boraks. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; 2013.
12. Mustofa S. Pengaruh Pemberian Ekstrak Tempe terhadap Fungsi Hati dan Kerusakan Sel Hati Tikus Putih yang Diinduksi Parasetamol. Lampung: Fakultas Kedokteran Universitas Lampung; 2013.