



EFEK HEPATOPROTEKTOR EKSTRAK BUAH PEDADA (*Sonneratia caseolaris*) PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)

Istikhomah[✉], Lisdiana.

Jurusan Biologi, FMIPA Universitas Negeri Semarang, Indonesia
Gedung D6 Lt.1 Jl Raya Sekaran Gunungpati Semarang Indonesia 50229

Info Artikel

Sejarah Artikel
Diterima Februari 2015
Disetujui April 2015
Dipublikasikan Mei 2015

Keywords:
Pedada (*Sonneratia caseolaris*), Hepatoprotector, Liver

Abstrak

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek hepatoprotektor ekstrak buah pedada terhadap kerusakan sel hepar tikus putih setelah dipapar dengan CCl₄. Desain yang digunakan yaitu *Post Test Randomized Control*. Tikus Wistar jantan sebanyak 25 ekor dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu K (aquades dan pakan biasa), KP (CCl₄ 1,5 ml), P1 (dosis 28 mg/ BB, CCl₄ 1,5 ml), P2 (dosis 56 mg/ BB, CCl₄ 1,5 ml), P3 (dosis 112 mg/ BB, CCl₄ 1,5 ml) selama 7 hari. Tikus kemudian diambil darahnya untuk diuji kadar SGOT/SGPT dan dibedah diambil heparnya kemudian dibuat preparat histologi. Perubahan struktur mikroanatomi yang diamati berupa degenerasi parenkimatos, degenerasi hidropik dan nekrosis. Data dianalisis menggunakan uji statistik *One Way Anova* dilanjutkan dengan analisis *Post hoc*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak buah pedada tidak berpengaruh terhadap kadar SGOT/SGPT pada serum darah tikus dan pada kerusakan hepar jenis degenerasi hidropik. Namun pada kerusakan degenerasi parenkimatos dan nekrosis terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok. Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak buah pedada tidak berpengaruh terhadap kadar SGOT dan SGPT pada serum darah tikus. Dan pemberian ekstrak buah pada struktur mikroanatomi hepar menunjukkan tidak ada perbedaan pada jenis kerusakan degenerasi hidropik namun menunjukkan perbedaan yang bermakna pada jenis kerusakan degenerasi parenkimatos dan nekrosis.

Kata Kunci : Pedada (*Sonneratia caseolaris*), Hepatoprotector, Hepar

Abstract

This study aims to determine the effect of the pedada fruit extract hepatoprotector against white rat liver cell damage after being exposed to CCl₄. Designs were used that post randomized control design. The sample used 25 male wistar rats were divided into 5 groups, K (normal control), KP (CCl₄ 1,5 ml), P1 (dose 28 mg/BB + CCl₄ 1,5 ml), P2 (dose 56 mg/BB + CCl₄ 1,5 ml), P3 (dose 112 mg/BB + CCl₄ 1,5 ml) for 7 days. Rat were then taken blood drawn for testing SGOT/SGPT and taken dissected liver histology then made preparations. Microanatomy structural changes observed in the form of parenkimatos degeneration, hydropic degeneration, and necrosis. The result was analyzed by One Way Anova followed by analyzed Post hoc. The results showed that administration pedada fruit extract has no effect on levels of SGOT/SGPT in the blood serum of mice and the liver damage types hydropic degeneration. But the damage parenkimatos degeneration and necrosis are significant differences between the groups. Based on this study it can be concluded that the administration pedada fruit extract has no effect on the levels of SGOT/SGPT in blood serum of mice. And the provision of fruit extracts on liver mikroanatomi structure showed no difference in the type of damage hydropic degeneration however showed significant differences in the type of damage parenkimatos degeneration and necrosis.

Keyword : Pedada (*Sonneratia caseolaris*), Hepatoprotector, Liver

PENDAHULUAN

Pedada merupakan tumbuhan mangrove yang hidup di pinggiran pantai berlumpur dan banyak ditemukan di Indonesia. Menurut Ahmed *et al.* (2010) pedada memiliki nama internasional *Crabaapple mangrove*. Buah pedada dapat dikonsumsi, masyarakat biasanya mengolah buah tersebut menjadi dodol, selai dan sirup. Buah pedada dimanfaatkan dalam bidang kesehatan sebagai obat tradisional, karena buah pedada dapat dijadikan sebagai obat untuk hepar.

Ekstrak dari buah pedada mempunyai senyawa kimia sebagai hepatoprotektor. Penelitian Tiwari *et al.* (2010) menyatakan bahwa ekstrak metanol buah pedada memiliki tiga komponen bioaktif yaitu asam oleanolic, β -sistosterol- β -D-glucopyranoside dan luteolin. Diantara ketiga senyawa tersebut asam oleanolic yang menunjukkan enzim penghambat kerusakan sel yang paling kuat. Asam oleanolic dikenal sebagai hepatoprotektor dan dijual sebagai obat oral untuk gangguan hepar manusia di Cina (Liu 1995).

Asam oleanolic berperan sebagai hepatoprotektor memperbaiki kerusakan hepar dengan menurunkan metabolisme racun dalam tubuh melalui enzim cytochrome P450 di hepar. Disamping itu, akibat lain dari rusaknya sel hati adalah keluarnya enzim-enzim seperti Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT) dan Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT). Jika kadarnya naik dalam darah menjadi tanda adanya hepatitis (Syaharuddin 2013).

Dengan adanya kandungan senyawa buah pedada yang berperan sebagai hepatoprotektor dan belum adanya peneliti yang meneliti tentang bagaimana efek ekstrak buah tersebut. Untuk itu perlu diteliti bagaimana efek hepatoprotektornya terhadap kerusakan sel hepar.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian eksperimen laboratorium. Desain yang digunakan yaitu *Post test Randomized Control Design* dengan Rancangan Acak Lengkap (RAL). Variabel bebas dalam penelitian ini adalah dosis pemberian ekstrak buah pedada 28 mg/BB, 56 mg/BB, dan 112 mg/BB. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah gambaran histopatologi hepar tikus, kadar SGOT dan kadar SGPT. Populasi dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar. Sampel penelitian adalah 25 ekor tikus berumur 2-2,5 bulan dengan berat \pm 200 gram yang dibagi menjadi 5 kelompok masing-masing lima ekor. Kelompok I merupakan kontrol normal yang hanya diberi pakan dan minum standar, kelompok II merupakan kontrol positif yang diberi CCl_4 1,5 ml/BB pada hari ke-7, kelompok III merupakan kelompok yang diberi ekstrak buah pedada dengan dosis 28 mg/BB/hari, kelompok IV merupakan kelompok dengan dosis 56 mg/BB/hari, kelompok V merupakan kelompok dengan dosis 112 mg/BB/hari. Kelompok III, IV, V pada hari ke-7 diberi CCl_4 1,5 ml/BB. Perlakuan diberikan secara *peroral* dengan pelarut aquades dan diberikan selama 7 hari. Selama penelitian tikus diberi pakan standar dan minum secara *ad libitum*. Setelah 7 hari, semua tikus diambil darahnya dari sinus orbitalis mata untuk diuji kadar SGOT dan SGPT dan dilakukan pembedahan untuk diambil heparnya dan dibuat preparat histologi.

Data kadar SGOT dan SGPT diambil dengan melihat nilai kadar SGOT dan SGPT melalui pemeriksaan serum darah di laboratorium. Perubahan sel-sel hati berupa degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik dan nekrosis diamati dengan mikroskop pada perbesaran 400x. Perubahan sel-sel hati yang terlihat dihitung pada lima lapang pandang.

Data yang diperoleh dianalisis menggunakan program komputer *SPSS for windows*. Data diuji normalitasnya dengan uji kolmogorov-Smirnova. Apabila didapatkan distribusi data yang normal, maka dilakukan uji beda menggunakan *one way Anova* dan dilanjutkan dengan analisis *Post Hoc*, tetapi jika distribusi data yang didapatkan tidak normal, maka dilakukan uji beda dengan menggunakan uji *Kruskal Wallis* dan dilanjutkan dengan uji *Post Hoc* yaitu *Mann Whitney*.

Tabel 1. Kriteria penilaian derajat struktural mikroanatomi sel hepar

Tingkat kerusakan	Skor
Normal	1
Degenerasi parenkimatosa	2
Degenerasi hidropik	3
Nekrosis	4

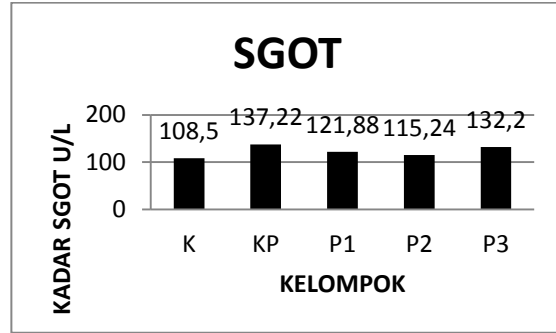
HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari penelitian yang telah dilakukan pada 5 kelompok perlakuan, yaitu : kontrol normal (pemberian aquades dan pakan biasa), kontrol positif (pemberian CCl_4), perlakuan 1 (ekstrak buah pedada dosis 28 mg/BB + CCl_4), perlakuan 2 (ekstrak buah pedada dosis 56 mg/BB + CCl_4), dan perlakuan 3 (ekstrak buah pedada dosis 112 mg/BB + CCl_4). Didapatkan data dari masing- masing kelompok berupa kadar SGOT, kadar SGPT dan perubahan histologi hepar.

Hasil Perhitungan Kadar SGOT dan SGPT

Kadar SGOT

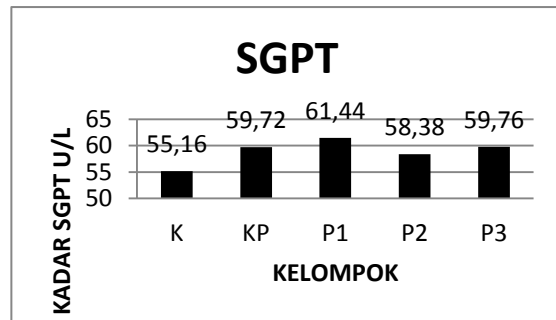
Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada tiap kelompok tikus menunjukkan adanya variasi kadar SGOT (gambar 1).



Gambar 1. Skor rata- rata kadar SGOT (U/L)

Kadar SGPT

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar SGPT pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan mengalami kenaikan dan penurunan kadar seperti yang terlihat pada gambar 2.



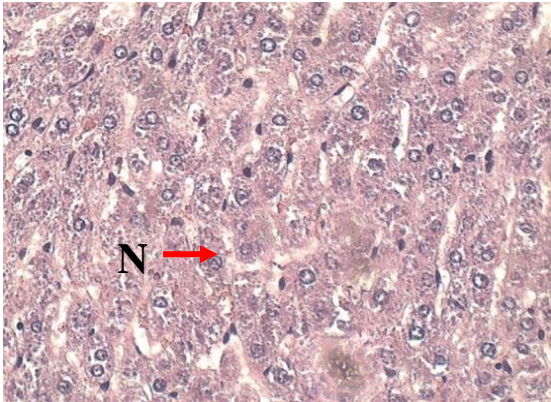
Gambar 2. Skor rata- rata kadar SGPT (U/L)

Hasil Pengamatan Struktur Mikroanatomi hepar tikus

Hasil pengamatan gambaran untuk masing- masing kelompok kontrol dan perlakuan disajikan dalam tabel berikut :

Kelompok kontrol

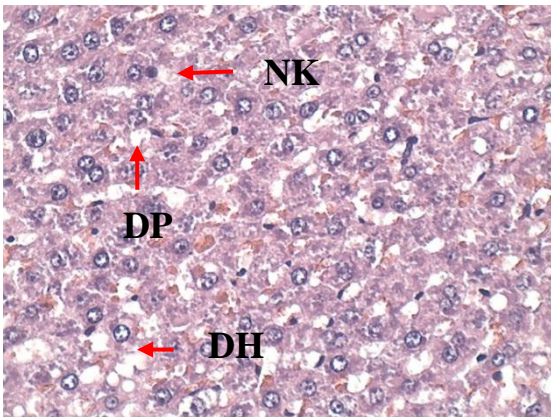
Berdasarkan hasil pengamatan pada kelompok kontrol sebagian besar sel menunjukkan adanya sel normal ditandai dengan ciri berbentuk polyhedral, memiliki batas yang jelas dan memiliki nukleus yang jelas. Gambaran preparat histologi kelompok normal dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 3. Gambaran kelompok kontrol; N= sel normal, perbesaran 400 x

Kelompok dengan paparan CCl₄ (KP)

Hasil pengamatan pada kelompok kontrol positif dipapar dengan CCl₄ dosis toksik didapatkan hasil sebagian besar sel mengalami kerusakan berupa degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik dan nekrosis. Seperti yang terlihat pada gambar 4.



Gambar 4. Gambaran kelompok CCl₄ : DP= degenerasi parenkimatososa, DH= degenerasi hidropik, NK= nekrosis, perbesaran 400x

Hasil perhitungan rata-rata skor perubahan struktur mikroanatomi hepar pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan tertera pada tabel 2.

CCl₄ (*Carbon Tetrachloride*) merupakan xenobiotik, senyawa kimia yang masuk kedalam tubuh menuju saluran pencernaan melalui oral sampai ke hati. Hati CCl₄ akan mengalami biotransformasi dan dikatalisis oleh enzim sitokrom P450 menjadi metabolit reaktif berupa

CCl₃ (*Triklorometil*). Menurut Li *et al.* (2010) CCl₃ merupakan radikal bebas yang terbentuk dari pembelahan homolitik CCl₄. CCl₃ dengan oksigen akan membentuk CCl₃O₂ (*Triklorometilperoksi*) yang dapat merusak lipid pada membran retikulum endoplasmik dengan kecepatan yang lebih dibandingkan dengan CCl₃. CCl₃O₂ dapat menyebabkan peroksidasi lipid yang berakibat rusaknya struktur dan fungsi sel serta menyebabkan stress oksidatif yang serius pada sel. Lipid peroksidasi ini akan membuat radikal bebas yang baru yang akan bereaksi dengan protein, enzim dan molekul DNA (Bachri MS 2011) sehingga mengganggu homeostasis Ca²⁺ dan terjadi nekrosis yang bisa mengakibatkan berbagai macam penyakit (Panjaitan *et al* 2007). Selain menyebabkan kerusakan pada retikulum endoplasmik CCl₃ juga menyebabkan kerusakan membran mitokondria, sehingga mengakibatkan gangguan pada respirasi sel (Kumar *et al.*2010). Metabolit CCl₄ yang berikatan dengan membran lipid menyebabkan membran bocor sehingga membran plasma rusak. Selanjutnya produksi ATP menurun. Akibat berkurangnya energi menyebabkan ion sodium dan air masuk ke dalam sel dan ion potasium keluar sel, kemudian diikuti dengan peningkatan tekanan osmosis yang menyebabkan banyak air mengalir kedalam sel. Hal ini berlanjut hingga menyebabkan disfungsi retikulum endoplasma dalam mensintesis protein membran sehingga sel mengalami degenerasi hidropik. Organella-organella sel juga turut menyerap air dan membengkak sehingga mengakibatkan sitoplasma nampak bergranula dan sel mengalami degenerasi parenkimatososa (McGavin 2007).

Salah satu indikator kerusakan sel-sel hepar (hepatosit) diketahui dengan meningkatnya kadar enzim transaminase yaitu *Serum Glutamat Oxaloasetate Transaminase* (SGOT) dan *Serum Glutamat Piruvate Transaminase* (SGPT) (Fajariyah, Utami dan Arisandi 2010). Dari hasil penelitian, rata-rata kadar SGOT pada kelompok kontrol (108,5 ± 25,89 μ/l) berada dibawah kadar normal tikus

Tabel 2. Rerata nilai perubahan mikroanatomi hepatosit

Kerusakan hepar	Kelompok Mean \pm SD			
	CCl ₄	Pedada dosis 28 mg/BB	Pedada dosis 56 mg/BB	Pedada dosis 112 mg/BB
Sel normal	19.60 \pm 11.19	41.80 \pm 8.70	72.00 \pm 10.88	56.20 \pm 6.38
Degenerasi parenkimatososa	78.80 \pm 36.34	46.80 \pm 25.71	25.20 \pm 15.27	36.00 \pm 10.48
Degenerasi hidropik	36.00 \pm 24.64	40.80 \pm 23.48	16.20 \pm 21.48	24.00 \pm 14.07
Nekrosis	116.0 \pm 29.53	84.80 \pm 25.67	41.60 \pm 18.46	71.20 \pm 15.07

sebesar (141 \pm 67,4 μ /l), pada kelompok CCl₄ kadar SGOT mengalami kenaikan dibandingkan kelompok kontrol sebesar (137,22 \pm 26,93 μ /l) dikarenakan rusaknya sel hepatosit karena paparan CCl₄ menyebabkan perubahan fungsi transport dan permeabilitas membran mengakibatkan pelepasan enzim SGOT yang ada di sitoplasma menuju sirkulasi darah (Ramaiah, 2007). Sedangkan pada kelompok perlakuan kadar SGOT mengalami penurunan kadar dibandingkan dengan kelompok CCl₄, dari ketiga kelompok perlakuan kelompok P2 memiliki kadar SGOT terendah sebesar (115,24 \pm 11,84 μ /l), kadar tertinggi pada kelompok P3 sebesar (132,2 \pm 24,60 μ /l) dan kadar SGOT kelompok P1 sebesar (121,88 \pm 5,60 μ /l). Kadar SGOT pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan masih berada pada batas normal kadar SGOT tikus dan juga tidak adanya peningkatan aktivitas enzim SGOT. Apabila sel hepar mengalami kerusakan, maka SGOT akan dilepaskan dalam darah (Fajariyah, Utami dan Arisandi 2010). Apabila terjadi kerusakan mitokondria atau kerusakan parenkim sel yang terlihat meningkat adalah SGOT. Diduga tidak semua peningkatan kadar SGOT akibat dari gangguan sel hepar. Kadar SGOT bergantung dari cara pengambilan darah, jumlah serum darah yang diperoleh dan lama penyimpanan serum darah sebelum diperiksa.

Sedangkan hasil rata-rata kadar SGPT pada kelompok kontrol sebesar (55,16 \pm 2,23 μ /l) berada diatas kadar normal tikus sebesar (12,6 \pm 4,40 μ /l), pada kelompok CCl₄ kadar SGPT sebesar (59,72 \pm 7,92 μ /l) sedangkan pada kelompok perlakuan kadar SGPT tertinggi pada kelompok P1 sebesar (61,44

\pm 8,28 μ /l) melebihi kelompok kontrol CCl₄ dan kadar terendah pada kelompok P2 sebesar (58,38 \pm 4,41 μ /l). Pada kasus hepatitis akut, dengan sedikit kerusakan hepatosit dapat terjadi peningkatan enzim SGOT/SGPT yang sangat hebat. Peningkatan SGPT lebih besar daripada SGOT apabila terjadi infeksi akut.

Hasil skoring gambaran struktur mikroanatomi menunjukkan adanya perubahan histologi pada hepatosit. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat perubahan struktur mikroanatomi sel hepar berupa, degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik dan nekrosis. Pemberian ekstrak buah pedada sebagai proteksi hepatosit dari kerusakan sel akibat paparan CCl₄ yang diberikan peroral menunjukkan tingkat perlindungan yang berbeda-beda terhadap perubahan hepatosit tiap kelompok. Degenerasi merupakan tanda awal kerusakan hati akibat toksin yang bersifat sementara (reversible) dan sel masih dapat pulih atau normal kembali apabila paparan toksin dihentikan (Harada *et al.* 1999).

Kerusakan sel degenerasi ada beberapa macam diantaranya degenerasi parenkimatososa dan degenerasi hidropik. Degenerasi parenkimatososa merupakan degenerasi teringan yang ditandai dengan terjadi sitoplasma membengkak dan sitoplasma berglanula hal ini dikarenakan sel tidak mampu mengeliminasi air sehingga tertimbun di dalam sel dan organela- organela sel juga turut menyerap air dan membengkak sehingga mengakibatkan sitoplasma nampak bergranula (Hastuti 2006). Tingkat kerusakan sel degenerasi parenkimatososa lebih banyak terjadi pada kelompok kontrol positif hal ini dikarenakan

paparan dari zat toksik CCl_4 yang mampu merusak hepatosit. Sedangkan dengan perlakuan ekstrak buah pedada mampu menurunkan tingkat kerusakan degenerasi parenkimatosia pada kelompok perlakuan. Sedangkan degenerasi hidropik ditandai dengan sitoplasma mengalami vakuolisasi dan vakuola nampak jernih karena sel menerima cairan lebih banyak dari normalnya dan terakumulasi dalam sitoplasma sel sehingga sel membengkak. Kerusakan degenerasi hidropik mengalami penurunan pada kelompok perlakuan dosis 56 dan 112 mg/BB. Dengan pemberian dosis rendah 28 mg/BB ekstrak buah pedada belum mampu melindungi sel hati dari kerusakan sel degenerasi hidropik. Nekrosis adalah kematian sel atau jaringan dimana inti sel menjadi lebih padat atau piknotik (Mulyono *et al.* 2006). Pemberian perlakuan dengan ekstrak buah pedada mampu menurunkan tingkat kerusakan nekrosis pada sel. Sel mengalami nekrosis terbanyak terjadi pada kelompok kontrol positif hal ini dikarenakan paparan dari senyawa kimia CCl_4 .

Secara menyeluruh kerusakan sel berupa degenerasi parenkimatosia, degenerasi hidropik dan nekrosis yang terjadi di hepar pada seluruh kelompok perlakuan didapatkan tingkat terendah terjadinya kerusakan hepatosit pada kelompok perlakuan dosis 56 mg/BB. Pada dosis rendah 28 mg/BB ekstrak buah pedada belum mampu melindungi sel dari kerusakan hepar, hasil penelitian dari Lu *et al.*(2013) menyatakan bahwa penggunaan senyawa asam oleanolic dapat digunakan sebagai hepatoprotektor dengan dosis maksimal 80 mg dan dosis minimum 45 mg dan apabila dosis yang digunakan melebihi 225 mg/kg maka sel akan mengalami degenerasi dan kematian sel. Selain itu derajat kerusakan hepatosit seringkali tidak terdapat hubungan dengan tingginya kadar enzim dalam darah (Sudoyo *et al.* 2006).

Pembedaan masing- masing kelompok perlakuan dalam melindungi hati dari kerusakan yang disebabkan oleh CCl_4 bergantung pada jumlah dan ragam senyawa yang terkandung di

dalam buah pedada. Dalam penelitian Minqing *et al.*(2009), secara keseluruhan didapatkan 24 komponen senyawa yang terkandung dalam ekstrak metanol buah pedada diantaranya 8 steroid, 9 triterpenoid, dan 3 flavonoid, dan 4 turunan karboksil benzena. Diantara senyawa-senyawa tersebut, menurut Tiwari *et al.* (2010) ada yang merupakan asam oleanolic yang merupakan turunan dari senyawa triterpena yang masuk dalam golongan senyawa triterpenoid. Diduga bahwa senyawa dalam ekstrak metanol buah pedada yang berperan dalam memproteksi sel- sel hati dari CCl_4 adalah senyawa asam oleanolic. Pada penelitian (Tang 2005) mitokondria merupakan target utama farmakologi dari asam oleanolid, dan cara terpenting asam oleanolic dalam melindungi mitokondria hati dari hepatoksitas CCl_4 yaitu berhubungan dengan efek penghambatan pada (MPT) mitochondrial permeability transition.

Senyawa asam oleanolic yang terkandung dalam ekstrak buah pedada sebagai hepatoprotektor mampu meregenerasi sel yang mengalami kerusakan (Liu 2005). Asam oleanolic akan menghambat biotransformasi CCl_4 menjadi radikal bebas di dalam organ hepar dengan menghambat kerja enzim sitokrom P450 sebagai katalisis metabolisme xenobiotik. Proses regenerasi dilakukan oleh zat dalam sirkulasi yang dinamakan chalcones, yang menghambat pembelahan mitosis sel- sel tertentu. Apabila suatu jaringan rusak jumlah cholanes yang dihasilkan berkurang, akibatnya terjadi aktivitas pembelahan yang hebat dalam jaringan tersebut. Bila berlangsung regenerasi, jumlah chalcones yang dihasilkan bertambah dan aktivitas mitosis berkurang (Junqueira, 1982). Pada penelitian ini hasilnya tidak sesuai dengan hasil- hasil penelitian terdahulu, hal ini kemungkinan disebabkan oleh dosis ekstrak buah pedada yang kurang tepat, tingkat kematangan buahnya juga kurang tepat dan waktu perlakuan yang kurang tepat. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang efektivitas buah pedada.

KESIMPULAN

Pemberian ekstrak buah pedada tidak berpengaruh menurunkan kadar SGOT dan SGPT pada serum darah tikus dan juga pada struktur mikroanatomi hepar khususnya pada jenis kerusakan degenerasi hidropik, namun menunjukkan perbedaan yang bermakna pada jenis kerusakan degenerasi parenkimatosa dan nekrosis.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed R, Moushumi SJ, Ahmed H, Ali M, Haq WM, Jahan R, Rahmatullah M. 2010. Serum Glucose and Lipid Profiles in Rats Following Administration of *Sonneratia Caseolaris* (L.)Engl. (Sonneratiaceae) leaf powder in diet. *Journal Advances in Natural and Applied Sciences* 4(2):171-173.
- Bachri MS. 2011. Efek Hepatoprotektif Ekstrak Metanol Jahe Merah (*Zingiber officinale roscoe*) pada Mencit Jantan yang Diinduksi CCl₄. *Jurnal Ilmiah Kefarmasian Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan vol. 1 no.2, 2011 : 35 - 41*
- Fajariyah S, Utami ET, Arisandi Y. 2010. Efek Pemberian Estrogen Sintetis (Diethylstilbestrol) terhadap Struktur Hepar dan Kadar SGOT dan SGPT pada Mencit (*Mus musculus*) Betina Strain Balb'C. *Jurnal Ilmu Dasar Vol. 11 No. 1: 76-82*
- Harada T, Enomoto A, Boorman GA, Maronpot RR. 1999. Liver and Gallbladder. In: Maronpot RR. *Pathology of The Mouse*. Reference and Atlas. Edisi 1. Cache River Press. 199-136 Hlm.
- Hastuti US. 2006. Pengaruh Berbagai Dosis Citrinin terhadap Kerusakan Struktur Hepatosit Mencit (*Mus Musculus*) pada Tiga Zona Lubulus Hepar. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*;22(3):121-124.
- Junqueira LC, Carneiro J. 1982. *Histologi Dasar. 3th ed.* Jakarta: EGC. 354.
- Kumar V, Abbas A, Fausto N. Tissue Renewal, Repair, and Regeneration. Dalam: Robbins Pathologic Basis of Disease (8th Edition). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2010; p.93-5.
- Mcgavin DM, Zachary JF. 2007. *Pathologic Basis of Veterinary Disease. 4nd, ed. St. Louis: Mosby Inc.* p 582-582.
- Minqing T, Haofu D, Xiaoming L, Bingui W. 2009. Chemical Constituents of Marine Medicinal Mangrove Plant *Sonneratia Caseolaris*. *Chines Journal of oceanology and limnology sains vol 27(2): pp 288-296.*
- Mulyono A, Ristiyanto, Soesanti N. 2006. Karakteristi Histopatologi Hepar Tikus Got *Rattus norvegicus* Infektif *Leptospira Sp.* *Jurnal Vektora* 1(2):84-92
- Panjaitan RGP, Handharyani E, Chairul, Masriani, Zakiah Z dan Manalu wasmen. 2007. Pengaruh Pemberian Karbon Tetraklorida terhadap Fungsi Hati dan Ginjal Tikus. *Jurnal Makara Kesehatan vol 11 No.1*
- Li XW, Zhu R, Li B, Zhou M, Sheng QJ, Yang YP, Han NY, Li ZQ. 2010. Mechanism Underlying Carbon Tetrachloride- Inhibited Protein Synthesis in Liver. *Journal World J Gastroenterol* 16(31): 3950-3956.
- Liu J. 1995. Pharmacology of Oleanolic Acid and Ursolic Acid. *Journal of Enthnopharmacy* 49(1995)57-68.
- . 2005. Oleanolic Acid and Ursolic Acid: Research Perspectives. *Journal of Enthnopharmacy* 100(2005) 92-94.
- Lu YF, Wan XL, Xu Y, Liu J. 2013. Repeated Oral Administration of Oleanolic Acid Produces Cholestatic Liver Injury in Mice. *Journal molucules* 18(3060-3071).
- Ramaiah SK. 2007. A toxicologist guide to the diagnostic interpretation of hepatic biochemical parameters. *Food Chem. Toxicol.* 45, 1551-1557.
- Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. 2006. *Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta: Fkultas Kedokteran Universitas Indonesia
- Syharuddin. 2013. Penentuan Aktivitas Enzim SGOT dan SGPT pada Hewan Uji Kelinci yang telah diberi Ekstrak Tiram (*Crassostrea Iredalei*) asal Pantai Takalar Sulawesi Selatan. *Jurnal ilmiah kefarmasian*.
- Tang XH, Gao J, Fang F, Chen J, Xu LZ, Zhao XN, Xu Q. 2005. Hepatoprotection of Oleanolic Acid is Related to its Inhibition on Mitochondrial Permeability Transition. *The American Journal of Chinese Medicine, vol. 33, No. 4: 627-637.*

Tiwari AK, Viswanadh V, Gowri PM, Ali AZ, Radhakrisnan SVS, Agawane SB, Madhusudana K, Rao JM. 2010. Oleanolic Acid – an A-Glucosidase Inhibitory and Anthyhiperglycemic Active Compound from The Fruits of *Sommeratia Caseolaris*. *Journal of Medical and Aromatic Plant* 1(1):19-23.