

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK TANAMAN KROKOT (*Portulaca oleracea*) TERHADAP HISTOPATOLOGI HEPAR TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI PARASETAMOL

Naufal dzaki Setyagisna

Departemen Kimia Farma kota Surabaya Provinsi Jawa Timur
Indonesia

Korespondensi Naufal Dzaki Setyagisna , Fakultas kedokteran Universitas

Hang Tuah Surabaya, Jl.Gadung No 1 Surabaya 60244, email :
drnaufalds@gmail.com Email drnaufalds@gmail.com Telp/ HP
087855216269

Naskah Masuk 20 Maret 2024, Revisi 10 April 2024, Layak Terbit 31 Mei 2024

Abstrak

Parasetamol adalah obat analgesik dan antipiretik, bila digunakan dalam dosis berlebihan atau dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan efek toksik pada hepar dan dapat menyebabkan kematian sel atau nekrosis sel hepar. Ekstrak tanaman krokot (*Portulaca oleracea*) memiliki senyawa flavonoid yang merupakan antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak tanaman krokot (*Portulaca oleracea*) terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol. Penelitian ini merupakan eksperimental laboratoris dengan *Post Test Only Control Group Design*. Terdapat 3 kelompok hewan coba: kelompok kontrol negatif (K-) tanpa perlakuan, kontrol positif (K+) yang diberi parasetamol dosis 1000 mg/kgBB, dan kelompok perlakuan (P) yang diberi ekstrak tanaman krokot (*Portulaca oleracea*) dosis 400 mg/kgBB dan 45 menit kemudian diberi parasetamol dosis 1000 mg/kgBB. Penelitian dilakukan selama 14 hari dan pada hari ke 15 hewan coba dikorbankan dan dilakukan pemeriksaan histopatologi kerusakan tubuli korteks ginjal. Analisa data menggunakan Kruskal-Wallis dan uji Mann-Whitney U. Uji Mann-Whitney U menunjukkan perbedaan signifikan antara K(-) dengan K(+), dan K(+) dengan kelompok perlakuan ($p=0,000$) serta juga ada perbedaan yang signifikan antara kelompok K(-) dengan kelompok perlakuan. Pemberian ekstrak tanaman krokot (*Portulaca oleracea*) berpengaruh menurunkan skala kerusakan sel hepar pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol

Kata kunci : tanaman krokot (*Portulaca oleracea*), Parasetamol, Gambaran Histopatologi Hepar

Abstract

Paracetamol is an antipyretic analgesic drug, when used in excessive doses or for prolonged periods can cause toxic effects on the liver and may cause cell death or hepatic cell necrosis. Bitter Bean Extract (*Parkia speciosa*) has a flavonoid compound which is an antioxidant. This research was aimed to know effects of purslane extract (*Portulaca oleracea*) on liver histopathology overview in Wistar strain male white rat (*Rattus norvegicus*) induced with paracetamol. This research was a laboratory experiment with *Post Test Only Control Group design*. There were 3 groups: untreated

negative control group (K-), positive control (K+) given 1000 mg/kgBB dosage of paracetamol, and treatment group 1 (P) given 400 mg/kgBB dosage of purslane extract (*Portulaca oleracea*) with and 45 minutes later given 1000 mg/kgBB dosage of paracetamol. This study was held for 14 days and on the 15th day rats were sacrificed. Then histopathology examination on cortical kidney tubules damage was implemented. The data was analyzed by using Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U test. Mann-Whitney U test showed a significant difference between K(-) and K(+), K(+) and treatment group ($p=0.000$), and there was significant distinction between K(-) group and treatment group. Purslane Extract has affect in reducing liver cell damage which is marked by the necrosis of the hepatic cells in the animals which was given the paracetamol.

Keyword: Purslane (*Portulaca oleracea*), Paracetamol, Histopathology Liver

PENDAHULUAN

Saat ini banyak sekali masyarakat yang mengkonsumsi obat secara bebas tanpa menggunakan resep dokter, khususnya obat antiinflamasi atau radang. Pemberian obat-obat sintesis untuk mengatasi antiinflamasi pada umumnya mempunyai efek samping yang terutama terjadi pada hepar, lambung, usus, dan ginjal. Adanya berbagai macam efek samping yang dapat ditimbulkan oleh obat-obat sintesis mendorong masyarakat untuk mencari alternatif pengobatan menggunakan bahan alam. Obat bahan alam memiliki banyak keuntungan diantaranya lebih murah, lebih mudah diperoleh dan memiliki efek samping yang lebih rendah. Salah satu tanaman yang sudah dikenal sebagai obat radang atau inflamasi adalah tanaman krokot.

Tanaman krokot (*Portulaca oleracea*) telah digunakan sebagai obat rakyat di negara yang berbeda untuk mengobati penyakit. Tanaman ini digunakan sebagai obat kudis, keluhan hati, disuria, penyakit paru, dan sebagai tonik (Hussein, 1985; Mossa et al., 1987; Rizk, 1986; Samuelsson et al., 1993). Tanaman krokot (*Portulaca oleracea*) ini mengandung alkaloid, saponin,

tannin, glikosida, steroid dan flavonoid (Dhole et al, 2011) sekitar 4 mg per 100 gr berat tanaman (Isnaini, 2009). Flavonoid berfungsi sebagai antiinflamasi. Flavonoid merupakan senyawa yang memiliki aktivitas farmakologi sebagai antiinflamasi, mekanisme flavonoid sebagai antiinflamasi dapat melalui beberapa jalur yaitu dengan penghambatan aktivitas enzim siklooksigenase (COX) dan lipooksigenase, penghambatan akumulasi leukosit, penghambatan degranulasi neutrofil, penghambatan pelepasan histamin (Nijveltd dkk., 2001:418, 422). Dengan adanya kandungan flavonoid pada tanaman krokot mungkin dapat mengurangi nekrosis pada hepar.

Parasetamol merupakan derivat aminofenol yang mempunyai aktivitas analgetik dan antipiretik. Parasetamol berefek menghambat sintesa prostaglandin di otak sehingga dapat menghilangkan atau mengurangi nyeri ringan sampai sedang. Efek antipiretik ditimbulkan oleh gugus amino benzen yang menurunkan panas saat demam (Wilmana, 1995 ; Mutschler, 1991 ; Scunach, Mayer & Haak, 1990).

Parasetamol dosis 140 mg/kg pada anak-anak dan 6 gram pada orang dewasa berpotensi hepatotoksik. Dosis 4g pada anak-anak dan 15g pada dewasa dapat menyebabkan

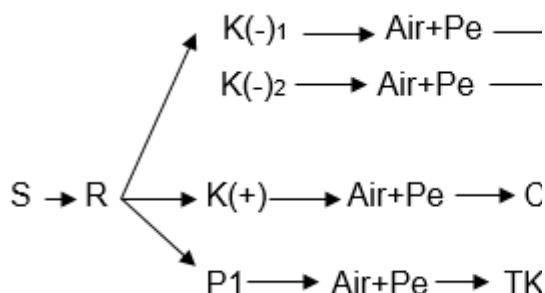
hepatotoksitas berat sehingga terjadi nekrosis sentrolobuler hati. Dosis lebih dari 20g bersifat fatal. Pada alkoholisme, penderita yang mengkonsumsi obat-obat yang menginduksi enzim hati, kerusakan hati lebih berat, hepatotoksik meningkat karena produksi metabolit meningkat.

Ketika pemakaian parasetamol melebihi batas terapi, jalur glukoronidasi dan sulfatasi menjadi jenuh dan jalur oksidasi sitokrom P-450 menjadi meningkat. Akibatnya NAPQI (*N-asetil-p-benzoquinonimin*) yang merupakan metabolit toksik mengalami resonansi dan menimbulkan muatan positif yang dapat bereaksi dengan hati sehingga terjadi kematian sel atau nekrosis sel hepar (Risha, 2011).

Berdasarkan penjabaran di atas, maka penelitian ini ditujukan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak tanaman krokot (*Portulaca oleracea*) terhadap gambaran histopatologi hepar pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol.

METODE

Desain penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni laboratoris yang dikerjakan di laboratorium, sedangkan rancangan penelitian ini termasuk jenis penelitian post-test only control group design karena yang diuji adalah pengaruh ekstrak tanaman krokot (*Portulaca oleracea*) yang diharapkan dapat mencegah kerusakan hepar karena dosis berlebihan dari parasetamol. Secara skematis rancangan penelitian ini dapat digambarkan sebagai berikut:



Keterangan:

S : Sampel

R : Randomisasi

Pe : Pellet

TK : Ekstrak tanaman krokot

CMC-Na 1% : Na-Carboxyl Methyl Cellulose 1%

Pm : Parasetamol

K(-)1 : Setengah dari total jumlah kelompok kontrol negatif (5 tikus) diberi air dan pakan standart/pellet selama masa adaptasi, lalu diberi CMC-Na 1% menggunakan sonde lambung selama 14 hari.

K(-)2 : Setengah dari total jumlah kelompok kontrol negatif diberi air dan pakan standart/pellet selama masa adaptasi, lalu diberi ekstrak tanaman krokot dosis 400

mg/kgBB dengan menggunakan sonde intragastrik selama 14 hari.

K(+) : Kelompok kontrol positif diberikan air dan pakan standart/pellet selama masa adaptasi, lalu diberi 1 ml parasetamol (dalam CMC-Na 1%) dengan menggunakan sonde intragastrik selama 14 hari.

P1 : Kelompok perlakuan pertama diberikan air dan pakan standart/pellet selama masa adaptasi, lalu diberi ekstrak tanaman krokot dosis 400 mg/kgBB dan 45 menit kemudian diberi 1 ml parasetamol (dalam CMC-Na 1%) menggunakan sonde intragastrik selama 14 hari.

O(-)1 : Gambaran histopatologi sel hepar kelompok kontrol negatif yang diberi CMC-Na 1%.

O(-)2 : Gambaran histopatologi sel hepar kelompok kontrol negatif yang diberi ekstrak tanaman krokot.

O(+) : Gambaran histopatologi sel hepar kelompok kontrol positif.

O1 : Gambaran histopatologi sel hepar kelompok P1.

HASIL

Setelah dilakukan proses terminasi pada tikus, dilakukan pemeriksaan pada gambaran preparat histopatologi terhadap nekrosis hepar dari 24 sampel tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*). Sampel hewan coba dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu kontrol negatif, kelompok kontrol

positif, dan kelompok perlakuan 1.

Penilaian derajat (skoring) nekrosis hepar dari ke-3 kelompok hewan coba dapat dilihat pada tabel 5.1

Tabel 5.1 Penilaian derajat (skoring) kerusakan nekrosis hepar pada gambaran histopatologi dari ke-3 kelompok hewan coba

No	K(-)	K(+)	P1
1	0	1	1
2	0	2	1
3	1	2	1
4	0	2	1
5	0	2	1
6	0	1	1
7	0	2	1
8	0	2	1
Rata-rata	0,125	1.75	1
Standard Deviasi	0,35355	0,46290	0

Keterangan:

K(-) : kelompok kontrol negatif

K(+) : kelompok kontrol positif

P : kelompok perlakuan

Berdasarkan analisis data rerata kerusakan hepar dinilai dari nekrosis hepar melalui gambaran histopatologi kelompok kontrol negatif adalah 0,125; kelompok kontrol positif adalah 1.75; dan kelompok perlakuan 1. Dari data tersebut dapat dilihat bahwa terjadi peningkatan rerata nekrosis hepar melalui gambaran histopatologi kelompok kontrol positif bila dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Penurunan rerata nekrosis hepar melalui gambaran histopatologi juga terjadi pada kelompok perlakuan bila dibandingkan dengan kelompok

kontrol positif.

PEMBAHASAN

Berdasarkan data hasil penelitian, rerata derajat kerusakan sel hepar tertinggi yaitu pada kelompok kontrol positif (K+) sebesar 1.75, sedangkan pada kelompok perlakuan (P1) nilai rerata derajat kerusakan sel hepar adalah 1, dan rerata derajat kerusakan hati terendah yaitu kelompok kontrol negatif (K-) dengan rerata 0,125. Sehingga berdasarkan hasil rerata derajat kerusakan sel hepar, menunjukkan ada penurunan derajat pada kelompok perlakuan (P1) yang diberi ekstrak tanaman krokot dan parasetamol dibandingkan dengan kelompok (K+) yang diberi parasetamol tapi tanpa diberi ekstrak tanaman krokot.

Uji *Post Hoc* dengan menggunakan *Mann-Whitney* didapatkan adanya pasangan yang memiliki pengaruh yaitu kontrol negatif terhadap perlakuan 1, kontrol positif terhadap perlakuan 1, dan kontrol negatif terhadap kontrol positif, hal ini bisa dilihat dari nilai signifikansi $p < \alpha$ (0,05).

Berdasarkan hasil analisis data, terdapat perbedaan yang bermakna ($p = 0.000$) antara rerata derajat gambaran kerusakan sel hepar kelompok hewan coba yang diberi parasetamol saja (K+) dengan kelompok hewan coba yang diberi ekstrak tanaman krokot (K-). Terdapat perbedaan yang bermakna ($p = 0,003$) antara rerata derajat gambaran kerusakan sel hepar kelompok hewan coba yang diberi

parasetamol saja (K+) dengan kelompok hewan coba yang diberi parasetamol dan ekstrak tanaman krokot (P1). Terdapat perbedaan yang bermakna ($p = 0,001$) antara rerata derajat gambaran kerusakan sel hepar kelompok hewan coba yang diberi ekstrak tanaman krokot (K+) dengan kelompok hewan coba yang diberi parasetamol dan ekstrak tanaman krokot (P1). Kesimpulan hasil penelitian adalah parasetamol dapat meningkatkan derajat kerusakan gambaran histopatologi sel hepar secara bermakna dan ekstrak tanaman krokot dapat menurunkan derajat kerusakan gambaran histopatologi sel hepar secara bermakna yang diberikan sebelum pemberian parasetamol.

Parasetamol atau yang lebih dikenal dengan nama asetaminofen (*N-acetyl-p-aminophenol* (APAP)) adalah metabolit aktif dari fenasetin yang memiliki efek analgetik-antipiretik dan tersedia sebagai obat bebas (Wilmana dan Gunawan, 2007; Furst dan Munster, 2002). Efek antipiretik dari parasetamol ditimbulkan oleh gugus aminobenzen (Katzung, 2007). Efek analgesik-antipiretik parasetamol diperantarai oleh penghambatan sintesis prostaglandin dalam susunan saraf pusat. Obat ini mempunyai efek antiinflamasi yang lemah sehingga tidak diberikan pada pasien yang mengalami inflamasi kronis (Goodman et al., 2008; Hoffman et al., 2007).

Hepatotoksisitas dapat terjadi bila mengonsumsi parasetamol dosis tunggal 10-15 g (150 sampai 250 mg/kg BB), sedang penggunaan pada dosis 20-25 g atau lebih dapat menyebabkan kematian (Goodman et

al., 2008; Wilmana dan Gunawan, 2007). Keracunan parasetamol awalnya ditandai dengan gangguan gastrointestinal ringan (mual dan muntah) yang muncul selama 12-24 jam pertama keracunan akut parasetamol, tetapi banyak pula pasien yang tidak mengalami gejala apapun selama periode waktu ini. Kenaikan enzim-enzim hepar dan bilirubin terjadi pada 1-3 hari setelah mengonsumsi parasetamol. Selama 3-5 hari berikutnya, mulai tampak tanda dan gejala kerusakan hepar yang dapat disertai dengan nyeri subkostal kanan, hepatomegali, penyakit kuning (*jaundice*), ensefalopati, dan koagulopati. Pada hasil pemeriksaan biopsi hepar menunjukkan adanya nekrosis sentrolobularis. Pasien yang telah mengalami kerusakan hepar dapat berkembang menjadi koma hepatik atau sindrom hepatorenal dan bahkan berakhir pada kematian (DiPiro et al., 2008; Hoffman et al., 2007).

Nekrosis hati akibat peroksidase lipid maupun radikal bebas dapat bersifat fokal, sentral, pertengahan, perifer, atau masif. Kematian sel terjadi bersamaan dengan pecahnya membran plasma. Perubahan morfologis awal dapat berupa edema sitoplasma, dilatasi retikulum endoplasma, dan disagregasi polisom. Terjadi akumulasi trigliserid sebagai butiran lemak dalam sel dan terjadi pembengkakan mitokondria progresif dengan kerusakan krista. Stadium selanjutnya, sel dapat mengalami degenerasi hidropik, fragmentasi sel, dan inti sel piknotik

(kariopiknosis). Inti sel dapat hancur dan membentuk fragmen-fragmen materi kromatin yang tersebar di dalam sel. Proses ini disebut karioreksis. Akhirnya, kromatin basofil menjadi pucat (kariolisis) dan terjadi penghancuran serta pelarutan inti sel sehingga inti sel sama sekali menghilang, membran plasma pecah, dan terjadilah nekrosis sel (Wilson, 2006).

Salah satu tanaman yang berpotensi mengandung senyawa antioksidan adalah tanaman krokot. Dalam tanaman krokot mengandung zat aktif yang berupa saponin, steroid/triterpenoid, karoten, vitamin C, B, B2, B1, Ca, Mg, asam organik, glikosida, glikoretin (Anonim, 1995). Krokot juga menandung asam lemak Omega-3 (Anonim, 2002) serta asam oksalat bebas, alkaloid, kumarin, flavanoid, glikosida jantung, dan glikosida antrakinon (Anonim, 2004). Berbagai kandungan yang terdapat dalam tanaman tanaman krokot yang diperkirakan sebagai antiinflamasi adalah flavonoid. Flavonoid diketahui memiliki sifat antioksidan, sifat antioksidan tersebut yang mungkin berperan sebagai hepatoprotektor dan berkaitan dengan peningkatan kadar glutathione hati (Nayak *et al.*, 2011). Dan dalam penelitian Ni Wayan Oktarini A.C. Dewi (Cakra Kimia, 2004) menyebutkan bahwa flavonoid yang termasuk dalam polifenol dapat berfungsi sebagai antioksidan karena ada gugus hidroksil yang terikat pada strukturnya.

Berdasarkan pembahasan di atas maka dapat disimpulkan bahwa parasetamol dapat meningkatkan derajat kerusakan gambaran

histopatologi sel hepar secara bermakna dan ekstrak tanaman krokot dapat menurunkan derajat kerusakan gambaran histopatologi sel hepar secara bermakna yang diberikan sebelum pemberian parasetamol.

KESIMPULAN

Berdasarkan analisis data dan interpretasi hasil penelitian dengan judul pengaruh pemberian ekstrak tanaman krokot (*portulaca oleracea*) terhadap gambaran histopatologi hepar pada tikus putih (*rattus norvegicus*) jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol, maka dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak tanaman krokot dengan dosis 400 mg/kgBB berpengaruh baik terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi parasetamol.

SARAN

Saran penelitian dengan judul pengaruh pemberian ekstrak tanaman krokot (*portulaca oleracea*) terhadap gambaran histopatologi hepar pada tikus putih (*rattus norvegicus*) jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol adalah :

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai kandungan zat bioaktif dalam tanaman krokot yang bersifat hepatoprotektor
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang mekanisme kerja zat bioaktif dalam tanaman krokot yang bersifat hepatoprotektor.

UCAPAN TERIMA KASIH

1. Dr. Ir. Sudirman, S.IP., S.E, M.AP selaku Rektor Universitas Hang Tuah Surabaya
2. Sakti Hoetama, dr., Sp.U selaku Dekan Program Pendidikan Dokter Universitas Hang Tuah Surabaya
3. Dian Ardiana, dr., Sp.KK, FINS DV selaku Wakil Dekan I Program Pendidikan Dokter Universitas Hang Tuah Surabaya
4. Suwarno, dr., Sp.PD, FINASIM selaku Wakil Dekan II Program Pendidikan Dokter Universitas Hang Tuah Surabaya
5. Prajogo Wibowo, dr., M.Kes selaku Wakil Dekan III Program Pendidikan Dokter Universitas Hang Tuah Surabaya
6. Eva Pravitasari Nefertiti, dr., Sp.PA yang senantiasa meluangkan waktunya untuk membimbing saya dengan sabar dan selalu memberikan masukan kepada saya dalam penyusunan skripsi ini
7. Erina Yatmasari, dr., M.Kes. selaku dosen pembimbing saya yang senantiasa meluangkan waktunya untuk membimbing saya dengan sabar dan selalu memberikan masukan kepada saya dalam penyusunan skripsi ini
8. Troef Soemarno, dr., MS., Sp.PA (K) yang senantiasa memberikan saran, masukan, motivasi, dan kesabarannya dalam membimbing penulis untuk menyelesaikan skripsi ini tepat pada waktunya
9. Sadya Wendra, dr., Sp.KJ yang senantiasa memberikan saran, masukan, motivasi, dan kesabarannya dalam membimbing penulis untuk menyelesaikan skripsi ini tepat pada waktunya
10. Nabil bahasuan, dr., S.pf selaku dosen wali saya yang dengan sabar membimbing saya dalam melaksanakan tugas dan kewajiban saya di Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah Surabaya
11. Tri Ari Atmojo selaku laboran di Laboratorium Farmasi Universitas Widya Mandala Surabaya, Supardi S.Sos selaku penanggung jawab pemeliharaan hewan coba di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya, dan Lisa Soegianto, M.Sc., Apt selaku Wakil Dekan 2 di Fakultas Farmasi Universitas Widya Mandala Surabaya yang telah banyak membantu saya demi kelancaran skripsi saya
12. Sumber semangat hidup saya, Ayah tercinta saya, Sugiyono. SE dan Ibu tercinta saya, Siti Nahariyah Isnaini, yang terus memberi dukungan dalam segala bentuk agar skripsi dan kuliah saya terselesaikan tepat waktu
13. Saudara - saudara sekandung saya yang selalu memberi semangat untuk mengerjakan skripsi
14. Kelompok skripsi saya yang telah membantu kelancaran pengerjaan skripsi ini dan teman sidang saya Yessica Maria, Irawati Timur, Wulan Medhika Anggraeni, Yosua Aristarkhus

yang selalu berasama dalam menyusun skripsi ini .

15. Teman tutor 10 yang bernama Jessica, Monica, Dinda, Yessica, Firandicha, Shiela, Nisa, Andhika, Edgar, Amrina, dan Syarifah yang selalu memberi semangat untuk cepat sidang.
16. Teman dekat saya Indra Hartawan, Angga Januarta, Bagus Arizona, Nuruddin, Puri Kahitna, Evan eska, Pradimtyo, Gregorius bima, Fikri Hakim, Riski yang selalu semangat memberi dukungan.
17. Teman saya Indra Kurniari Anggi yang selalu memberi semangat untuk menyelesaikan skripsi
18. Teman saya Evan eska yang selalu membantu untuk menyelesaikan skripsi
19. Seluruh pihak yang terlibat dalam penyusunan skripsi ini Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua, khususnya bagi rekan-rekan mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah Surabaya. Akhir kata, terima kasih, semoga Allah SWT senantiasa memberikan kasih sayang-Nya kepada penulis dan kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam penyusunan skripsi ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Almatsier, S., 2001. *Prinsip Dasar Ilmu Gizi*. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama.
- Amir, N., 2014. *Keamanan Pangan Produk Jambal Roti Ikan Manyung (Arius thalassinus Ruppel) yang terpapar Sipermetrin*, Skripsi: Universitas Brawijaya.
- Analysis and Antimicrobial Activity of Some Weeds Collected from Marathwada

Region, Journal of Research in Biology, Vol.1 : 19-23.

- Anonim, 1995
- Anonim, 2002
- Anonim, 2004
- Avdagic, N. et al., 2008. Spirulina Platensis protects against renal injury in rats with gentamicin-induced acute tubular necrosis. *Bosnian journal of basic Medical Sciences*, 8(4), pp.331–336.
- Cakra Kimia, 2004
- Chan, K. et al., 2000. The analgesic and anti-inflammatory effects of *Portulaca oleracea* L. subsp. sativa (Haw.) Celak. *Journal of Ethnopharmacology*, 73(3), pp.445–451.
- Cotran R. S., Rennke H., Kumar V. 2007. Ginjal dan Sistem Penyalurnya Dalam: Kumar V., Cotran R. S., Robbins S. L. (eds). *Buku Ajar Patologi Robbins Volume 2*. Edisi VII. Jakarta: EGC, pp: 572, 594-7.
- Dhole, JA., Dhole, NA., Lone, KD., and Bodke., 2011, Preliminary Phytochemical
- Ganong, W., 2012. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. 22 ed. Jakarta: EGC.
- Goodman, L. S., & Gilman, A. (2008). *Manual of Pharmacology and Therapeutics*. USA: Mc Graw Hill.
- Harper, 2009
- Heyne, K., 1987. Bombacaceae. In: *Tumbuhan Berguna Indonesia Jilid III*. Jakarta: Badan Litbang Kehutanan , pp. 1340-1344.
- <http://www.tanobat.com/wp-content/uploads/tanaman-krokot.jpg> (diakses tanggal 21 juni 2017)
- <http://bonemusclemnemonicsmig.blogspot.co.id/2015/04/liver-anatomy-mnemonics.html> (diakses tanggal 21 juni 2017)
- <http://bonemusclemnemonicsmig.blogspot.co.id/2015/04/liver-anatomy-mnemonics.html> (diakses 29 juni 2017)
- <http://gardenofeagan.blogspot.co.id/2016/01/angelas-liver.html> (diakses 29 juni 2017)
- [https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/GastrointestinalTract - Liver Histology](https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/GastrointestinalTract-LiverHistology) (diakses 1 agustus 2017)
- <https://id.pinterest.com/pin/369928556874116880/> (diakses 1 agustus 2017)
- [SBJ|Surabaya Biomedical Journal](http://histology-</p>
</div>
<div data-bbox=)

- world.com/photoalbum/displayimage.php?album=47&pid=2147 (diakses 1 agustus 2017)
- <http://sirosishati.com/wp-content/uploads/2012/04/sirosis-hati.jpg>
- Hussein, F.K., 1985. Medicinal Plants in Libya. Arab Encyclopedia House, Tripoli, Libya.
- Isnaini, 2009
- Junquiera, L., Carneiro, J., & Kelley, O. (2007). Teks dan Atlas Histologi Dasar Edisi 10. Jakarta: EGC.
- Junquiera, L., Carneiro, J., & Kelley, O. (2004). Basic Histology 11th ed. Boston: Mc Graw Hill.
- Karadeniz, F., Burdurlu, H., Koca, N. & Soyer, Y., 2005. Antioxidant activity of selected fruits and vegetables grown in Turkey. *Turk J Agric Forest*, Volume 29, p. 297–303.
- Katzung, B. G. (2002). Farmakologi Dasar dan Klinik. Jakarta: Salemba Medika.
- Katzung, B. G., 2010. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. 10 ed. Jakarta: EGC.
- Moore, K., & Anne, A. (2002). Anatomi Klinik Dasar. Jakarta: Hipokrates.
- Mossa et al., 1987
- Murray, RK, Granner, DK, Rodwell, VW 2014, Harper's illustrated biochemistry 28th edition, The McGraw-Hill Companies, United States of America.
- Mutschler, 1991
- Neal, M. J. (2006). At a Glance Farmakologis Medis Edisi Kelima. Jakarta: Erlangga.
- Nijveldt, R.J. et al., 2001. Review Article Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and. *American Journal of Clinical Nutrition*, pp.418–425.
- Risha, 2011
- Rizk, 1986
- Sadikin, 2001. *Pelacakan Dampak Radikal Bebas terhadap Makromolekul*, Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Samuelsson et al., 1993
- Scunach, Mayer & Haak, 1990
- Snell, R. S., 2012. Viscera Berkaitan dengan Tractus Digestivus: Hepar, Pankreas, dan Lien. In: *Anatomi Klinis Berdasarkan Klinis*. Jakarta: EGC, pp. 721-744.
- Suryohudoyo, P., 2000. *Kapita Selekta Ilmu Kedokteran Molekuler*. Jakarta: Sagung Seto.
- Tavares, M.B. et al., 2012. Acute Tubular Necrosis and Renal Failure in Patients with Glomerular Disease. *Renal Failure*, 34(10), pp.1252–1257.
- Ward, J., Clarke, R. W. & Linden, R., 2012. Kelenjar eksokrin pankreas, hati, dan kandung empedu. In: *At a Glance Fisiologi*. Jakarta: Erlangga, pp. 74-83.
- Wheater's, 2006
- Wilmana, P. & Gunawan, S., 2007. Analgesik-antipiretik analgesik anti-inflamasi nonsteroid dan obat gangguan sendi lainnya. In: S. Gunawan, ed. *Farmakologi dan Terapi*. Jakarta: Gaya Baru, pp. 237-239.
- Winarsi, H., 2007. *Antioksidan dan Radikal Bebas*. Yogyakarta: Kanisius Media.