

Aktivitas Hepatoprotektif Ekstrak Umbi Bit (*Beta vulgaris* L.) pada Histologi Hepar Mencit yang diinduksi Parasetamol

Hepotoprotective Activity of *Beta vulgaris* on Histopathology Mice Induced by Paracetamol

Zikra Ulhusna¹, Rulia Meilina^{1*}, Mona Fathia², Raudhatun Nuzul ZA³

^{1, 1*, 2}Program Studi S-1 Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Ubudiyah Indonesia, Jl. Alue
Naga Desa Tibang Kota Banda Aceh

³Program Studi D-IV Kebidanan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Ubudiyah Indonesia, Jl. Alue Naga
Desa Tibang Kota Banda Aceh

*Corresponding Author: rulia.meilina@uui.ac.id

Abstrak

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas hepatoprotektif dari ekstrak etanol umbi bit pada histologi hepar mencit yang diinduksi parasetamol. Metode penelitian dilakukan secara eksperimental laboratorium. Mencit diberikan ekstrak etanol umbi bit dosis 500 mg/kg BB (P1), ekstrak etanol umbi bit dosis 300 mg/kg BB (P2), ekstrak etanol umbi bit dosis 100 mg/kg BB (P3), kontrol positif digunakan Curcuma® dan kontrol negatif digunakan Na CMC 0,5%. Perlakuan diberikan selama 7 hari berturut-turut. Pada hari ke-8 mencit diinduksi parasetamol dosis toksik selama 3 hari. Pada hari ke-10 dilakukan pembedahan untuk diambil hepar mencit. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa perlakuan dengan pemberian ekstrak etanol umbi bit dengan dosis 500 mg/kg BB, 300 mg/kg BB, dan 100 mg/kg BB dapat memberikan efek hepatoprotektif terhadap gambaran histopatologi hepar. Pada penelitian ini dapat disimpulkan umbi bit mempunyai efektivitas hepatoprotektor.

Kata kunci : Umbi Bit, Hepatoprotektif, hepar

Abstract

*This study aimed to investigate the hepatoprotective activity of the ethanolic extract of *Beta Vulgaris* in the liver histology of mice induced by paracetamol. The research method is carried out experimentally. Mice were given 500 mg/kgBW ethanolic extract of *Beta Vulgaris* (P1), 300 mg/kgBW of *Beta Vulgaris* ethanol extract (P2), 100 mg/kgBW of *Beta Vulgaris* ethanol extract (P3), positive control was used Curcuma® and negative control was used Na CMC 0,5%. The treatment was given for 7 consecutive days. On the 8th day, the mice were induced with a toxic dose of paracetamol for 3 days. On the 10th day, surgery was performed to take the liver of the mice. The results of this study indicate that the treatment with ethanol extract of *Beta Vulgaris* at a dose of 500 mg/kg BW, 300 mg/kg BW, and 100 mg/kg BW can provide a hepatoprotective effect on the histopathological features of the liver. In this study it can be concluded that *Beta Vulgaris* has hepatoprotective effectiveness.*

Keywords: *Beta vulgaris, hepatoprotective, Liver, Histopathology.*

PENDAHULUAN

Hepar merupakan organ serta kelenjar terbesar dari tubuh manusia setelah kulit. Terlibat dalam sintesis, penyimpanan dan metabolisme banyak senyawa endogen dan senyawa eksogen, termasuk metabolisme obat-obatan dan sangat berperan dalam sistem detoksifikasi toksin dari tubuh (Irianto, 2017). Ditinjau dari fungsinya maka dapat diprediksikan hati sangat rentan terhadap serangan penyakit yang dapat disebabkan oleh berbagai faktor seperti infeksi virus, zat beracun (misalnya alkohol, obat-obatan tertentu) salah satunya parasetamol dapat menyebabkan kerusakan pada hati pada penggunaan *overdosis*. Walaupun parasetamol dinyatakan aman pada dosis terapi, namun dosis tinggi parasetamol dapat menyebabkan kegagalan fungsi hati, memicu peradangan patologis, apoptosis, dan kerusakan DNA oksidatif (Baleni, Bekker, Walubo, & Plessis, 2015). Toksisitas pada hepar dapat dikurangi dengan adanya senyawa antioksidan. Dalam penelitian (Fotschki, Juskiewicz, Sojka, Jurgonski, & Zdunczyk, 2015) telah ditunjukkan bahwa beberapa fitokimia seperti fitosterol, karotenoid, polifenol dan betalain yang merupakan senyawa antioksidan terdapat dalam sayuran dan buah-buahan dapat mempengaruhi status kesehatan manusia dan hewan. Salah satu buah yang terdapat kandungan antioksidan adalah umbi bit.

Umbi bit terkenal memiliki antioksidan yaitu pigmen yang disebut betalain, yang sebagian besar terdiri dari merah hingga ungu betacyanin (betanin, isobetanin, probetanin dan neobetanin) dan betaxanthin berwarna kuning ke oranye (Kumar, Bhaumik, Chopra, & Devi, 2016). Beberapa riset juga ditemukan bahwa umbi bit mengandung serat yang memiliki efek baik terhadap kesehatan. Dengan adanya betalain sebagai senyawa antiradikal dan telah diakui memiliki kapasitas antioksidan yang tinggi dan merupakan molekul yang mengandung nitrogen yang memberikan umbi bit pewarnaan dan terkait dengan pemeliharaan proses reduksi oksidasi dan regulasi (Mikolajczyk & Czapski, 2017). Penelitian (Putri, 2016) menunjukkan hasil bahwa di dalam umbi bit terdapat pigmen betasianin yang termasuk flavonoid golongan khalkon dengan aktivitas antioksidan yang tinggi.

METODE PENELITIAN

Materials

Obat dan bahan kimia yang digunakan pada penelitian ini paracetamol, Na CMC, curcuma®, etanol 70%, akuades, larutan NaCl fisiologis, buffer netral formalin (BNF) 10%, ethanol, paraffin, pewarna preparat *hematoksin eosin* (HE), dan larutan xilol.

Skrining Fitokimia

Umbi bit diperoleh di pasar Penayong, Kecamatan Kuta Alam Kota Banda Aceh dan identifikasi di MIPA Biologi Universitas Syiah Kuala. Skirining fitokimia simplisia umbi bit meliputi meliputi alkaloid, flavonoid, tannin, saponin, fenolik dan steroid dan

triterpenoid (Meilina & Afriana, Efek Antiinflamasi Gel Kacang Hijau Pada Mencit Putih (Mus musculus), 2019).

Pembuatan ekstrak

Umbi bit dibersihkan dan dikeringkan hingga menjadi simplisia, lalu dihaluskan untuk memperoleh serbuk halus. Serbuk umbi bit diekstraksi dengan metode maserasi. Hasil ekstrak cair tersebut dipekatkan dengan rotary evaporator sehingga diperoleh ekstrak kental (Meilina, Suwarso, & Dalimunthe, Relaxation Effect of Ethanolic Extract of Averrhoa Bilimbi L. Leaves on Ileum Smooth Muscle Contraction of in Vitro Isolated Rat (Rattus novergicus), 2018).

Pembuatan suspensi Na CMC 0,5%

Sebanyak 5 mg/ml Na CMC ditaburkan kedalam lumpang yang berisi air suling panas sebanyak 10 mL. Didiamkan selama 15 menit hingga diperoleh masa yang transparan, digerus hingga terbentuk gel dan diencerkan dengan sedikit air suling, kemudian dituang ke dalam labu tentukur 100 mL, ditambah air suling sampai batas tanda. Suspensi ini digunakan sebagai pembawa ekstrak etanol umbi bit dan parasetamol.

Pembuatan Suspensi Curcuma®

Satu tablet Curcuma® mengandung 20 mg Curcuma xanthorrhiza. Sebanyak 20 tablet Curcuma® ditimbang, digerus halus dalam lumpang, kemudian timbang serbuk sebanyak 1.207,85 mg Curcuma xanthorrhiza. Serbuk yang ditimbang dimasukkan ke dalam lumpang kemudian ditambahkan Na CMC 0,5% sedikit demi sedikit sambil digerus hingga homogen lalu dimasukkan ke dalam labu tentukur 10 mL. Volume dicukupkan dengan suspensi Na CMC 0,5% sampai garis tanda.

Pembuatan suspensi parasetamol

Suspensi parasetamol dalam suspensi Na CMC 0,5% dibuat dengan cara timbang setara, 1.294,86 mg serbuk parasetamol yang telah ditimbang ke dalam suspensi Na CMC 0,5% di dalam lumpang, digerus hingga homogen lalu dimasukkan ke dalam labu tentukur 10 mL. Volume dicukupkan dengan suspensi Na CMC 0,5% sampai garis tanda.

Pembuatan suspensi Ekstrak Umbi Bit

Sebanyak 500 mg dosis ekstrak umbi bit dimasukkan kedalam lumpang, kemudian masukkan suspensi Na CMC 0,5% sedikit demi sedikit sambil digerus sampai homogen lalu dimasukkan kedalam labu tentukur 10 ml. Volume dicukupkan dengan Na CMC 0,5% sampai garis tanda. Prosedur yang sama dilakukan untuk pembuatan suspensi ekstrak umbi bit dosis 300 mg dan 100 mg.

Tabel 1. Kelompok perlakuan hewan uji

Kelompok	Perlakuan
P1	Diberikan ekstrak umbi bit dosis 500 mg/kg BB yg disuspensikan dalam Na CMC 0,5% per oral selama 7 hari
P2	Diberikan ekstrak umbi bit dosis 300 mg/kg BB yg disuspensikan dalam Na CMC 0,5% per oral selama 7 hari
P3	Diberikan ekstrak umbi bit dosis 100 mg/kg BB yg disuspensikan dalam Na CMC 0,5% per oral selama 7 hari
Kontrol positif	Diberikan Curcuma® per oral hingga hari ke-7
Kontrol negatif	Diberi larutan Na CMC 0,5% per oral hingga hari ke-7

Pada hari ke-8, mencit diinduksi dengan parasetamol dosis toksik secara oral selama 3 hari. Setelah 24 jam, tikus dikorbankan dengan cara embolik intrakardiak. Pada hari ke-10 dilakukan pengambilan hepar mencit melalui proses pembedahan (Meilina, Gultom, & Dewi, Relaksasi Ileum yang diinduksi Serotonin, 2021).

Pembuatan Sayatan Histologi Hepar

Pada hepar mencit dilakukan proses fiksasi minimal 1x24 jam, kemudian dehidrasi dengan memasukkan sampel ke dalam alkohol konsentrasi bertingkat, yaitu alkohol 70%, 80%, 90% dan 95% masing-masing dilakukan selama 24 jam dan dilanjutkan dengan alkohol 100% selama 1 jam yang diulang tiga kali pembilasan. Kemudian dilakukan parafin infiltrasi selama 4 jam, dilanjutkan proses embedding yaitu proses penanaman organ dalam media blok. Selanjutnya proses pemotongan sampel ukuran 6 um untuk di tempelkan di objek glass. Masukkan ke dalam pewarna (*water-based*) yaitu *Hematoxilyn-Eosin*. *Hematoxylin* 10 menit, cuci dengan air kran, masukkan ke etanol asam untuk menghilangkan kelebihan *hematoxylin*, bilas dengan akuades. Dehidrasi kembali dengan alkohol bertingkat, masing-masing tahapan selama 5 menit. 70% - 80% - 96% - 100%. Kemudian jaringan hepar mencit dilihat di bawah mikroskop cahaya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Skrining Fitokimia

Hasil skrining fitokimia umbi bit mengandung alkaloid, flavonoid, fenolik, saponin, tanin dan steroid/triterpenoid.

Hasil Uji Aktivitas *Hepatoprotektif*

Penelitian ini dilakukan dengan pemberian sediaan uji berupa perlakuan kontrol negatif diberikan Na CMC 0,5%, perlakuan kontrol positif diberikan Curcuma® dan ekstrak umbi bit dosis bertingkat yaitu dosis 500 mg/kg BB, 300 mg/kg BB dan 100 mg/kg BB. Perlakuan tersebut diberikan selama 7 hari. Pada hari ke-8 mencit diinduksi dengan parasetamol dosis 1.050 mg/kg BB mencit. Setelah perlakuan selesai mencit dibedah pada hari ke-10 untuk di ambil hepar dan di buat preparat histopatologi. Pemeriksaan histopatologi dilakukan dengan cara mencit dikorbankan pada akhir pengamatan, kemudian organ heparnya diambil untuk diamati secara mikroskopis. Pembuatan preparat histologi dengan metode block paraffin dan pewarnaan menggunakan Haematoxilin Eosin (HE). Kemudian dilanjutkan dengan pemeriksaan mikroskopis dengan menggunakan mikroskopis cahaya dengan perbesaran 400 kali pada seluruh lapang pandang pada setiap sediaan (Rohmani & Rakhmawatie, 2015).

Hasil pengamatan derajat histopatologi sel hepar yang mengalami degenerasi parenkimatosa, degenerasi hidropik, dan nekrosis pada kelompok perlakuan dapat dilihat pada Tabel 2 dibawah ini.

Tabel 2. Hasil Rata-Rata Skor Histopatologi Hepar Mencit

Kelompok Perlakuan	Skor Histopatologi
Kontrol Negatif	166,6
Kontrol Positif	113,2
Perlakuan I	136,4
Perlakuan II	152,0
Perlakuan III	131,6

Berdasarkan hasil yang terlihat pada tabel 1 diketahui bahwa terdapat perbedaan nilai rata-rata skor histopatologi hepar mencit pada tiap perlakuan yang diberikan. Hasil yang diamati pada pemberian parasetamol dosis toksik menunjukkan perubahan gambaran histopatologi yaitu terdapat perbedaan bermakna tingkat kerusakan struktur histopatologi hepar antara perlakuan kontrol negatif yang diberikan parasetamol dengan perlakuan yang lainnya, dikarenakan hewan uji pada kelompok ini tidak diberikan antioksidan sehingga banyak terjadi kerusakan sel hepar yang berupa kematian sel, degenerasi hidropik dan degenerasi parenkimatosa. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian parasetamol dosis toksik cukup membuat kerusakan pada hepar (Nugrametalina, 2017). Diagram rata-rata skoring histopatologi hepar.

Penelitian ini menggunakan analisis data menggunakan uji Kruskal Wallis yang kemudian dilanjutkan dengan uji analisis Mann-Whitney, dikarenakan pemeriksaan data berdasarkan uji normalitas menunjukkan data tidak berdistribusi normal dengan nilai Sig

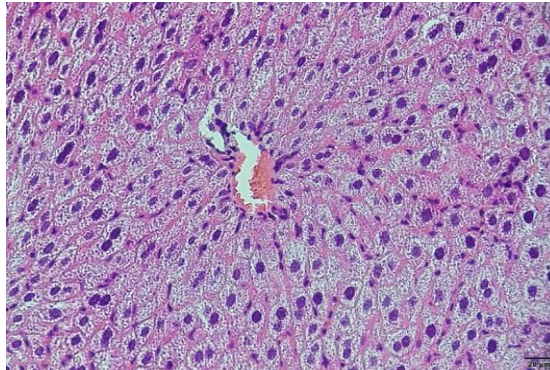
= 0,006 yakni lebih kecil dari 0,05. Uji Kruskal-Wallis digunakan untuk melihat adakah perbedaan yang bermakna pada tiap kelompok yang ditunjukkan dengan nilai $p < 0,05$. Hal ini terbukti dengan dilakukannya uji Kruskal-Wallis didapatkan angka signifikan sebesar $p = 0,000$ sehingga data dari masing-masing perlakuan percobaan penelitian menunjukkan perbedaan kerusakan sel hepar yang bermakna. Sehingga dapat disimpulkan bahwa setidaknya terdapat sepasang perbedaan skor kerusakan histologi hepar di antara kelima perlakuan penelitian tersebut. Penelitian ini dilanjutkan dengan menggunakan analisis Mann-Whitney dengan teknik *post hoc test*, yang bertujuan untuk mengetahui perlakuan mana yang mengalami perbedaan kerusakan sel hepar dan perlakuan mana yang tidak mengalami perbedaan kerusakan secara signifikan dengan membandingkan antara dua perlakuan (Nurrochmah, 2017).

Tabel 3. Hasil Analisis Mann-Whitney

Kelompok Perlakuan	Asymp. Sig. (0,05)
Kontrol Negatif & Kontrol Positif	0,016 ^{N,P}
Kontrol Negatif & Perlakuan	
Perlakuan I	0,021 ^{N,I}
Perlakuan II	0,009 ^{N,II}
Perlakuan III	0,009 ^{N,III}
Kontrol Positif & Perlakuan	
Perlakuan I	0,009 ^{P,I}
Perlakuan II	0,009 ^{P,II}
Perlakuan III	0,009 ^{P,III}
Kelompok Perlakuan	
Perlakuan I dan II	0,116 ^{L,II}
Perlakuan I dan III	0,293 ^{L,III}
Perlakuan II dan III	0,016 ^{L,III}

Hasil perbandingan perbedaan antara perlakuan kontrol negatif yang diberikan parasetamol dengan perlakuan kontrol positif yang diberikan curcuma® diperoleh nilai Sig (0,016) < 0,05. Dengan demikian, H₀ dapat ditolak. Dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan skor kerusakan histologi hepar di antara perlakuan kontrol negatif dan perlakuan kontrol positif. Hal ini menunjukkan bahwa kerusakan sel hepar yang disebabkan karena pemberian parasetamol dosis tunggal toksik 1.050 mg/kg BB mencit belum mampu memperbaiki mendekati normal oleh pemberian ekstrak etanol umbi bit dengan dosis 500 mg/kg BB dengan nilai rata-rata 136,4 dan diperoleh nilai signifikan 0,021 < 0,05, dosis 300 mg/kg BB dengan nilai rata-rata 152 dan diperoleh nilai signifikan 0,009 < 0,05, dan dosis 100 mg/kg BB dengan nilai rata-rata 131,6 dan diperoleh nilai signifikan 0,009 < 0,05. Namun secara rata-rata dan statistik kelompok perlakuan ekstrak etanol umbi bit dan kontrol negatif yang diinduksi parasetamol menunjukkan perbedaan yang signifikan hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol umbi bit mampu memberikan efek *hepatoprotektor* pada sel hepar dari kerusakan sel *hepatosit* akibat paparan

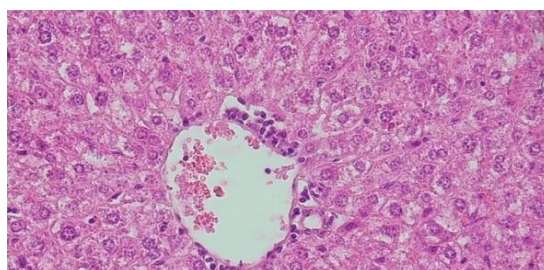
parasetamol yang diberikan peroral, meskipun efek perbaikan ekstrak etanol umbi bit tidak setara dengan kontrol positif yang diberikan curcuma®.



Gambar 1. Perlakuan Kontrol Negatif (Parasetamol)

Pada gambar di atas terlihat pada pemberian parasetamol hepar banyak mengalami kerusakan berupa degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik dan nekrosis. Mekanisme terbentuknya sel nekrosis setelah pemberian parasetamol berkaitan erat dengan fungsi hati. Parasetamol membentuk suatu gugus radikal bebas yang mempengaruhi lipid membran retikulum endoplasma sehingga menyebabkan perubahan morfologi dari membran retikulum endoplasma. Enzim-enzim retikulum endoplasma akan kehilangan aktivitas katalitiknya. Tidak dapat mensintesis protein dan selanjutnya konjugasi lipid dengan protein (*lipoprotein*) tidak dapat dikeluarkan dari hati ke dalam darah. Nekrosis akibat interaksi antara radikal bebas hasil biotransformasi parasetamol dan asam lemak tidak jenuh penyusun membran sel membentuk peroksida organik yang tidak stabil. Peroksida ini selanjutnya akan mudah pecah menjadi radikal bebas baru yang dapat memecah penyusunan membran sel selanjutnya (Yuwono, 2010).

Degenerasi hidropik atau swelling merupakan tahap awal terjadinya nekrosis yang ditandai dengan *hepatosis* yang membengkak, dimana terdapat vakuola berbentuk bundar dan berwarna pucat yang disebabkan lumpuhnya aktivitas pompa ion di plasma membrane sehingga tidak mampu mempertahankan keseimbangan ion dan cairan (Kumar, Bhaumik, Chopra, & Devi, 2016). Degenerasi parenkimatososa merupakan bentuk degenerasi paling ringan dan bersifat reversibel. Degenerasi parenkimatososa terjadi akibat kegagalan oksidasi yang menyebabkan air tertimbun dalam sel sehingga transportasi protein terganggu (Tamad, Hidayat, & Sulistiyo, 2011).



Gambar 2. Perlakuan Etanol Ekstrak Umbi Bit

Pada gambar diatas terlihat pada kerusakan hepar terjadi proses perbaikan dengan pemberian ekstrak etanol umbi bit . Umbi bit dapat dijadikan sebagai hepatoprotektor dengan adanya peningkatan suplai yang diberikan kepada tubuh dalam bentuk antioksidan sekunder yang akan membantu GSH (*Glutathion*) dalam menangani peningkatan jumlah NAPQI (*N-acetyl-p-benzoquinon imine*) yang terbentuk akibat mekanisme metabolisme tubuh yang secara langsung dilakukan oleh hepar. Suatu kondisi dimana sel hepar akan diikat oleh NAPQI (senyawa yang bersifat bebas akan mengikat asam amino) akan menjadi rusak. Namun, akan dapat tertanggulangi dengan banyaknya suplai antioksidan sekunder yang telah disediakan terlebih dahulu oleh ekstrak umbi bit (*Beta vulgaris L.*) sebagai mekanisme perlindungan. Maka dari itu, kerusakan sel hepar dapat terminimalisir dengan baik dimana sebelum NAPQI akan berikatan dengan asam amino sel hepar dan merusak sel hepar, sebagian besar antioksidan sekunder sudah tersedia dan berikatan dengan NAPQI. Sehingga, antioksidan memang mampu mencegah pembentukan radikal bebas dan membantu dalam memperbaiki kerusakan yang ditimbulkan oleh radikal bebas. Meningkatnya jumlah antioksidan menjadi pemasok ketersediaan *glutathion* yang akan mampu membantu mengurangi kerusakan pada hepar (Sayuti, 2015).

Hasil penelitian menunjukkan ekstrak umbi bit mengandung komposisi aktif yaitu flavonoid, terpenoid, fenolik, saponin, dan tanin. Umbi bit juga merupakan sumber terkaya betalain (Esatbeyoglu, Wagner , Schini-Kerth, & Rimbach, 2015). Umbi bit banyak mengandung senyawa antioksidan seperti polifenol, betalain, dan flavonoid sehingga berpotensi dapat dijadikan sebagai obat *hepatoprotektor*. *Hepatoprotektor* merupakan golongan senyawa obat yang dapat memelihara, mengobati, dan memulihkan hepar dari kerusakan. Flavonoid merupakan salah satu senyawa yang bertindak sebagai agen antioksidan dengan mereduksi radikal bebas yang merusak membran sel dan meregenerasi sel-sel. Betalain juga merupakan salah satu senyawa larut air serta antioksidan yang baik untuk stress oksidatif dan inflamasi. Pigmen merah-keunguan betaxantin dalam bit juga merupakan salah satu agen detoksifikasi yang baik bagi tubuh. Aktivitas antioksidan betalain lebih besar dibandingkan vitamin C dan polifenol (Vargas, MAdrigal , Morales, Esquivel , Esquivel , & Garcia, 2014).

KESIMPULAN

Kesimpulan yang dapat diperoleh dari penelitian ini adalah ekstrak etanol umbi bit memiliki efektivitas hepatoprotektor sehingga dapat dijadikan sebagai bahan obat yang dapat memberikan perlindungan pada hepar mencit jantan yang diinduksi parasetamol.

SARAN

Saran pada para peneliti selanjutnya adalah perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang uji toksisitas dari tanaman umbi bit agar mengetahui batasan dosis maksimum yang dapat digunakan.

DAFTAR PUSTAKA

- Baleni, R., Bekker, Z., Walubo, A., & Plessis, J. B. (2015). Co-administration of fresh grape fruit juice (GFJ) and bergamottin prevented paracetamol induced hepatotoxicity after paracetamol overdose in rats. *Toxicology Reports*.
- Esatbeyoglu, T., Wagner, A. E., Schini-Kerth, V. B., & Rimbach, G. (2015). Betanin—A food colorant with biological activity.
- Fotschki, B., Juskiewicz, J., Sojka, M., Jurgonski, A., & Zdunczyk, Z. (2015). Ellagitannins and Flavan-3-ols from Raspberry Pomace Modulate Caecal Fermentation Processes and Plasma Lipid Parameters in Rats. *Journal Molecules*.
- Irianto, K. (2017). *Anatomi dan Fisiologi*. Bandung: Alfabeta.
- Kumar, P., Bhaumik, A., Chopra, M., & Devi, K. (2016). Evaluation of anti diabetic activity of ethanolic extract of beet root (EEBT-Beta vulgaris) against streptozocin induced diabetic rats. *Jurnal of Drug Discovery and Therapeutics*.
- Meilina, R., & Afriana, S. (2019). Efek antiinflamsi gel kacang hijau pada mencit pada mencit. *Journal of Healthcare Technology and Medicine*, 5(2), 231-238.
- Meilina, R., Gultom, E. D., & Dewi, R. (2021). Relaksasi Ileum Yang Diinduksi Serotonin Relaxes The Serotonin Induced Contraction Of Ileum. 7(1).
- Meilina, R., Suwarso, E., & Dalimunthe, A. (2018). Relaxation effect of ethanolic extract of averrhoa bilimbi l. Leaves on ileum smooth muscle contraction of in vitro isolated rat (rattus norvegicus). *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(Spesial issue 1), 135-137.
- Mikolajczyk, B. K., & Czapski, J. (2017). Effect of pH Changes on Antioxidant Capacity and the Content of Betalain Pigments During the Heating of a Solution of Red Beet Betalains. *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*.
- Nugrametalina, U. S. (2017).). *Efek Hepatoprotektif Ekstrak Etanol Biji Alpukat (Persea americana Mill.) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Parasetamol*. Surakarta: Universitas Setia budi Surakarta.

- Nurrochmah, L. (2017). *Efek Hepatoprotektif Ekstrak Ethanol Buah Strawberry (Fragaria Sp.) Pada Kerusakan Oksidatif Hepar Mencit (Mus musculus) Yang Diinduksi Parasetamol Dengan Indikator Kadar SGPT*. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Putri, S. M. (2016). *Identifikasi dan Uji Antioksidan Senyawa Betasianin dari Ekstrak Buah Bit Merah (Beta vulgaris L)*. Skripsi. Semarang: Universitas Negeri Semarang.
- Rohmani, A., & Rakhmawatie, M. D. (2015). efek ekstrak kulit manggis terhadap gambaran histopatologi hepar tikus wistar yang diinduksi formalin.
- Sayuti, K. (2015). *Antioksidan Alami dan Sintetik*. Padang: Andalas University Press.
- Tamad, F. S., Hidayat, Z. S., & Sulistiyo, H. (2011). Gambaran Histopatologi Hepatosit Tikus Putih Setelah Pemberian Jintan Hitam Dosis 500 Mg/Kgbb, 1000 Mg/Kgbb, Dan 1500 Mg/Kgbb Selama 21 Hari (Subkronik). 5(3).
- Vargas, M. N., MAdrigal , S. E., Morales, G. A., Esquivel , C. C., Esquivel , S. J., & Garcia, L. Y. (2014). Pengaruh Pemberian Analgesik Kombinasi Parasetamol dan Tramadol terhadap Kadar Kreatinin Serum Tikus wistar.
- Yuwono. (2010). Pengaruh Pemberian Analgesik Kombinasi Parasetamol dan Tramadol terhadap Kadar Kreatinin Serum Tikus wistar. 5(4).