



Tersedia daring pada: <http://ejurnal.undana.ac.id/jvn>

**GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)
JANTAN PASCA PEMBERIAN EKSTRAK INFUSA BUAH PARE (*Momordica
charantia L.*) LOKAL NTT**

Agnes Y. Taek¹, Nemay A. Ndaong², Cynthia A. Gaina³

¹Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Nusa Cendana, Kupang

²Departemen Anatomi, Fisiologi, Farmakologi, dan Biokimia, Fakultas Kedokteran Hewan,
Universitas Nusa Cendana, Kupang

³Departemen Klinik, Reproduksi, Patologi, dan Nutrisi, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Nusa
Cendana, Kupang

Abstract

Riwayat Artikel: Diterima: 2 Februari 2019 Direvisi: 5 Juli 2019 Disetujui: 22 Desember 2019	<p><i>Hepatic is the largest gland in the body. Hepatic function in the metabolism and detoxification of a wide variety of compounds into the body. Infusion extract of bitter melon (<i>M. charantia L.</i>) fruit is a herbal preparation containing chemical compounds such as flavonoids, glycosides, triterpenoids, polyphenols, alkaloids, saponins, and tannins. Excessive drug dosing in a long period of time, can make liver damage acute, subacute or chronic. Toxic effects of drugs often seen in the tissues, especially the liver and kidneys are on histology, appearing as inflammatory cell infiltration, hidropic degeneration, fatty degeneration and necrosis. The purpose of this study is to determine the effect of variations in dose infusion extract of bitter melon fruit (<i>M. charantia L.</i>) locally NTT against white picture rat liver histopathology (<i>R. norvegicus</i>) male and determine the effective dose infusion extract of bitter melon fruit (<i>M. charantia L.</i>) NTT local who gave a response, or effects on fertility drugs white rat (<i>R. norvegicus</i>) male. The method used in this study is completely randomized design method namely by dividing the mice randomized into two treatment groups with different doses variations. Analysis of the data used is descriptive. The results obtained showed that the average infiltration in P1 was 5.8 ± 6.7, while the P2 is 3.7 ± 5.5. Hydropic degeneration in P1 was 17.3 ± 10.7 and in P2 was 63.5 ± 32.7. fatty degeneration in P1 was 2.3 ± 4.4 and $10.2 \pm$ At P2 is 9.5. Necrosis of P1 was 0.5 ± 0.8, while the P2 is 4.2 ± 2.9.</i></p>
Keywords: Antifertility, Histopathology, <i>Momordica</i> , White rat,	
Korespondensi: yohaningsihagnes@gmail.com	

PENDAHULUAN

Pare merupakan salah satu tumbuhan yang kaya akan khasiat dan mudah di peroleh serta dibudidayakan di daerah tropis, khususnya di Indonesia. Secara umum pare dapat dimanfaatkan sebagai larvasida (Habibie et al., 2015), anti mitosis (Jannah, 2009), anti helmintes, anti virus HIV/AIDS, antiulcer, anti inflamasi, anti mikroba, anti diabetes, anti kanker (Rita, et al., 2008) dan menurunkan kadar kolesterol (Izzatika, 2011). Adapun senyawa yang berperan sebagai antifertilitas bagi hewan jantan pada buah pare (*M. charantia L.*), yaitu saponin, tannin, alkaloid (Sudarno, et al., 2011), flavanoid dan triterpenoid (Limtrakul, et al., 2013) yang mampu mengurangi jumlah sel-sel spermatogenik (Ilyas, 2004).

Hepar merupakan kelenjar terbesar dalam tubuh, yang berfungsi dalam proses metabolisme dan detoksifikasi berbagai macam senyawa. Hepatotoksin adalah senyawa kimia yang memiliki efek toksik pada sel hepar / hepatosit. Pemberian dosis obat berlebihan dengan pemberian dalam jangka waktu yang lama, dapat menimbulkan kerusakan hepar akut, subakut maupun kronis. Efek toksik obat-obatan sering terlihat dalam jaringan terutama hepar dan ginjal yang pada pemeriksaan histologis, tampak berupa infiltrasi sel radang, degenerasi hidropis, degenerasi melemak dan nekrosis..

METODOLOGI

Waktu dan Lokasi Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Oktober 2016 sampai Maret 2017. Pengumpulan sampel buah pare (*M. charantia L.*) dilakukan di Laboratorium Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Nusa Cendana. Pembuatan ekstrak infusa dilakukan di Laboratorium di Laboratorium Anatomi Fisiologi Farmakologi Biokimia Veteriner, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Nusa Cendana dan pembuatan preparat histopatologi hepar di Laboratorium Patologi Rumah Sakit Siloam Kupang.

Materi Penelitian

Alat yang digunakan selama penelitian adalah kandang hewan coba (bak plastik), kawat, timbangan analitik (Ohaus®), beaker glass, mikroskop, pengaduk, blender (Philips®), saringan, kain flanel

putih, gelas ukur, sendok takaran, botol minum, spuit 3 ml, sarung tangan, masker, panci infusa, kompor, thermometer air, bunsen, 1 set alat bedah minor, papan fiksasi, skalpel, blade, jarum pentul, kaca objek, penutup kaca, tissue cassette, freezer, tissue floating bath, slide rack, rak khusus untuk pewarnaan, rotary microtome, embedding station, tisu, block paraffin, pot organ, cawan petri, dan mikroskop cahaya (Olympus).

Bahan yang digunakan hewan coba tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley dewasa berat 200 g sampai 250 g, umur 2 bulan sebanyak 12 ekor, pakan BR-II, aquadest, air mineral, sekam padi, buah pare, spiritus, aluminium foil, ketamin, xylazine, alkohol 70 %, 80 %, 90 %, 95 % dan 100%, xylol, larutan haematoxilin, larutan eosin, Canada's Balsam, dan paraffin.

Persiapan Ekstrak Infusa Buah Pare (*M. charantia L.*)

Buah pare (*M. charantia L.*) dicuci dengan air mengalir dan dibersihkan daging buahnya. Daging buah ditimbang sesuai dosis pemberian yaitu, kelompok P1 1250 mg/kgBB dan kelompok P2 2500 mg/kgBB, lalu dihaluskan dengan menambahkan 100 ml aquadest. Daging buah dimasukkan ke dalam panci infusa yang sebelumnya telah dipanaskan hingga suhu air di dalamnya telah mencapai 90 °C. Pemanasan dilakukan selama 15 menit dengan mempertahankan agar suhu air tetap 90 °C, sambil sesekali diaduk. Penyaringan dilakukan dalam keadaan panas menggunakan kain flannel putih (Mistica, 2016).

Persiapan Hewan Coba dan Pembagian Kelompok

Hewan coba yang digunakan adalah 12 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan berusia ± 2 bulan dengan berat badan ± 200 gram sampai 250 gram. Tikus dibagi ke dalam 2 kelompok perlakuan secara acak yang terdiri dari 6 ekor pada masing-masing kelompok yaitu, kelompok P1 dan kelompok P2.

Perlakuan Hewan Coba

Tikus putih (*R. norvegicus*) jantan ditimbang berat badan setiap ekor tikus, dan dilakukan uji skrining farmakologi untuk mengetahui status fisiologis dan kesehatan setiap ekor tikus. Aklimatisasi dilakukan selama 7 hari, tikus diberi pakan standar dan minum secara ad libitum. Pada hari ke-8, tikus mulai diberi

perlakuan ekstrak infusa buah pare (*M. charantia* L.) selama perlakuan, tikus dipuaskan minum selama 12 jam dan tetap diberi pakan. Perlakuan diberikan selama 48 hari. Pada hari ke-52 tikus dinekropsi, dilakukan koleksi organ hepar untuk dibuat preparat histopatologi.

Pembuatan Preparat Histopatologi

Hepar difiksasi dengan larutan BNF (Buffered Neutral Formalin) 10%, yang sebelumnya telah direndam dalam formalin 10%, setelah itu cuci dengan air mengalir. Hepar dipotong menjadi ukuran ± 3 mm, kemudian di masukkan ke dalam embedding cassette. Jaringan didehidrasi dalam larutan alkohol bertingkat dari alkohol 70%, 80%, 96% dan alkohol absolut selama masing-masing ± 1 jam. Sisa alkohol dibersihkan dengan larutan clearing yaitu, xilol I, II, III masing-masing 30 menit. Infiltrasi parafin cair ke dalam jaringan dengan suhu oven 56°C , lalu diletakkan ke dalam kotak kertas. Setelah itu, dimasukkan ke dalam lemari es dengan suhu 4°C hingga membeku. Blok parafin dipotong menggunakan pisau mikrotom putar setebal $3\ \mu\text{m}$ sampai $6\ \mu\text{m}$ dan hasil irisan ditempelkan pada kaca objek. Preparat pada kaca objek dipanaskan sampai jaringan mengembang dengan sempurna,

kemudian jaringan dipindahkan ke dalam water bath selama beberapa detik sampai mengembang sempurna.

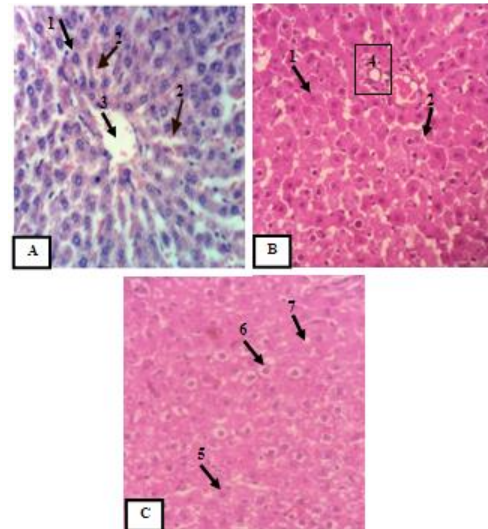
Diulangi proses deparafinisasi dan dehidrasi, setelah itu dilakukan pewarnaan dengan Hematoksin selama 1 menit dan pewarnaan Eosin selama 2 menit. Sediaan dikeringkan dengan menempatkan slide diatas kertas tissue pada tempat datar, ditetesi dengan bahan mounting yaitu kanada balsam dan ditutup dengan penutup kaca. Pengamatan preparat menggunakan mikroskop cahaya pada 5 lapang pandang dengan pembesaran 400x.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Gambaran Histopatologi Hepar

Gambaran histopatologi sel hepar normal menunjukkan struktur hepatosit normal, berbentuk poligonal, batas sinusoid jelas, sitoplasma sel tidak ada granulasi dan tidak pucat, tidak ada vakuola, tidak ditemukan degenerasi dan nekrosis. Gambaran sel hepar normal dan gambaran pada masing-masing

kelompok perlakuan P1 (ekstrak infusa buah pare $1250\ \text{mg/kgBB/hari/ekor}$) dan kelompok perlakuan P2 (ekstrak infusa buah pare $2500\ \text{mg/kgBB/hari/ekor}$) dapat dilihat pada Gambar 1.



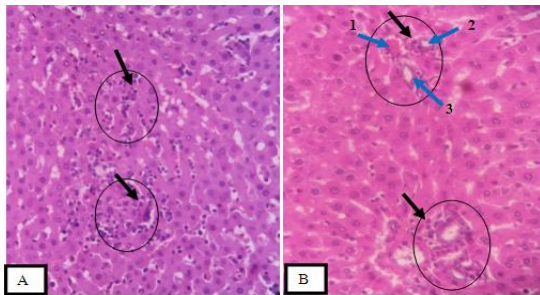
Gambar 1. Gambaran histopatologi hepar tikus putih (*R. norvegicus*) jantan dengan pewarnaan H&E (perbesaran 400x); A. Gambaran hepatosit normal (1) dengan batas sinusoid jelas (2), dan vena sentralis (3); B. Gambaran hepatosit pada kelompok P1 dosis $1250\ \text{mg/kgBB}$; dan C. Gambaran hepatosit pada kelompok P2 dosis $2500\ \text{mg/kgBB}$, terlihat adanya sel radang (4), degenerasi hidropis (5), degenerasi melemak (6), dan nekrosis (7)

Berdasarkan Gambar 1 di atas, maka dapat dilihat bahwa terdapat beberapa perubahan yang terjadi pada sel hepatosit tikus perlakuan pada P1 dan P2, yakni :

Infiltrasi Sel Radang

Histopatologi pada hepatosit berupa infiltrasi sel radang merupakan tingkat kerusakan ke-1. Berdasarkan hasil tingkat infiltrasi sel radang pada P1 (ekstrak infusa buah pare $1250\ \text{mg/kgBB}$) lebih besar dibandingkan pada P2 (ekstrak infusa buah pare $2500\ \text{mg/kgBB}$). Rerata infiltrasi sel radang pada P1 adalah 5.8 ± 6.7 dan P2 adalah 3.7 ± 5.5 . Selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 1 dan Gambar 3.

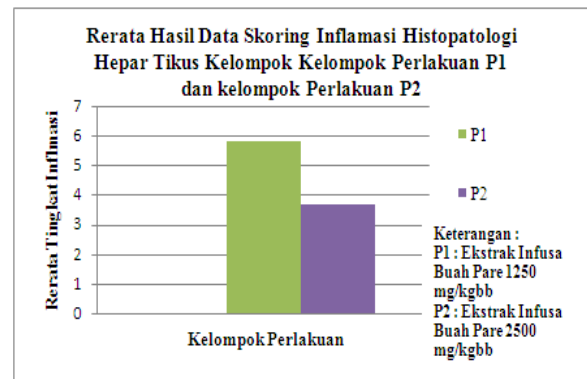
Mandrasari (2014) menyatakan bahwa radang merupakan respon mekanisme pertahanan tubuh terhadap kerusakan yang mempengaruhi jaringan, baik bersifat lokal maupun yang masuk ke dalam tubuh. Pengaruh-pengaruh merusak (noksi) dapat berupa noksi fisika, kimia, bakteri, parasit, asam, basa kuat dan bakteri. Peradangan dapat terjadi karena rusaknya sel endotel karena sangat peka terhadap zat toksin yang masuk ke dalam peredaran darah. hepar. Pada Gambar 2 menunjukkan adanya infiltrasi neutrofil di parenkim hepar maupun di vaskular hepar pada P1 dan P2.



Gambar 2. Perubahan Infiltrasi Sel Radang pada gambaran histopatologi hepar tikus putih (*R. norvegicus*) jantan dengan pewarnaan H&E pembesaran 400x (A) Kelompok perlakuan P1 dan (B) Kelompok perlakuan P2; (P1 dan P2) perlakuan dosis 1250 mg/kgBB dan dosis 2500 mg/kgBB, (A) anak panah hitam menunjukkan adanya infiltrasi sel radang berupa neutrofil yang tersebar di parenkim hepar, sedangkan (B) anak panah hitam menunjukkan neutrofil berada disekitar vaskuler baik itu vena porta (1) dan vena sentralis. Selain itu, juga terdapat neutrofil di (2), duktus biliaris (3).

Tabel 1. Rerata Hasil Data Skoring Inflamasi pada Histopatologi Hepar Tikus Kelompok Perlakuan P1 dan Kelompok Perlakuan P2

Kelompok Perlakuan	Rerata Data Skoring Histopatologi Hepar Tikus	
	Inflamasi (mean±SD)	
	Tingkat Kerusakan Ke-1	
P1	5.8±6.7	
P2	3.7±5.5	

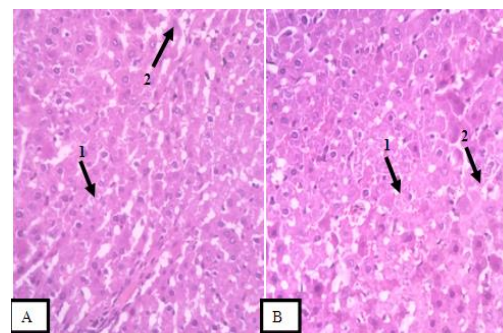


Gambar 3. Rerata Hasil Data Skoring Inflamasi pada Histopatologi Hepar Tikus Kelompok P1 dan P2

Berdasarkan pemaparan di atas, dapat dikatakan bahwa akumulasi senyawa kimia yang terakumulasi dalam hepar selama pemberian ekstrak infusa buah pare dalam jangka waktu yang lama, dapat mengakibatkan senyawa kimia tersebut memiliki efek toksin bagi hepar sendiri.

Degenerasi Hidropis

Degenerasi hidropis adalah tingkat kerusakan ke-2. Degenerasi hidropis merupakan keadaan yang paling sering muncul sebagai akibat dari kerusakan sel, yang ditandai dengan peningkatan jumlah air di dalam sel yang menyebabkan sitoplasma dan organel sel tampak membengkak dan bervakuola. Keadaan degenerasi hidropis dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Perubahan gambaran histopatologi berupa degenerasi hidropis dan degenerasi melemak pada hepar tikus putih (*R. norvegicus*) jantan dengan pewarnaan H&E (A) Kelompok perlakuan P1 (perbesaran 400x) dan (B) Kelompok perlakuan P2 (perbesaran 400x); (P1 dan P2) menunjukkan adanya degenerasi hidropis dan (1), adanya degenerasi melemak (2)

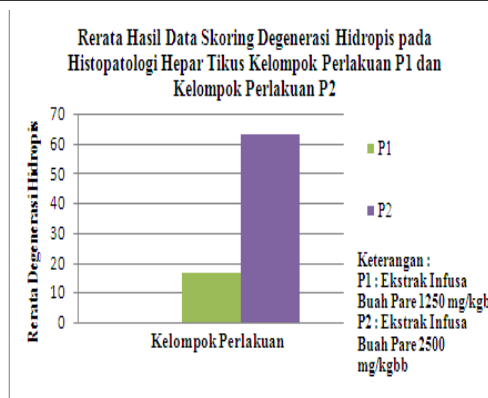
Berdasarkan Tabel 2 dan Gambar 5, dapat dilihat rerata degenerasi hidropis P1 adalah 17.3 ± 10.7 dan P2 adalah 63.5 ± 32.7 . Hal ini berarti tingkat degenerasi hidropis P2 lebih besar dibandingkan dari P1. Hal ini dapat dikarenakan paparan toksin dari metabolit sekunder yang terkandung di dalam ekstrak infusa buah pare, sehingga mengganggu transport aktif ion natrium keluar sel.

Nasman, et al., (2014) menyatakan bahwa tingginya konsentrasi zat metabolit sekunder yang terkandung dalam tumbuhan seperti alkaloid dan saponin, menyebabkan gangguan pada permeabilitas membran hepatosit. Kerusakan membran sel menyebabkan kebocoran membran, mengganggu aktivitas transport K^+ yang keluar dari sel dan masuknya sejumlah Ca^{2+} , Na^+ , dan air ke dalam sel. Akibat banyaknya cairan ekstrasel yang masuk ke dalam sitoplasma, menyebabkan penggelembungan sitoplasma, mitokondria, dan retikulum endoplasmik kasar (King dan Joseph, 1996 dalam Fahmi, et al., 2015).

Zat aktif yang terkandung dalam ekstrak infusa buah pare berpotensi menjadi zat toksik ketika masuk ke dalam peredaran darah. Ketepatan dosis obat sangatlah penting, apabila penggunaan obat menggunakan dosis yang berlebihan maka akan memiliki efek toksik (Sari, 2006). Dosis kelompok perlakuan P1 adalah 1250 mg/kgBB, kelompok perlakuan P2 adalah 2500 mg/kgBB. Namun, berdasarkan hasil penelitian Abalaka, et al., (2012), dosis penggunaan pare sebagai tanaman obat herbal yang aman yaitu 800 mg/kgBB. Pada dosis 1200 mg/kgBB, menunjukkan perubahan pada makroanatomi organ hepar, ginjal dan jantung.

Tabel 2. Rerata Hasil Data Skoring Degenerasi Hidropis pada Histopatologi Hepar Tikus Kelompok Perlakuan P1 dan Kelompok Perlakuan P2

Rerata Data Skoring Histopatologi Hepar Tikus	
Kelompok Perlakuan	Degenerasi Hidropis (mean \pm SD)
Tingkat Kerusakan Ke-2	
P1	17.3 ± 10.7
P2	63.5 ± 32.7



Gambar 5. Rerata Hasil data Skoring degenerasi hidropis pada histopatologi hepar tikus kelompok P1 dan P2

Penggunaan obat-obatan herbal yang diberikan dalam jumlah banyak dan dosis yang tidak dihitung, maka dapat menyebabkan obat terakumulasi dalam hepar, limpa, jantung, dan ginjal. Hal ini dapat menyebabkan disfungsi organ-organ ini yang mungkin berakibat fatal. Berdasarkan pemaparan tersebut, maka dapat disimpulkan bahwa pemberian dosis 1250 mg/kgBB dapat menyebabkan perubahan pada morfologi hepar.

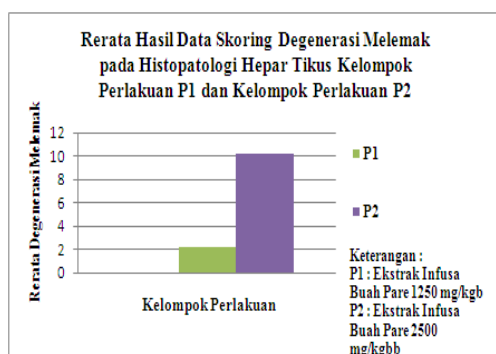
Degenerasi Melemak

Hasil degenerasi melemak pada P1 adalah 2.3 ± 4.4 dan P2 adalah 10.2 ± 9.5 (Tabel 3 dan Gambar 6). Tingkat kerusakan struktur ke-3 pada kelompok P2 lebih besar dibandingkan dari kelompok P1. Hal ini dapat terjadi karena ketidakseimbangan proses metabolisme akibat besarnya dosis yang diberikan pada kelompok P2, sehingga terjadi perubahan morfologi dan penurunan fungsi hepar akibat akumulasi lemak dalam sitoplasma.

Hal ini sesuai dengan pernyataan Suhita, et al., (2013) bahwa salah satu etiologi dari degenerasi melemak adalah toksin, malnutrisi protein, diabetes melitus, obesitas dan anoksia. Degenerasi melemak dapat juga diakibatkan oleh senyawa terpenoid dan steroid yang terkandung dalam ekstrak infusa buah pare (Fahmi, et al., 2015). Apabila intensitas paparan suatu zat terhadap suatu organ ditingkatkan dan diberikan dalam kurun waktu yang lama, maka akan menimbulkan perubahan morfologis dan fungsi.

Tabel 3. Rerata Hasil Data Skoring Degenerasi Melemak pada Histopatologi Hepar Tikus Kelompok Perlakuan P1 dan Kelompok Perlakuan P2

Rerata Data Skoring Histopatologi Hepar Tikus	
Kelompok Perlakuan	Degenerasi Melemak (mean±SD)
Tingkat Kerusakan Ke-3	
P1	2.3±4.4
P2	10.2±9.5



Gambar 6. Rerata Hasil data Skoring degenerasi melemak pada histopatologi hepar tikus kelompok P1 dan P2

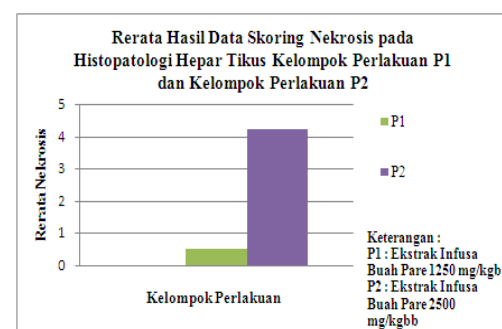
Nekrosis

Nekrosis merupakan tingkat kerusakan struktur hepatosit ke-4. Pada hasil, rerata nekrosis pada Tabel 4 dan Gambar 7, bahwa P1 adalah 0.5 ± 0.8 dan P2 adalah 4.2 ± 2.9 . Hal ini berarti, tingkat kerusakan P2 lebih besar dibandingkan P1. Hal ini dapat dikarenakan pemberian dosis yang diberikan pada P2. Pemberian ekstrak infusa buah pare (*M. charantia* L.) dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan senyawa antioksidan menjadi prooksidan. Flavanoid, saponin, alkonoid dan tanin yang terkandung dalam ekstrak infusa pare mempunyai fungsi sebagai antioksidan. Konsentrasi antioksidan yang diberikan berpengaruh pada laju oksidasi. Pada konsentrasi tinggi aktivitas antioksidan berubah menjadi prooksidan yang dapat merusak sel (Suryani, et al., 2013). Ketika dosis antioksidan dan prooksidan tidak seimbang atau kadar antioksidan tinggi, sedangkan prooksidan rendah, maka tubuh akan membentuk senyawa prooksidan untuk menyeimbangkan kadarnya dengan antioksidan. Hal ini akan

mengakibatkan sel-sel radikal bebas tidak bisa diperbaiki lagi (Adikara, et al., 2013).

Tabel 4. Rerata Hasil Data Skoring Nekrosis pada Histopatologi Hepar Tikus Kelompok Perlakuan P1 dan Kelompok Perlakuan P2

Rerata Data Skoring Histopatologi Hepar Tikus	
Kelompok Perlakuan	Nekrosis (mean±SD)
Tingkat Kerusakan Ke-4	
P1	0.5±0.8
P2	4.2±2.9



Gambar 7. Rerata Hasil Data Skoring Nekrosis pada Histopatologi Hepar Tikus Kelompok Perlakuan P1 dan Kelompok Perlakuan P2

SIMPULAN

Dari hasil pengamatan mikroskopis histopatologi hepar tikus putih (*R. norvegicus*) jantan menunjukkan bahwa, perlakuan ekstrak infusa buah pare lokal NTT pada dosis 1250 mg/kgBB dan dosis 2500mg/kgBB terdapat perubahan, pada hepatosit yaitu, infiltrasi sel radang, degenerasi hidropis, degenerasi melemak dan nekrosis.

Gambaran histopatologi hepar tikus pada kelompok perlakuan dengan pemberian dosis 2500mg/kgBB menunjukkan perubahan kerusakan hepar yang lebih signifikan dibandingkan gambaran histopatologi hepar tikus pada kelompok perlakuan dengan pemberian dosis 1250mg/kgBB. Dosis yang memberi efek obat sebagai antifertilitas dan tidak terlalu berefek dan menyebabkan kerusakan pada hepar yaitu 1250mg/kgBB.

Saran

Perlu dilakukan determinasi buah pare lokal NTT sebelum melakukan penelitian lanjutan, agar selanjutnya dapat diidentifikasi dan diklasifikasikan ke dalam kelompok spesies yang jelas. Perlu dilakukan penelitian serupa dengan menggunakan ekstrak etanol buah pare lokal NTT agar senyawa metabolit sekunder yang ada pada buah pare lokal NTT lebih efektif terserap pada saat pembuatan ekstrak, dengan variasi dosis yang lebih bervariasi.

Perlu dilakukan penelitian mengenai skrining fitokimia senyawa yang ada pada buah pare lokal NTT untuk dapat mengidentifikasi secara pasti kandungan senyawa metabolit sekunder yang terkandung di dalam buah pare tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

- Abalaka, M.E., Olonitola, O.S., Onaolapo, J. A. and Inabo, H. I., 2009. Evaluation of Acute Toxicity of *Momordica charantia* Extract Using Wistar Rats To Determine Safety Levels and Usefulness of The Plant In Ethnochemotherapy. *Int. Jor. P. App. Scs.*, 3(4):1-6, 2009.
- Fahmi, M., Fahrimal, Y., Aliza, D., Budiman, H., Aisyah, S., dan Hambal, M., 2015. Gambaran Histopatologis Hati Tikus (*Rattus norvegicus*) yang Diinfeksi *Trypanosoma Evansi* Setelah Pemberian Ekstrak Kulit Batang Jaloh (*Salix tetrasperma* Roxb). *Jurnal Medika Veterinaria* Vol. 9 No. 2, Agustus 2015.
- Habibie, S. R., Jusuf, H, Amalia, L, 2015. Pengaruh Pemberian Dosis Ekstrak Kulit Buah Pare (*Momordica charantia* L.) terhadap Kematian Larva Nyamuk *Aedes Aegypti*. Artikel. Universitas Negeri Gorontalo.
- Ilyas S, 2004. Prospek *Luffa aegyptica* Sebagai Bahan Antifertilitas. Artikel. Jurusan Biologi FMIPA. USU. Medan.
- Izzatika, C, P, 2011. Pengaruh Kombinasi Ekstrak Kunyit (*Curcuma longa* L.) dan Ekstrak Pare (*Momordica charantia* L.) terhadap Kadar Kolesterol Total Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). [Skripsi]. Fakultas Kedokteran. Universitas Sebelas Maret. Surakarta.
- King, N. W. and Joseph, A., 1996. Intracellular and extracellular deposition; degenerations. In *Veterinary Pathology*. Jones T. C., R. D. Hunt and N.W. King. (Eds.). 6th ed. Blackwell Publishing Professional. USA. Dalam : Fahmi, M., Fahrimal, Y., Aliza, D., Budiman, H., Aisyah, S., dan Hambal, M., 2015. Gambaran Histopatologis Hati Tikus (*Rattus norvegicus*) yang Diinfeksi *Trypanosoma Evansi* Setelah Pemberian Ekstrak Kulit Batang Jaloh (*Salix tetrasperma* Roxb). *Jurnal Medika Veterinaria* Vol. 9 No. 2, Agustus 2015.
- Limtrakul, P, Pitchakarn, P, dan Suzuki, S, 2013. Kuguacin J, a Triterpenoid from *Momordica charantia* Linn: A Comprehensive Review of Anticarcinogenic Properties. *Licensee In Tech*.
- Mistika, M. R, 2016. Perbandingan Terapi Kombinasi dan Terapi Tunggal Infusa Buah Pare (*Momordica charantia*) dan Metformin® terhadap Gambaran darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) pada Kondisi Hiperglikemia. [Skripsi]. FKH. Universitas Nusa Cendana. Kupang.
- Nasman, N, Kharisma, Y, dan Dananjaya, R, 2014. Prosiding Pendidikan Dokter : Uji Toksisitas Akut Ekstrak Air Buah Pepaya (*Carica papaya* L.) Muda terhadap Kadara ALT Plasma dan Gambaran Histopatologi Hepar Mencit. Prosiding Penelitian Sivitas Akademika Unisba (Kesehatan). FK Universitas Islam Bandung.
- Rita, W, S, Suirta, I. W, dan Sabikin, A, 2008. Isolasi dan Identifikasi Senyawa yang Berpotensi sebagai Antitumor pada Daging Buah Pare (*Momordica charantia* L). *Jurnal Kimia* 2 (1):5.
- Sari, L. O. R. K, 2006. Pemanfaatan Obat Tradisional dengan Pertimbangan Manfaat dan Keamanannya. *Review Artikel. Majalah Ilmu Kefarmasian*, Vol. III, No.1, April 2006, 01 – 07.
- Sudarno, Setiorini, F. A, dan Suprpto, A, 2011. Efektifitas Ekstrak Tanaman Meniran (*Phyllanthus niruri*) Sebagai antibakteri *Edwardsiella tarda* secara In Vitro. Surabaya : *Jurnal Ilmiah Perikanan dan Kelautan* Vol. 3 No. 1.

Suhita, N. L. P. R, Sudira, I. W, Winaya, I. B. O, 2013. Histopatologi Ginjal Tikus Putih Akibat Pemberian Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica*) Peroral. Buletin Veteriner Udayana. Vol. 5 No. 2, Agustus 2013.

Suryani N, Endang T, Aulanni'am. 2013. Pengaruh Ekstrak Metanol Biji Mahoni terhadap Peningkatan Kadar Insulin, Penurunan Ekspresi TNF- α dan Perbaikan Jaringan Pankreas Tikus Diabetes. Jurnal Kedokteran Brawijaya 27 (3) : 137 - 14.