

PENGARUH EKSTRAK DAUN KERSEN (*MUNTINGIA CALABURA L*) TERHADAP INTEGRITAS MUKOSA ESOFAGUS TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI ETANOL DAN SOFT DRINK

Risqa Wahyuni¹, Hermawan Istiadi², Astika Widy Utami³

¹Mahasiswa Program Studi S-1 Ilmu Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

² Staf Pengajar Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

³ Staf Pengajar Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

JL. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar belakang: Prevalensi konsumsi alkohol dan *soft drink* di Indonesia melonjak tinggi. Konsumsi alkohol dan *soft drink* dapat merusak sfingter dan menyebabkan iritasi pada mukosa esofagus. Kersen (*Muntingia calabura L.*) merupakan tanaman buah tropis yang mudah dijumpai. Daun kersen mengandung senyawa antioksidan flavonoid yang efektif menghambat mediator inflamasi, sehingga dapat mencegah terjadinya kerusakan jaringan dan mengurangi efek buruk etanol dan *soft drink* terhadap esofagus.

Tujuan: Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L*) terhadap integritas mukosa esofagus tikus wistar yang diinduksi etanol dan *soft drink*.

Metode: Penelitian *quasi experimental* dengan metode “*post test only control group design*” menggunakan 26 tikus wistar jantan yang terbagi menjadi 4 kelompok, yaitu K1 diinduksi etanol 40% 1,8 ml/hari, K2 diinduksi *soft drink* 50 ml/hari, P1 diberikan ekstrak daun kersen 500 mg/kgBB kemudian etanol 40%, P2 diberi ekstrak daun kersen 500 mg/kgBB kemudian *soft drink* 50 ml/hari. Perlakuan selama 30 hari, lalu tikus diterminasi dan dilakukan pengamatan mikroskopis dengan kriteria *Barthel-Manja*.

Hasil: Kelompok K1 dan K2 menunjukkan kerusakan pada mukosa esofagus. Sedangkan kelompok P1 dan P2 terdapat perbaikan yang bermakna. Terdapat perbedaan signifikan integritas mukosa esofagus antara kelompok K1 dengan kelompok P1 ($p=0,000$) dan antara kelompok K2 dengan kelompok P2 ($p=0,000$). Perbedaan yang tidak signifikan terdapat antara kelompok K1 dengan kelompok K2 ($p=0,061$) dan kelompok P1 dengan kelompok P2 ($p = 0,045$).

Kesimpulan: Pemberian ekstrak daun kersen 500 mg/kgBB memberikan perbaikan yang bermakna terhadap integritas mukosa esofagus tikus wistar yang diinduksi etanol dan *soft drink*.

Kata kunci: Etanol, *soft drink*, integritas mukosa esofagus.

ABSTRACT

EFFECT OF CHERRY LEAF EXTRACT (*MUNTINGIA CALABURA L*) ON INTEGRITY ESOPHAGEAL MUCOSA OF WISTAR RATS INDUCED BY ETHANOL AND SOFT DRINK

Background: Consumption of alcohol and soft drinks in Indonesia had been increasing dramatically. In the other hand, Consumption of alcohol and soft drinks could damage esophageal sphincter and caused irritation of esophageal mucosa. Cherry (*Muntingia calabura L*) is a kind of tropical fruit were easy to find. Cherry leaf contained flavonoid antioxidant compounds that effective to inhibit the inflammatory mediators, it could prevent tissue damage and reduce the negative effect of ethanol and soft drinks to esophagus.

Objective: This study was admitted to find the effect of cherry leaf extract (*Muntingia calabura* L) on esophageal mucosa integrity of wistar rats after induced by ethanol and soft drink.

Methods: The quasi experimental method with “post test only control group design” was used as the method of the study. 26 male wistar rats were divided into 4 groups. K1 was a group of wistar rats that induced by 40% ethanol with dosage of 1.8 ml/day. Another group was K2 that induced by soft drink 50 ml/day. P1 group was induced by cherry leaf extract 500 mg/kg and then 40% ethanol, the last group was P2 that induced by cherry leaf extract 500 mg/kg and then soft drink 50 ml / day. The treatment last for 30 days, then the rats were terminated. After obtained 26 samples, microscopic observation were held and the result were scored by Barthel-Manja criteria.

Result: There were damage in esophageal mucosa in group K1 and K2. While group P1 and P2 showed a significant improvements. There were significant differences between the esophageal mucosal integrity in K1 group and P1 group ($p = 0.000$) and between groups K2 with P2 group ($p = 0.000$). There was no difference between K1 with K2 groups ($p = 0.061$) and P1 with P2 group ($p = 0.045$).

Conclusion: Cherry leaf extract 500 mg/kg of body weight provides significant improvement of esophageal mucosa integrity in wistar rats who were induced with ethanol and soft drinks.

Keywords: Ethanol, soft drink, integrity of the esophageal mucosa.

PENDAHULUAN

Minuman beralkohol sudah dikenal dan digunakan oleh manusia sejak ribuan tahun. Masyarakat menemukan variasi penggunaan alkohol termasuk dalam makanan, obat-obatan, minuman dan bahan pelumas. Hal ini dapat dinilai dari upaya *World Health Organization* (WHO) dalam memperkirakan beban penyakit global yang menyatakan alkohol memiliki angka mortalitas dan morbiditas lebih tinggi dari tembakau.¹

Menurut data WHO pada tahun 2010, proporsi pemakaian alkohol di Indonesia mencapai 0,6 liter per kapita, relatif kecil dibandingkan negara lain. Menurut Riset Kesehatan Dasar tahun 2007, angka konsumsi alkohol adalah 4,9%, dan pada tahun 2014 angka ini melonjak tajam menjadi 23%, yakni sekitar 14,4 juta penduduk.² Hal ini dipengaruhi oleh meningkatnya status sosial ekonomi sebagian besar penduduk, mulai munculnya budaya minum alkohol, dan semakin mudahnya akses untuk mendapatkan alkohol secara bebas.³

Soft drink atau minuman berkarbonasi merupakan minuman yang berasal dari efek penginjeksian gas karbondioksida ke dalam minuman sehingga tampak bergelembung-gelembung. Kandungan sederhana yang terdapat dalam soft drink yaitu 90% air, sisanya kombinasi pemanis buatan, gas CO₂, penguat rasa, zat pewarna, dan zat pengawet.⁴

Berdasarkan *hasil* studi diet total Balitbangkes Kemenkes 2014, tingkat konsumsi minuman berkarbonasi di Indonesia cukup tinggi. Rerata konsumsi minuman cair selain air putih mencapai 25,0 gram per orang/hari. Minuman berkarbonasi atau bersoda adalah

minuman kedua yang paling banyak dikonsumsi masyarakat Indonesia. Rata-rata per hari, beberapa orang mengonsumsi minuman berkarbonasi sebanyak 2,4 gram, dengan populasi 1,1 persen dari total jumlah penduduk Indonesia atau sekitar 2,7 juta penduduk.²

Hasil penelitian pada tahun 2002 yang dilakukan oleh Stermer, konsumsi alkohol dalam jumlah kecil atau besar berefek langsung pada sfingter esofagus yang dapat merusak mukosa esofagus dan juga menyebabkan terjadinya ulkus lambung. Selain itu, penelitian tentang *soft drink* pada tahun 1999 juga dilakukan oleh Kapicioglu yang melaporkan bahwa minuman berkarbonasi memiliki efek proliferasi pada mukosa esofagus akibat iritasi.^{4,5}

Kersen (*Muntingia calabura L.*) atau disebut juga talok merupakan tanaman buah tropis termasuk dalam famili *Elaeocarpaceae* yang mudah dijumpai. Daun kersen telah dilaporkan memiliki antioksidan, antitumor, antinociceptik, antiinflamasi, antipiretik, antiproliferatif, dan antibakteri. Ekstrak metanol daun kersen telah terbukti memiliki antioksidan berupa senyawa fenol dan folifenol. Salah satu contohnya adalah flavonoid. Flavonoid efektif menghambat mediator inflamasi, sehingga dapat mencegah terjadinya kerusakan jaringan.⁶

Ekstrak daun kersen secara signifikan dapat melindungi cedera mukosa lambung, mengurangi daerah ulkus dinding lambung, dan secara histologi juga dapat mengurangi edema dan infiltrasi leukosit lapisan submukosa akibat induksi etanol.⁶

METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan *quasi experimental dengan metode post test only control group design* yang menggunakan hewan coba sebagai objek penelitian. Sampel penelitian diambil dari populasi secara acak dengan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi penelitian ini adalah tikus wistar jantan umur 2-3 bulan, berat badan rata-rata 200-300 ± 20 gram, tingkah laku dan aktivitas normal. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah tikus sakit dalam masa adaptasi. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L*) dengan dosis 500 mg/kgBB, etanol 40% dengan dosis 1,8 ml/hari, dan *soft drink* dengan dosis 50 ml/hari. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah integritas mukosa esofagus tikus wistar.

Penelitian ini dilakukan dimulai dari adaptasi sampel selama satu minggu di laboratorium dan diberi pakan standar. Satu ekor tikus dilakukan uji pra eksperimental kemudian diterminasi dan diambil organ esofagus untuk dibuat preparat. Sampel dipilih

berdasarkan *simple random sampling*, 24 ekor tikus strain wistar jantan dibagi dalam empat kelompok.

Kelompok kontrol pertama, tikus wistar diberi pakan standar dan minuman beralkohol 40% per oral dosis 1,8 ml/hari dengan bantuan sonde. Kelompok kontrol kedua, tikus wistar di beri pakan standar dan *soft drink* per oral dengan dosis 50 ml/hari secara *ad libitum*. Kelompok perlakuan pertama, Tikus wistar yang diberi pakan standar secara *ad libitum*. Setelah itu diberikan ekstrak daun kersen dengan dosis 500 mg/kgBB dan 60 menit kemudian diberikan minuman beralkohol 40% per oral dengan dosis 1,8 ml/tikus/hari dengan bantuan sonde. Kelompok perlakuan kedua, tikus wistar diberi pakan standar secara *ad libitum* dan diberikan ekstrak daun kersen dengan dosis 500 mg/kgBB. Setelah 60 menit, diberikan *soft drink* per oral dengan dosis 50 ml/tikus/hari yang diletakkan di tempat minum di dalam kandang, pada jam 4 sore – 8 pagi. Setelah jam 8 pagi, digantikan dengan minum standar. Perlakuan pada hewan coba dilakukan selama 30 hari berturut turut.

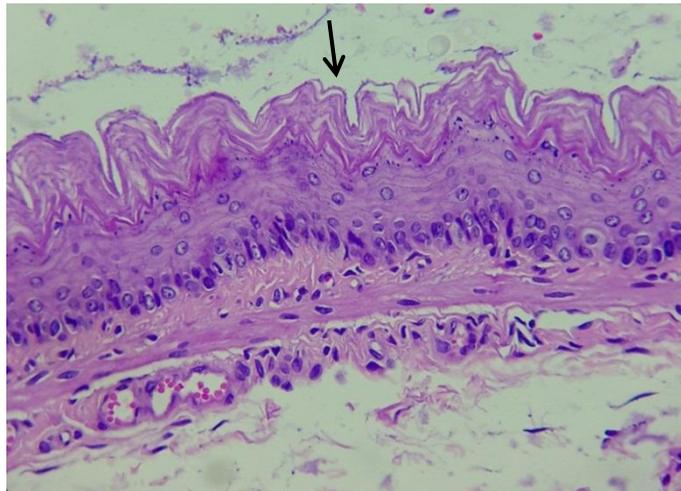
Pada hari ke- 31 semua hewan coba dimatikan dengan cara dislokasi *vertebra servikalis*, kemudian organ esofagus diambil untuk selanjutnya dibuat preparat histologi dengan metode blok parafin dengan pengecatan HE. Pemeriksaa histopatologi jaringan mukosa esofagus meliputi *processing* dengan pengambilan jaringan dan fiksasi, pemotongan blok, dan pengecatan HE. Dari setiap sampel dibuat preparat jaringan esofagus dan akan dibaca dalam lima lapangan pandang yaitu dari keempat sudut dan bagian tengah preparat dengan pembesaran 400x serta dianalisis menggunakan mikroskop cahaya untuk dinilai integritas mukosanya. Pengamatan dilakukan oleh peneliti dan ahli secara *blind* dalam rangka penghindaran subjektivitas. Pengamatan derajat kerusakan integritas mukosa esofagus dilakukan berdasarkan modifikasi skala *Barthel-Manja*.

HASIL

Penelitian ini terdapat 4 kelompok perlakuan terhadap hewan coba, dimana masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor tikus sehingga terdapat 24 hasil pengamatan dengan total keseluruhan pengamatan 120 preparat. Pengamatan dilakukan oleh dua orang pengamat dengan *blinding method* dan didapatkan nilai Kappa > 0,60..

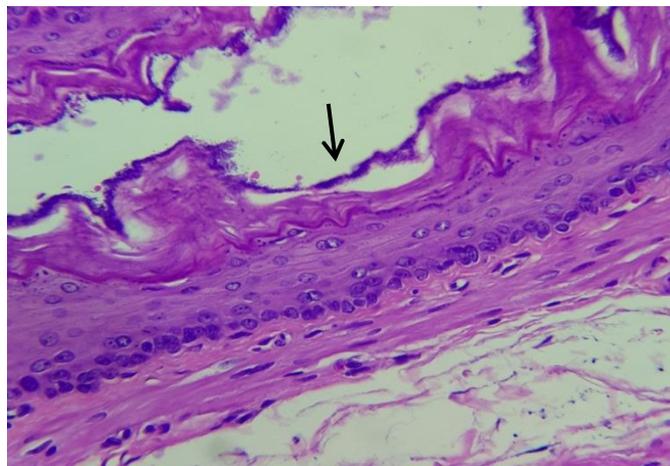
Gambaran mikroskopis integritas mukosa esofagus kelompok K1 dan kelompok K2 secara mayoritas memperlihatkan adanya penurunan integritas mukosa esofagus. Kerusakan tersebut meliputi deskuamasi epitel (Gambar 2) dimana epitel lepas kurang dari setengah bagiannya, merupakan kerusakan ringan epitel tanda adanya celah pada mukosa; erosi

permukaan epitel (Gambar 3) dimana epitel lepas dari setengah bagiannya; dan ulserasi (Gambar 4) dimana epitel lepas sampai lapisan lamina propria dan muskularis mukosa. Sedangkan gambaran mikroskopis integritas mukosa esofagus pada kelompok P1 dan kelompok P2 memperlihatkan adanya peningkatan integritas mukosa esofagus dimana terdapat kerusakan yang lebih sedikit atau normal (Gambar 1) yaitu tidak terdapat kerusakan patologis dibandingkan kelompok yang lain.

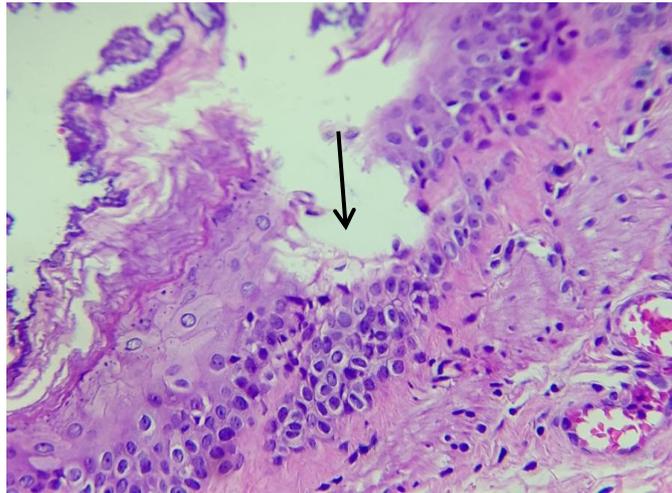


Gambar 1. Mukosa Esofagus Normal. Pengecatan HE. 400x
(panah hitam : Epitel normal)

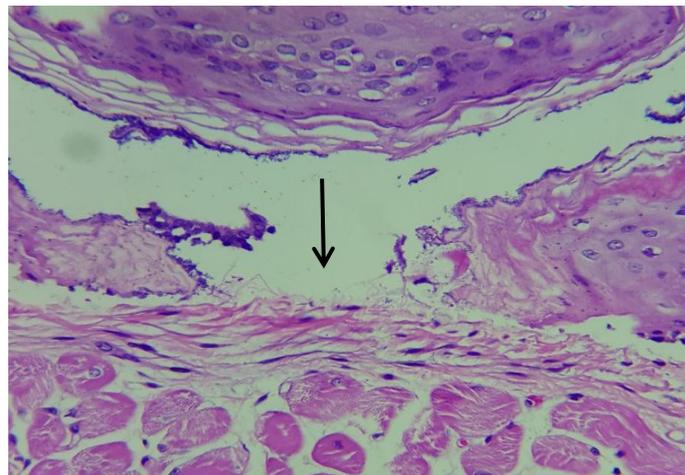
Pada gambaran mikroskopis deskuamasi epitel tampak ada celah pada permukaan epitel mukosa esofagus. Lapisan submukosa dan muskularis masih dalam keadaan normal. Sedangkan pada gambaran mikroskopis erosi terlihat adanya kerusakan sampai lapisan submukosa dan ulserasi terdapat kerusakan sampai lamina propria.



Gambar 2. Deskuamasi Epitel Mukosa Esofagus. Pengecatan HE. 400x
(panah hitam : Deskuamasi epitel)



Gambar 3. Erosi Permukaan Epitel Esofagus. Pengecatan HE. 400x
(Panah hitam: Erosi permukaan epitel)



Gambar 4. Ulserasi Mukosa Esofagus. Pengecatan HE. 400x
(Panah hitam: Ulserasi)

Tabel 1. Analisa Deskriptif Integritas Mukosa Esofagus

Kelompok	Normal	Deskuamasi Epitel	Erosi Permukaan Epitel	Ulserasi	Total
K1	0,0% (0)	26,7% (8)	73,3% (22)	0,0% (0)	100,0% (30)
K2	0,0% (0)	20,0% (6)	56,7% (17)	23,3% (7)	100,0% (30)
P1	23,3% (7)	66,7% (20)	10,0% (3)	0,0% (0)	100,0% (30)
P2	43,3% (13)	56,7% (17)	0,0% (0)	0,0% (0)	100,0% (30)
Total	16,7% (20)	42,5% (51)	35,0% (42)	5,8% (7)	100,0% (120)

Kelompok K1 menunjukkan kerusakan berupa deskuamasi epitel sebanyak 26,7% dan erosi permukaan epitel paling banyak yaitu 73,3%. Sedangkan pada kelompok K2 terdapat kerusakan berupa deskuamasi epitel 20%, ulserasi 23,3%, dan erosi 56,7%. Kelompok P1 menunjukkan adanya epitel normal 23,3%, erosi permukaan epitel 10%, dan deskuamasi epitel yang paling banyak yaitu 66,7%. Sedangkan pada kelompok P2 menunjukkan hasil yang normal 43,3% dan deskuamasi epitel 56,7%. Pada kelompok K1 terhadap P1 terdapat penurunan jumlah kerusakan, yaitu berkurangnya erosi permukaan epitel yang bergeser ke deskuamasi permukaan epitel serta adanya mukosa esofagus yang normal pada kelompok P1. Pada kelompok K2 terhadap P2 juga terdapat penurunan jumlah kerusakan, dimana pada kelompok P2 sudah tidak terdapat erosi dan ulserasi dan terdapat mukosa esofagus yang normal.

Pembuktian hipotesis dilakukan dengan menggunakan uji *Kruskal-Wallis* untuk mengetahui perbedaan antar kelompok percobaan. Pengolahan data dilakukan dengan menggunakan *software* analisis statistik. Uji *Kruskal-Wallis* didapatkan $p=0,000$ ($p < 0,05$) sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antar kelompok percobaan. Pengujian data lalu dilanjutkan dengan *Mann-Whitney* untuk mengetahui tingkat kemaknaan statistik dari setiap kelompok hasil yang dapat dilihat dari tabel 2.

Tabel 2. Hasil Uji Non-Parametrik *Mann-Whitney* dari Hasil Skoring Integritas Mukosa Esofagus

Kelompok	Nilai p			
	K1	K2	P1	P2
K1	-	0,061	0,000*	-
K2	0,061	-	-	0,000*
P1	0,000*	-	-	0,045
P2	-	0,000*	0,045	-

Keterangan : *signifikan $p < 0,05$

Tabel uji *Mann-Whitney* menunjukkan perbedaan signifikan integritas mukosa esofagus antara kelompok K1 dengan kelompok P1 ($p=0,000$) dan antara kelompok K2 dengan kelompok P2 ($p=0,000$). Perbedaan yang tidak signifikan terdapat antara kelompok K1 dengan kelompok K2 ($p=0,061$) dan kelompok P1 dan kelompok P2 ($p = 0,045$).

PEMBAHASAN

Kelompok kontrol pertama mengalami penurunan integritas mukosa lebih banyak dibandingkan kelompok perlakuan pertama. Adanya penurunan integritas mukosa esofagus telah membuktikan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, bahwa pemberian etanol atau minuman beralkohol secara akut maupun kronik dapat mengubah morfologi dan struktur intraseluler saluran cerna.⁷ Mekanisme etanol dapat menurunkan integritas mukosa esofagus dikarenakan etanol dalam metabolismenya dapat menimbulkan interaksi dengan senyawa lain didalam tubuh atau bersifat sebagai radikal bebas yang dapat menghasilkan senyawa toksik seperti ROS (*Reactive Oxygen Species*). ROS bereaksi dengan molekul sel dan dapat menyebabkan kerusakan yang kompleks. Alkohol juga menyebabkan kerusakan mukosa secara langsung dengan memfasilitasi penetrasi ion hidrogen.⁸

Kelompok kontrol kedua memperlihatkan kerusakan lebih banyak dibandingkan kelompok perlakuan kedua. Hal ini disebabkan karena pemberian secara kronis dan tingginya kandungan asam dan gas karbondioksida dalam *soft drink*, sehingga menyebabkan terjadinya peradangan serta iritasi konstan pada mukosa esofagus. Pemberian *soft drink* 50 ml yang diletakkan ditempat minum hewan coba rata-rata yang di konsumsi oleh hewan coba hanya 39,24 ml/hari.

Daun kersen memiliki efek protektif karena daun kersen mempunyai senyawa flavonoid yang berpotensi sebagai antioksidan dan mempunyai bioaktivitas sebagai obat. Pada penelitian sebelumnya, antioksidan dari ekstrak daun kersen dapat menangkal kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh etanol absolut. Aktivitas flavonoid berkaitan dengan aktivitas antiulcerogenik, dimana aktivitas tersebut dapat menghalangi terjadinya kerusakan mukosa yang merupakan pertahanan utama terhadap agen endogen dan eksogen ulserogenik. Flavonoid juga dilaporkan dapat melindungi mukosa dan mencegah pembentukan lesi oleh berbagai agen nekrotik. Hal ini diketahui bahwa banyak flavonoid menampilkan antisekresi dan sifat sitoprotektif dalam berbagai uji eksperimental. Menurut penelitian Zakaria et al (2007) dan Heinrich (2009), daun kersen mengandung senyawa flavonoid yang bermanfaat dalam makanan karena berupa senyawa fenolik, senyawa ini yang bersifat antioksidan kuat.^{9,10}

Adanya perbaikan pada mukosa esofagus, selain karena efek protektif dari ekstrak daun kersen juga disebabkan oleh pertahanan mukosa esofagus itu sendiri. Mukus yang disekresi oleh kelenjar komposita pada esofagus bagian atas dapat mencegah ekskoriasi mukosa oleh makanan atau bahan kimia yang baru masuk, sedangkan kelenjar komposita

dekat perbatasan esofagus lambung melindungi dinding esofagus dari pencernaan oleh getah lambung yang mengalami refluks ke esofagus bawah. Sel epitel pada esofagus merupakan salah satu organ yang memiliki sel labil. Sel labil ialah sel yang mempunyai kemampuan regenerasi (penggantian sel atau jaringan yang mengalami kerusakan oleh sel yang sama fungsinya) dan kecepatan pengembalian yang tinggi sehingga sel-sel yang hilang akan cepat diganti.^{11,12}

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi penelitian ini antara lain terkait dengan kemungkinan adanya faktor stres pada tikus dan keterbatasan yang ada pada penelitian, seperti perbedaan waktu dan cara pemberian etanol, *soft drink*, dan ekstrak daun kersen yang menimbulkan perbedaan stres pada tikus, pemakaian dosis etanol, *soft drink*, dan ekstrak daun kersen yang kurang bervariasi dalam kelompok-kelompok percobaan, perbedaan jumlah konsumsi *soft drink* pada tikus kelompok K2 dan P2 yang mungkin dapat berpengaruh terhadap timbulnya gangguan integritas mukosa esofagus pada hewan coba. Selain itu, parameter pemeriksaan integritas mukosa esofagus hanya menggunakan kriteria *Barthel-Manja*.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

- 1) Etanol 40% dosis 1,8 ml/kgBB dapat menurunkan integritas mukosa esofagus tikus wistar.
- 2) *Soft drink* 50 ml dapat menurunkan integritas mukosa esofagus tikus wistar.
- 3) Pemberian ekstrak daun kersen 500 mg/kgBB dapat meningkatkan integritas mukosa esofagus tikus wistar yang diinduksi etanol.
- 4) Pemberian ekstrak daun kersen 500 mg/kgBB dapat meningkatkan integritas mukosa esofagus tikus wistar yang diinduksi *soft drink*.

Saran

- 1) Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai penggunaan ekstrak daun kersen dengan dosis yang berbeda dan durasi waktu yang lebih lama serta perlu diteliti efek samping dari ekstrak daun kersen.
- 2) Perlu adanya penelitian mengenai ekstrak daun kersen sebagai pengobatan.
- 3) Konsumsi minuman beralkohol dan *soft drink* hendaknya dibatasi atau dihentikan, mengingat efek negatifnya terhadap organ.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rehm J, et al. Alcohol as a risk factor for burden of disease. Geneva, report submitted to the World Health Organization, 2001a.
2. Departemen Kesehatan R I. Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar Indonesia Tahun 2007. Depkes RI, Jakarta. 2008.
3. Murtado TM. Hubungan Sebab Kematian dengan Alkohol pada Jenazah Forensik di Instalansi Kedokteran Forensik RSUP Dr. Sardjito Tahun 1993-2013. Repository Universitas Gajah Mada, Yogyakarta. 2014.
4. Stermer, Edy. Alcohol Consumption and the Gastrointestinal Tract. MD Department of Gastroenterology, Bnei Zion Medical Center and Rappaport Faculty of Medicine, Technion-Israel Institute of Technology, Haifa, Israe (2002)
5. Kapicioglu S, Baki A, Reis A, Tekelioglu Y. Cola Consumption and Oesophagitis. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10770368>.1999;12(4):306-8
6. Ibrahim IA, et al. Leaves Extract of Muntingia Calabura Protects Against Gastric Ulcer Induced by Ethanol in Sprague-Dawley Rats. Clin Exp Pharmacol. 2012;01(S5). doi:10.4172/2161-1459.S5-004.
7. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. Physiol Rev. 82;2002:47-95
8. Susan B. Alkohol dalam Buku Ajar Farmakologi Dasar dan Klinik. Jakarta:Penerbit Buku Kedokteran,EGC.2010
9. Zakaria Z. A., Mohamed A. M., Jamil N. S. M., et al, 2011. In Vitro Antiproliferative and Antioxidant Activities of the Extracts of Muntingia Calabura Leaves. The America Jurnal of Chinese medicine. 39 (1):183-200
10. Heinrich M., Barner J., Gibbons S., Williamson E.M., 2009, Farmakognosi dan Fitoterapi. Jakarta. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Hal : 82-3
11. Guyton, A.C. and John, E. Hall. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 11. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2007.
12. Underwood, JCE. Patologi Umum dan Sistemik I. Jakarta; EGC; 1999