

Pengaruh Ekstrak Etanol Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* Linn) Sebagai Antioksidan Terhadap Histopatologi Hepar Tikus Galur *Sprague dawley* yang Diinduksi Parasetamol

Fitri Nadia Silvani¹, Asep Sukohar², Waluyo Rudiyanto³

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Belimbing wuluh memiliki kandungan senyawa flavonoid yang memiliki efek antioksidan dengan menghambat berbagai reaksi oksidasi. Hepar merupakan organ metabolisme obat yang sering terkena efek toksik, salah satunya adalah akibat pemberian parasetamol. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol belimbing wuluh terhadap histopatologi hepar tikus yang diinduksi parasetamol. Desain penelitian ini adalah eksperimental laboratorium dengan rancangan *post test only control group design*. Total jumlah sampel sejumlah 25 ekor tikus yang terbagi menjadi 5 kelompok, yaitu K(-) (akuades), K(+) (parasetamol 180mg), P1, P2, P3 diberikan parasetamol dengan dosis yang sama (180mg) dimulai pada hari ke-8 dan ekstrak belimbing wuluh dengan dosis berbeda (0,4g, 0,8g, dan 1,6g) selama 14 hari. Hasil rerata kerusakan histopatologi hepar tikus pada K(-) : 1,04±0,09; K(+): 2,20±0,20; P1: 1,76±0,16; P2: 1,52±0,17; P3: 1,36±0,16. Uji yang digunakan adalah uji *Kruskal-Wallis* ($p < 0,05$), uji *Post-hoc Mann Whitney* ($p < 0,05$). Hasil penelitian menjelaskan bahwa terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* Linn) terhadap penurunan kerusakan histopatologi hepar tikus galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol.

Kata kunci: Belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* Linn), histopatologi hepar, parasetamol

The Effect of Ethanol Extract of *Averrhoa bilimbi* as an Antioxidant on Liver Histopathology of *Sprague dawley* Rats Induced by Paracetamol

Abstract

Averrhoa bilimbi contains flavonoids which have antioxidant effects by inhibiting various oxidations reaction. Liver is a metabolic organ of the drug that is often affected by toxic effects, one of which is due to administration of paracetamol. The objective is to determine the effect of ethanol extract of *Averrhoa bilimbi* as an antioxidant on liver histopathology of rats induced by paracetamol. Laboratory experimental research with post test only control group design. The total number of sample was 25 male rats which were divided into 5 groups, K(-) (aquadest), K(+) (paracetamol 180mg), P1, P2, P3 given paracetamol with the same dose (180mg) starting on the 8th day and *Averrhoa bilimbi* extract at different doses (0,4g, 0,8g, 1,6g) for 14 days. The average of rats's liver histopathology damage on K(-): 1,04±0,09; K(+): 2,20±0,20; P1: 1,76±0,16; P2: 1,52±0,17; P3: 1,36±0,16. The test used was *Kruskal-Wallis* test ($p < 0,05$), *Post-hoc Mann-Whitney* test ($p < 0,05$). The results of the study explain that there is an effect of giving ethanol extract of *Averrhoa bilimbi* to decrease the liver histopathological damage of *Sprague dawley* rats induced by paracetamol.

Keywords: *Averrhoa bilimbi*, liver histopathology, paracetamol

Korespondensi: Fitri Nadia Silvani | Jl. Purnawirawan Raya Gang Cengkeh No. 33B, Gedong Meneng, Raja Basa, Bandar Lampung | HP: 082311245553 | email: fitrinadiasilvani26@gmail.com

Pendahuluan

Parasetamol adalah obat analgesik yang paling banyak digunakan di seluruh dunia baik itu dalam bentuk resep atau obat bebas/*over-the-counter* (OTC). Obat ini ditetapkan oleh WHO sebagai lini pertama untuk penatalaksanaan nyeri dan saat ini direkomendasikan sebagai lini pertama terapi farmakologis oleh berbagai pedoman penatalaksanaan nyeri baik itu nyeri akut maupun nyeri kronis.¹

Parasetamol aman digunakan dalam

dosis terapi dibawah 4 gram per hari. Namun penggunaan jangka panjang dan dosis yang berlebihan (dosis lebih dari 4-6 gram per hari) dapat menyebabkan hepatotoksitas. Hepatotoksitas merupakan kerusakan organ hati yang dapat disebabkan oleh penggunaan obat dalam dosis yang terlalu tinggi.²⁻³

Penggunaan parasetamol dilaporkan antara 65-75% di Amerika Serikat dan lebih dari 50% di Eropa. Hampir separuh kasus *acute liver failure* di Amerika Serikat disebabkan oleh parasetamol dengan

penggunaan yang disengaja (bunuh diri) dan tidak disengaja (kronis). Di Oxford, Inggris, proporsi overdosis dengan parasetamol meningkat dari 14,3% pada tahun 1976 menjadi 42% pada tahun 1990, dan pada tahun 1993, sebanyak 47,8% dari semua kasus overdosis disebabkan oleh parasetamol.⁴⁻⁵

Kerusakan organ hepar akibat parasetamol dosis toksik atau jangka panjang terjadi karena suatu metabolit *N-acetyl-p-benzoquinoneimine* (NAPQI) yang sangat reaktif. Dalam keadaan normal, produk metabolit ini akan berikatan dengan kadar glutathion di hati dengan cepat, sehingga menjadi bahan yang tidak toksik. Akan tetapi pada keadaan kelebihan dosis atau pemakaian jangka panjang dapat menyebabkan produksi metabolit NAPQI terus bertambah dan tidak sebanding dengan kadar glutathion di hati. Kemudian NAPQI akan membentuk makromolekul pada sel hati dan mengakibatkan nekrosis sel hati.⁶

Kerusakan pada hati dapat dicegah dengan efek antioksidan yang berasal dari senyawa aktif flavonoid. Efek antioksidan melindungi sel hepar dari kerusakan dengan cara mencegah radikal bebas. Menurut sebuah penelitian, senyawa flavonoid memiliki efek antioksidan dengan menghambat berbagai reaksi oksidasi. Semakin tinggi kandungan flavonoid, maka potensi antioksidannya akan semakin tinggi.⁷⁻⁸

Belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) adalah salah satu tanaman obat penting dari banyak negara tropis dan subtropis di dunia. Berdasarkan hasil analisis fitokimia, ekstrak belimbing wuluh memiliki kandungan karbohidrat, flavonoid, fenol, glikosida, dan asam amino. Belimbing wuluh terbukti memiliki berbagai manfaat kesehatan salah satunya adalah sebagai antioksidan.⁹

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol belimbing wuluh sebagai antioksidan terhadap histopatologi hepar tikus yang diinduksi parasetamol.

Metode

Desain penelitian eksperimental dengan menggunakan metode rancangan acak terkontrol dengan pola *posttest-only control group design*. Berdasarkan rumus Federer, penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus

putih jantan galur *Sprague dawley* berumur 10-12 minggu yang dipilih secara *random* dan dibagi menjadi 5 kelompok.

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Agustus – Desember 2018 dan dilakukan di beberapa tempat antara lain *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, Laboratorium Kimia Organik Fakultas Ilmu Pengetahuan Alam dan Matematika Universitas Lampung, dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Kriteria pengambilan sampel terdiri dari kriteria inklusi, yaitu 1) Tikus galur *Sprague dawley*, 2) Memiliki berat 200-250 gram, 3) Berusia 10-12 minggu, 4) Kesehatan umum baik (bergerak aktif, rambut tidak kusam, rontok, dan botak). Kriteria eksklusi yaitu mati selama waktu penelitian, adanya penurunan berat badan lebih dari 10% selama masa adaptasi, dan sakit (rambut rontok, keluar eksudat dari hidung, ruam pada kulit).

Definisi operasional variabel penelitian ini yaitu ekstrak buah belimbing wuluh yang diukur dengan neraca analitik. Dosis yang digunakan bertingkat dalam penelitian adalah 0,4 g, 0,8 g, dan 1,6 g. Skala variabel ini adalah ordinal. Gambaran histologis hepar yaitu gambaran kerusakan hepar tikus yang akan dilihat di daerah lobulus klasik area sentrilobular dengan melakukan pengamatan sediaan histopatologi menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x pada 5 lapang pandang dan dinilai skor tiap sel. Kerusakan tiap lapang pandang dijumlahkan dan dirata-ratakan. Skala variabel ini adalah numerik.

Derajat kerusakan hepar ditentukan dengan *scoring histopathology Manja Roenigk*, yaitu: 1) 1 jika sel hepatosit normal, 2) 2 jika sel hepatosit mengalami degenerasi parenkimatosia, 3) 3 jika sel hepatosit mengalami degenerasi hidropik, 4) 4 jika sel hepatosit mengalami nekrosis.¹⁰

Seluruh hewan coba dibagi secara *random* (acak) ke dalam lima kelompok percobaan. Kelompok percobaan pertama adalah kelompok kontrol negatif atau K(-) yang tidak diberi parasetamol dan tidak diberikan ekstrak buah belimbing wuluh. Kelompok kontrol positif atau K(+) diberikan parasetamol dengan dosis 180mg dimulai pada hari ke-8 tetapi tidak diberikan ekstrak

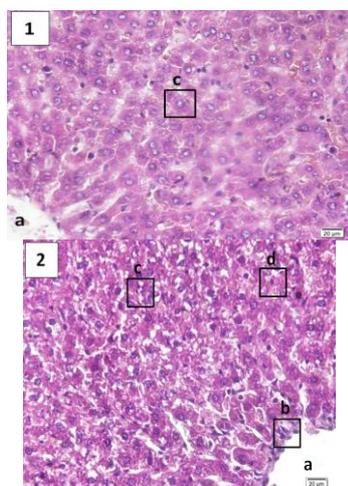
buah belimbing wuluh. Kelompok perlakuan 1, 2, dan 3 (P1, P2, dan P3) diberikan ekstrak buah belimbing wuluh dengan dosis berturut-turut 0,4g, 0,8g, dan 1,6g selama 14 hari dan 2 jam kemudian diberikan parasetamol dengan dosis 180 mg dimulai pada hari ke-8.

Data yang diperoleh dari hasil pengamatan histopatologi di bawah mikroskop diuji menggunakan *software* analisis statistik. Hasil penelitian dianalisis apakah data terdistribusi normal ($p > 0,05$) atau tidak secara statistik dengan uji normalitas *Shapiro-wilk* karena jumlah sampel < 50 . Jika varians data berdistribusi normal dan homogen dilanjutkan dengan metode uji parametrik, digunakan uji *One Way ANOVA*. Bila tidak memenuhi uji syarat parametrik maka digunakan uji non parametrik *Kruskal-Wallis* dan dilanjutkan dengan analisis *Post-hoc*.¹¹

Hasil

Sebelum dilakukannya penelitian utama, telah dilakukan penelitian pendahuluan untuk menentukan dosis parasetamol yang akan digunakan pada penelitian utama, dimana penelitian pendahuluan telah dilakukan dengan menggunakan tiga kelompok tikus, yang terdiri dari dosis 90mg, 180mg dan 360mg yang sesuai dengan literatur.

Berikut ini adalah gambaran histopatologi hepar tikus pada kelompok penelitian pendahuluan.



Gambar 1. Gambaran histopatologi hepar tikus uji pendahuluan perbesaran 400x

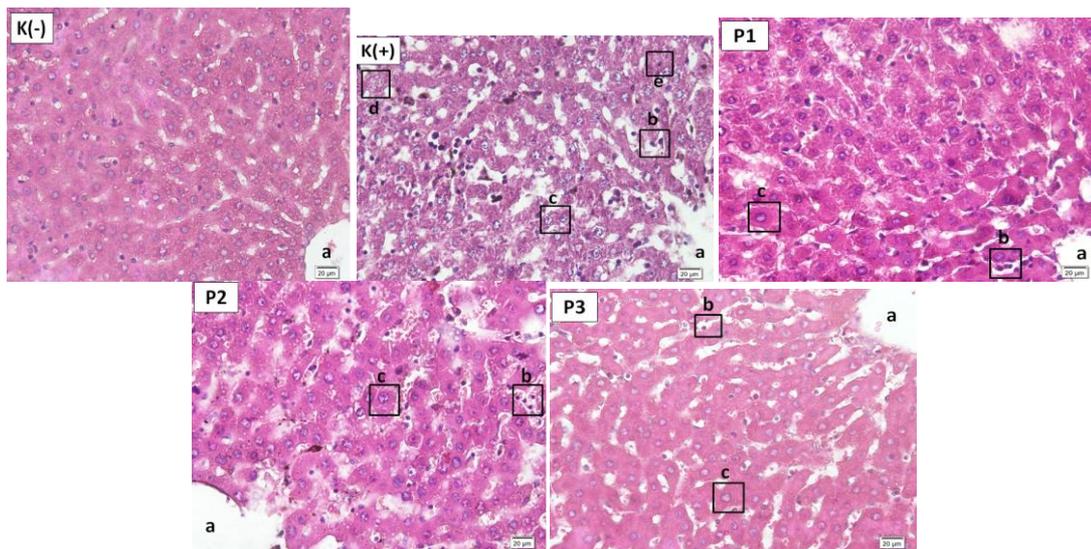
Pada kelompok perlakuan 1 terlihat sel hepatosit masih tersusun radier dengan vena sentralis (a) sebagai pusatnya. Beberapa sel hepatosit tampak mengalami degenerasi parenkimatososa (c). Sedangkan pada kelompok perlakuan 2 terlihat sel hepatosit mengalami degenerasi parenkimatososa (c) yang masif dan ditemukan infiltrasi sel radang (b) serta nekrosis (d). Pada kelompok perlakuan 3 tidak terdapat gambaran histopatologi dikarenakan tikus pada kelompok tersebut mati selama penelitian dikarenakan dosis parasetamol yang diinduksikan merupakan dosis letal. Sehingga ditetapkan dosis 180mg sebagai dosis parasetamol yang akan digunakan pada penelitian utama karena dosis tersebut menyebabkan nekrosis.

Pada penelitian utama, jumlah sampel yang digunakan adalah 25 ekor tikus galur *Sprague dawley* yang berusia 10-12 minggu dan terbagi ke dalam 5 kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif atau K(-), kelompok kontrol positif atau K(+), kelompok perlakuan 1 (P1), kelompok perlakuan 2 (P2), kelompok perlakuan 3 (P3).

Kelompok K(-) pada penelitian ini tidak diberikan perlakuan apapun hanya diberikan pakan dan minum standar. Kelompok K(+) hanya diberikan parasetamol 180mg dimulai pada hari ke-8. Kelompok P1, P2, P3 diberikan ekstrak belimbing wuluh dengan dosis berbeda yaitu 0,4g, 0,8g, 1,6g, lalu 2 jam kemudian diberikan parasetamol 180mg. Pemberian ekstrak belimbing wuluh diberikan selama 14 hari dan pemberian parasetamol diberikan selama 7 hari dimulai pada hari ke-8.

Setelah masa hewan coba selesai, kemudian hewan coba pada penelitian dibius menggunakan kloroform dan dilakukan laparotomi untuk mengambil organ hepar. Selanjutnya dilakukan pembuatan preparat mikroskopis hepar untuk masing-masing tikus. Preparat histopatologi hepar tikus dilihat dengan mikroskop cahaya perbesaran 400x dalam 5 lapang pandang dan dinilai skor tiap selnya berdasarkan *scoring histopathology Manja Roenigk*.

Berikut adalah gambaran histopatologi hepar tikus pada setiap kelompok penelitian.



Gambar 2. Gambaran histopatologi hepar tikus uji utama perbesaran 400x

Pada kelompok K(-) terlihat sel hepatosit tampak normal, tersusun radier dengan vena sentralis (a) sebagai pusatnya. Sinusoid hati tampak normal, tidak tampak pembesaran, dan tidak tampak adanya kongesti. Pada kelompok K(+) terlihat sel hepatosit tampak mengalami degenerasi parenkimatosia (c) yang masif. Selain itu juga tampak degenerasi hidropik (d) dan nekrosis (e) pada sebagian sel dan ditemukan adanya infiltrasi sel radang (b). Pada kelompok P1 tampak sel hepatosit masih menunjukkan adanya degenerasi parenkimatosia (c) namun tidak sebanyak pada kelompok kontrol positif, tidak ditemukan adanya nekrosis dan masih terdapat infiltrasi sel radang (b). Pada kelompok P2 masih ditemukan sel hepatosit yang mengalami degenerasi parenkimatosia (c) dan infiltrasi sel radang (b), namun tidak sebanyak pada kelompok P1, tampak sel hepatosit normal pada sebagian lapang pandang. Pada kelompok P3 ditemukan degenerasi parenkimatosia (c) yang lebih sedikit bila dibandingkan dengan kelompok perlakuan lain, masih terdapat infiltrasi sel radang (b).

Secara berurutan, rerata skor derajat kerusakan per lapang pandang adalah kelompok K(-) sebesar $1,04 \pm 0,09$; K(+) sebesar $2,20 \pm 0,20$; P1 sebesar $1,76 \pm 0,16$; P2 sebesar $1,52 \pm 0,17$; P3 sebesar $1,36 \pm 0,16$. Rerata jumlah skoring derajat kerusakan hepar terbanyak adalah K(+) yaitu tikus yang hanya diberikan parasetamol dosis 180mg. Sementara itu antara kelompok perlakuan 1 (P1) dengan kelompok perlakuan 2 (P2) serta

kelompok perlakuan 3 (P3) yang diberikan ekstrak belimbing wuluh dengan dosis bertingkat (0,4g, 0,8g, dan 1,6g) mengalami penurunan rerata skor kerusakan hepar.

Data ini kemudian dianalisis dengan menggunakan program statistik. Seluruh data diuji normalitasnya dengan uji normalitas *Saphiro-Wilk* karena jumlah sampel adalah <50 , dan didapatkan hasil seperti pada tabel 1.

Tabel 1. Uji Normalitas Data

Variabel	Kelompok	Nilai p
Derajat kerusakan hepar	K(-)	0,000
	K(+)	0,119
	P1	0,314
	P2	0,046
	P3	0,314

Hasil uji ini menunjukkan nilai $p > 0,05$ hanya pada kelompok K(+), P1, P3 yang berarti data berdistribusi normal. Sedangkan pada kelompok lain didapatkan data tidak berdistribusi normal. Data-data yang berdistribusi tidak normal maka tidak memenuhi syarat untuk uji parametrik *One Way Anova*. Sehingga dilanjutkan dengan uji *Kruskal-Wallis* dan didapatkan nilai $p = 0,000$ yang berarti nilai $p < 0,05$, maka hipotesis diterima sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna paling tidak antara 2 kelompok. Analisis data dapat dilanjutkan ke uji *post hoc Mann-Whitney* untuk mengetahui perbedaan antar kelompok dan diperoleh hasil yang disajikan pada tabel 2.

Tabel 2. Analisis Uji Post Hoc Mann-Whitney Histopatologi Hepar

Kelo mpok	K(-)	K(+)	P1	P2	P3
K(-)	-	,007*	,007*	,006*	,012*
K(+)	,007*	-	,014*	,008*	,008*
P1	,007*	,014*	-	,065	,014*
P2	,006*	,008*	,065	-	,178
P3	,012*	,008*	,014*	,178	-

Keterangan: *bermakna yaitu nilai $p < 0,05$

Berdasarkan uji *Post Hoc Mann-Whitney* di atas didapatkan nilai $p < 0,05$ yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antar kelompok menurut derajat kerusakan hepar. Sedangkan pada uji *Post Hoc Mann-Whitney* dengan $p < 0,05$ pada kelompok P1-P2 dan P2-P3 menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antar kelompok tersebut.

Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan didapatkan pada kelompok control negative yaitu tikus yang hanya diberikan akuades terdapat kerusakan yang sangat kecil dengan rerata kerusakan $1,04 \pm 0,09$. Seharusnya pada kelompok control negative tidak didapatkan adanya kerusakan pada sel hepatosit karena pada dasarnya akuades bukanlah suatu bahan iritatif. Hal ini bisa disebabkan oleh adanya variabel luar yang tidak bisa dikendalikan, seperti kondisi psikologi tikus maupun kondisi awal hepar tikus sebelum diberikan perlakuan. Perubahan terhadap lingkungan juga sangat berpengaruh terhadap pola sikap dan perilaku tikus.¹²

Gambaran histopatologi yang dinilai adalah sel yang mengalami degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik, dan nekrosis. Degenerasi parenkimatososa sering disebut juga degenerasi albuminosa, degenerasi keruh, dan *cloudy swelling*. Degenerasi parenkimatososa ditandai dengan pembengkakan dan kekeruhan sitoplasma karena endapan protein. Gambaran kedua yaitu degenerasi hidropik ditandai dengan pembengkakan sampai dua kali normal dan gambaran vakuola dari ukuran kecil hingga besar yang berisi air. Gambaran ketiga yaitu nekrosis ditandai dengan perubahan morfologi, inti sel yang mati dapat terlihat lebih kecil. Inti bisa menjadi lebih padat (piknotik) yang dapat hancur bersegmen-

segmen (kariokinesis) dan kemudian menjadi seleosinofilik (kariolisis).¹³⁻¹⁴

Hasil pengamatan pada preparat kelompok control positif merupakan kelompok yang hanya diinduksi parasetamol dengan dosis 180mg. Gambaran histopatologi K(+) menunjukkan kerusakan hepar paling besar diantara kelompok yang lain yaitu dengan rerata sebesar $2,20 \pm 0,20$. Secara mikroskopis terlihat adanya degenerasi parenkimatososa yang masif. Pada lapang pandang lain ditemukan adanya degenerasi hidropik dan nekrosis pada sel hepatosit yang ditandai dengan berubahnya morfologi dari inti sel hepatosit menjadi piknotik dan kariokinesis serta adanya infiltrasi sel radang yang masif.

Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan Hamidy dkk (2009), bahwa pemberian parasetamol selama 7 hari dengan dosis 500mg/kgBB menyebabkan kerusakan hepar berupa adanya sel radang di sekitar vena sentralis, nekrosis dengan nucleus piknotik, dan disorganisasi dimana susunan hepatosit tampak tidak beraturan. Begitu pula dengan penelitian yang dilakukan oleh Adeneye dan Olagunju (2008), bahwa dosis 500mg/kgBB dapat menyebabkan kerusakan hepar berupa degenerasi hidropik (*balloning degeneration*), nekrosis dengan inti piknotik, dan infiltrasi limfositik di area trias porta.¹⁵⁻¹⁶

Pada penelitian sebelumnya oleh Indahsari (2017), bahwa gambaran histopatologi hepar tikus yang diinduksi parasetamol selama 7 hari dengan dosis 2g/200BB, pada penelitiannya ditemukan adanya peradangan yang banyak, bintik-bintik hitam yang tersebar dan terkonsentrasi pada sekitar dan dekat segitiga Kiernan dan ada banyak nekrosis dimana sel kehilangan intinya. Kerusakan hepar yang terjadi dikarenakan proses stress oksidatif akibat menumpuknya metabolit *N-asetil-p-benzoquinone* (NAPQI) yang merusak mitokondria dan menghambat pembentukan energy sel hepatosit sehingga mengakibatkan kerusakan pada hepar.¹⁷

Mekanisme aktivitas hepatotoksik dari parasetamol terjadi melalui metabolisme parasetamol yang diperantarai oleh metabolit reaktif toksik NAPQI dan radikal bebas *Reactive Oxygene Species* (ROS) yang dibentuk dari senyawa induk oleh sistem oksidasi fungsi

campuran sitokrom P450 yang banyak terdapat di daerah vena sentralis. Radikal bebas ROS merupakan molekul dengan satu atau lebih electron tidak berpasangan pada orbit terluarnya, yang menyebabkan molekul ini sangat reaktif dan tidak stabil. ROS ada yang berasal dari dalam tubuh (endogen) dan luar tubuh (eksogen). Dari luar tubuh, ROS dapat berasal dari berbagai zat yang bersifat toksik seperti parasetamol. Metabolit reaktif toksik dan radikal bebas ROS dapat mengganggu integritas membran sel. Radikal bebas yang berlebihan akan menimbulkan stress oksidatif yang memicu proses peroksidasi terhadap lipid dan berlanjut menjadi kerusakan hepar.^{8,17,18}

Hasil pengamatan pada preparat kelompok perlakuan 1, perlakuan 2, dan perlakuan 3 yang diberikan ekstrak etanol belimbing wuluh dengan dosis bertingkat (0,4g, 0,8g, dan 1,6g) didapatkan adanya penurunan rerata skor kerusakan hepar yaitu P1 sebesar 1,76±0,16, P2 sebesar 1,52±0,17, dan P3 sebesar 1,36±0,16. Dari hasil penelitian seperti yang telah didapatkan, bahwa pemberian ekstrak belimbing wuluh berpengaruh terhadap gambaran histopatologi hepar tikus yaitu menurunkan tingkat kerusakan sel hati yang diinduksi parasetamol.

Kandungan flavonoid yang ada pada penelitian ini terdapat dalam buah belimbing wuluh diketahui mempunyai aktivitas hepatoprotektor. Senyawa-senyawa polifenol seperti flavonoid mampu menghambat reaksi oksidasi melalui penangkapan radikal bebas (*free radical scavenging*) dengan cara menyumbangkan satu electron pada elektron yang tidak berpasangan dalam radikal bebas sehingga banyaknya radikal bebas menjadi berkurang. Flavonoid diduga berpengaruh dalam menghambat kerusakan hati dengan cara mengikat radikal bebas sehingga dampaknya terhadap hati berkurang. Radikal bebas akan menyebabkan gangguan integritas membran hepatosit sehingga menyebabkan keluarnya berbagai enzim dari hepatosit sehingga hal ini menjadi indicator terjadinya kerusakan hati.¹⁹

Simpulan

Berdasarkan penelitian dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) terhadap penurunan kerusakan histopatologi hepar tikus galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol.

DaftarPustaka

1. Roberts E, Nunes VD, Buckner S, Latchem S, Constanti M, Miller P, dkk. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic review of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(1):552-59.
2. Clark R, Fisher JE, Sketris IS, Johnston GM. Population prevalence of high dose paracetamol in dispensed paracetamol/opioid prescription combinations: an observational study. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2012; 12(11):1-8.
3. Ryanita R, Utami S. Drug-induced liver injury pada pengguna propiltiourasil. *CKD-203*. 2013; 40(4):278:81.
4. Afadass S, Soares DA, Marroun HE. The association of prenatal exposure to paracetamol and neurodevelopmental disorders in childhood. *Erasmus Journal of Medicine*. 2017; 6(1):34-9.
5. Ibrahim T, Agnihotri A, Agnihotri AK. Paracetamol toxicity – an overview. *Emergency Med*. 2013; 3(6):1-3.
6. Jurnal YD, Sayoeti Y, Moriska M. Kelainan hati akibat penggunaan antipiretik. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2015; 4(3):978-87.
7. Soeksmanto A, Hapsari Y, Simanjuntak P. Kandungan antioksidan pada beberapa bagian tanaman mahkota dewa, *phaleria macrocarpa* (scheff) boerl (thymelaceae). *Biodiversitas*. 2007; 8(2):92-5.
8. Pestalozi G. The effect of tempe extract on damage liver cells in white rat with paracetamol-induce. *Medula*. 2014; 2(4):33-8.
9. Thamizh SN, Santhi PS, Sanjayakumar YR, Venugopalan TN, Vasanthakumar KG, Swamy GK. Hepatoprotective activity of *averrhoa bilimbi* fruit in acetaminophen induced hepatotoxicity in wistar albino rats. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2015; 7(1):535-40.
10. Arifuddin, Asri A, Elmatris. Efek pemberian vitamin c terhadap gambaran histopatologi hati tikus wistar yang

- terpapar timbal asetat. Jurnal Kesehatan Andalas. 2016; 5(1):215-20.
11. Dahlan MS. Statistik untuk kedokteran dan kesehatan. Seri ke-1. Edisi ke-6. Jakarta: Epidemiologi Indonesia 2014.
 12. Suharyadi A. Pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*annona muricata*) terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*rattus norvegicus*) yang diinduksi DMBA. [Skripsi]. Bandar Lampung: Universitas Lampung. 2014.
 13. Pramono S. Pengaruh formalin peroral dosis bertingkat selama 12 minggu terhadap gambaran histopatologi hepar tikus wistar. [Skripsi]. Semarang: Universitas Diponegoro. 2012.
 14. Kasno, Prasetyo A. Patologi hati dan saluran empedu ekstra hepatic. Semarang: Universitas Diponegoro. 2008.
 15. Hamidy MY, Malik Z, Machyar RM. Gambaran histopatologi kerusakan hati mencit yang diproteksi air rebusan daun sirih (*piper betle* linn). JIK. 2009; 3(1):40-8.
 16. Adeneye AA, Olagunju JO. Protective effect of oral ascorbic acid (vitamin c) against acetaminopen-induced hepatic injury in rats. African Journal of Biomedical Research. 2008; 11(1):183-90.
 17. Indahsari NK. Histopatologi hepar tikus putih (*rattus novergicus*) yang diinduksi dengan parasetamol dosis toksik pasca pemberian ekstrak etanol daun kelor (*moringa oleifera*). Jurnal Kimia Riset. 2017; 2(2)_123-30.
 18. Labibi MH. Pengaruh ekstrak buah belimbing wuluh (*averrhoa bilimbi* linn) terhadap struktur histologis hepar mencit (*mus musculus*) akibat paparan minyak jelantah. [Skripsi]. Surakarta: Universitas Sebelas Maret. 2015.
 19. Fahmi M, Fahrimal Y, Aliza D, Budiman H, Aisyah S, Hambal M. Gambaran histopatologi hati tikus (*rattus novergicus*) yang diinfeksi trypanosoma evansi setelah pemberian ekstrak kulit batang jaloh (*salix tetrasperma roxb*). Jurnal Medika Veterania. 2015; 9(2):141-45.