



**UJI TOKSISITAS SUB AKUT EKSTRAK ETANOL 70% BIJI NANGKA
(*Artocarpus heterophyllus* Lam.) PADA MENCIT *Mus musculus*)
DENGAN PARAMETER KADAR SGOT DAN SGPT SERTA
HISTOLOGI HATI**

Skripsi

**Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Farmasi**

**Disusun Oleh:
Nina Yuniar
1404015244**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF.DR.HAMKA
JAKARTA
2018**

Skripsi dengan Judul

**UJI TOKSISITAS SUBAKUT EKSTRAK ETANOL 70% BIJI NANGKA
(*Artocarpus heterophyllus* Lam.) PADA MENCIT (*Mus musculus*)
DENGAN PARAMETER KADAR SGOT DAN SGPT SERTA
HISTOLOGI HATI**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh :
Nina Yuniar, NIM 1404015244

Tanda Tangan

Tanggal

Ketua

Wakil Dekan I

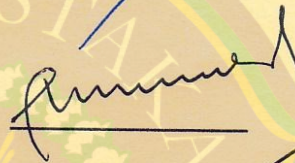
Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt.



25/7/17

Penguji I

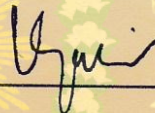
Dr. Priyanto, M.Biomed., Apt.



28/11/2018

Penguji II

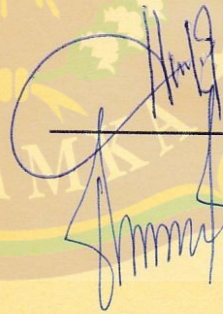
Dra. Hayati, M.Farm.



12/11 - 2018

Pembimbing I

Kriana Efendi, M.Farm., Apt.



29/11-18

Pembimbing II

Dwitiyanti, M.Farm., Apt.

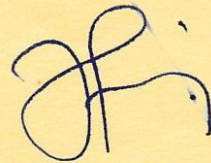


29/11-18

Mengetahui:

Ketua Program Studi

Kori Yati, M.Farm., Apt.



29/11-2018

Dinyatakan lulus pada tanggal: **29 Oktober 2018**

ABSTRAK

UJI TOKSISITAS SUBAKUT EKSTRAK ETANOL 70% BIJI NANGKA (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) PADA MENCIT (*Mus musculus*) DENGAN PARAMETER KADAR SGOT DAN SGPT SERTA HISTOLOGI HATI

Nina Yuniar
1404015244

Nangka merupakan salah satu tumbuhan yang digunakan sebagai obat tradisional. Pada penelitian sebelumnya, ekstrak biji nangka mempunyai efek sebagai anti hiperglikemia. Penggunaan obat-obat herbal sebagai anti hiperglikemia biasanya digunakan dalam jangka waktu yang panjang. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui efek toksik yang di timbulkan setelah pemberian berulang ekstrak biji nangka. Dosis yang digunakan yaitu 250mg/kgBB, 500mg/kgBB dan 1000mg/kgBB diberikan secara oral selama 30 hari. Pengamatan yang telah dilakukan meliputi pengamatan gejala toksik, pengamatan histologi serta pemeriksaan nilai SGOT dan SGPT tidak menunjukkan adanya gejala toksik dan kerusakan organ dilihat dari diameter vena sentralis. Hasil tersebut menunjukkan bahwa penggunaan ekstrak etanol biji nangka dalam satu bulan tidak menyebabkan toksik.

Kata kunci : *Artocarpus heterophyllus* Lam. biji nangka, hati, histologi, SGOT, SGPT, Toksisitas subakut.

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat-Nya sehingga penulis, dapat menjalani masa studi perkuliahan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi ini, dengan judul :

“UJI TOKSISITAS SUBAKUT EKSTRAK ETANOL 70% BIJI NANGKA (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) PADA MENCIT (*Mus musculus*) DENGAN PARAMETER KADAR SGOT DAN SGPT SERTA HISTOLOGI HATI”

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana farmasi pada Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.

Penulisan skripsi ini tidak terlepas dari semua pihak yang telah memberikan bimbingan, bantuan, nasehat dan semangat. Oleh karena itu pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Bapak Dr. Hadi Sunaryo, M.Si., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka, Jakarta.
2. Bapak Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt selaku Wakil Dekan I Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka, Jakarta.
3. Ibu Dra. Sri Nevi Gantini, M.Si., selaku Wakil Dekan II Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka, Jakarta.
4. Ibu Ari Widayati, M. Farm., Apt., selaku Wakil Dekan III Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka, Jakarta.
5. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag., selaku Wakil Dekan IV Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka, Jakarta.
6. Ibu Kori Yati, M.Farm., Apt., selaku Ketua Program Studi Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka, Jakarta.
7. Bapak Kriana Efendi, M. Farm., Apt., selaku dosen pembimbing I yang telah banyak membantu, memberikan ilmu, dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.
8. Ibu Dwitiyanti, M. Farm., Apt., selaku dosen pembimbing II yang telah banyak membantu, memberikan ilmu, dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.
9. Kedua orangtua, dan adik yang luar biasa tiada hentinya memberikan dukungan baik moril maupun materil yang selalu membantu tanpa keluhan dan selalu mendoakan dan memberikan dorongan semangat yang tidak pernah berhenti kepada penulis untuk terus maju.
10. Naufal Farras Wato Makin yang selalu memberikan dorongan semangat dan doa kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.
11. Teman- teman kosan D’Koss yang secara langsung maupun tidak langsung telah memberikan dukungan, bantuan dan dorongan selama penelitian kepada penulis.
12. Partner skripsi tim biji nangka yang telah bekerjasama dan saling membantu satu sama lain demi kesuksesan bersama.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan ini masih memiliki banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis. Untuk itu saran dan kritik dari pembaca sangat penulis harapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat berguna bagi semua pihak yang memerlukan.

Jakarta, Oktober 2018

Penulis



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	2
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Landasan Teori	4
1. Tanaman Nangka (<i>Artocarpus heterophyllus</i> Lamk.	4
2. Ekstraksi	6
3. Hewan Uji	8
4. Tinjauan Tentang Hati	8
5. Toksikologi	11
6. Toksisitas Subakut	12
BAB III METODELOGI PENELITIAN	13
A. Tempat dan Waktu Penelitian	13
B. Pola Penelitian	13
C. Bahan dan Alat Penelitian	13
D. Prosedur Penelitian	14
1. Determinasi Tanaman	14
2. Pembuatan Simplisia	14
3. Pembuatan Ekstrak	14
4. Penapisan Fitokimia	15
5. Pemeriksaan Karakteristik Ekstrak	16
6. Persiapan Hewan Uji	17
7. Pembuatan Sediaan	17
8. Uji Toksisitas Subakut	18
9. Pemeriksaan SGOT dan SGPT	19
10. Pembuatan Sediaan Histopatologi	19
11. Pengamatan Histopatologi	21
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	22
A. Hasil Penelitian	22
1. Determinasi Penelitian	22

2. Ekstraksi	22
3. Karakteristik Ekstrak	22
4. Penapisan Fitokimia	23
5. Hasil Uji Toksisitas	23
6. Pengamatan Gejala Toksik	23
7. Hasil Pemeriksaan SGOT dan SGPT	24
8. Hasil Pengamatan Histopatologi	25
9. Pengukuran Diameter Vena Sentralis	25
B. Pembahasan	26
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	29
A. Simpulan	29
B. Saran	29
DAFTAR PUSTAKA	30
LAMPIRAN	33



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Pengelompokkan Hewan Uji	19
Tabel 2. Hasil Ekstraksi Biji Nangka	23
Tabel 3. Karakteristik Ekstrak Biji Nangka	23
Tabel 4. Hasil Susut Pengeringan dan Rendemen Ekstrak Biji Nangka	24
Tabel 5. Hasil Uji Penapisan Fitokimia Ekstrak Biji Nangka	24
Tabel 6. Gejala Toksik Hewan Uji	25
Tabel 7. Hasil Pemeriksaan Kadar SGOT	25
Tabel 8. Hasil Pemeriksaan Kadar SGPT	26
Tabel 9. Pengamatan Histopatologi Hati	26
Tabel 10. Hasil Pengukuran Diameter Vena Sentralis	27



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Tanaman Nangka dan Biji Nangka	4
Gambar 2. Preparat Histologi Hati Kelompok Normal	47
Gambar 3. Preparat Histologi Hati Dosis I	47
Gambar 4. Preparat Histologi Hati Dosis II	47
Gambar 5. Preparat Histologi Hati Dosis III	47



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Prosedur Penelitian	33
Lampiran 2. Skema Pembuatan Ekstrak Etanol 70% Biji Nangka	34
Lampiran 3. Skema Perlakuan Terhadap Hewan Uji	35
Lampiran 4. Pengukuran Kadar SGOT dan SGPT	36
Lampiran 5. Hasil Determinasi Tanaman	37
Lampiran 6. Surat Keterangan Hewan Uji	38
Lampiran 7. Surat Keterangan Lolos Kaji Etik	39
Lampiran 8. Perhitungan Dosis Ketamine	40
Lampiran 9. Pembuatan Sediaan Ekstrak Biji Nangka	41
Lampiran 10. Perhitungan Rendemen dan Susut Pengeringan Ekstrak	42
Lampiran 11. Uji Statistika SGOT	43
Lampiran 12. Uji Statistika SGPT	44
Lampiran 13. Uji Statistika Diameter Vena Sentralis	45
Lampiran 14. Pengamatan Preparat Organ Hati	46
Lampiran 15. Dokumentasi Penelitian	47



BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Indonesia memiliki keragaman hayati flora dan fauna yang sangat melimpah, sehingga memiliki banyak sekali tumbuhan yang berkhasiat sebagai obat. Pengobatan secara tradisional sebagian besar menggunakan ramuan yang berasal dari tumbuh-tumbuhan baik berupa akar, kulit batang, kayu, daun, bunga, atau bijinya. Obat tradisional telah banyak digunakan masyarakat sebagai obat alternatif untuk pencegahan dan penyembuhan berbagai penyakit, selain itu efek samping yang ditimbulkan juga lebih kecil (Nurhanifah 2015).

Pemanfaatan tumbuhan sebagai obat tidaklah tanpa alasan, disamping khasiatnya yang telah banyak teruji dan terbukti, efek samping dari tumbuhan obat pun sangat minim. Penggunaan tumbuhan obat untuk penyembuhan akan membutuhkan waktu yang lebih lama dibandingkan dengan obat kimia. Obat tradisional tidak dapat dipisahkan dari kehidupan kita karena sudah lekat dengan budaya bangsa dan digunakan oleh segenap lapisan masyarakat. Pemanfaatan obat tradisional dapat dipertanggung jawabkan secara ilmiah, terutama dari segi keamanan dan khasiat, maka perlu dilakukan penelitian dengan tahapan yang jelas (Depkes 2000).

Tumbuhan yang terdapat di Indonesia salah satunya adalah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.). Nangka memiliki banyak khasiat, pada penelitian yang dilakukan oleh (Swantara dkk. 2011) yaitu fraksi kulit batang nangka mempunyai aktivitas sebagai antibakteri. Khasiat selanjutnya yaitu pada daun nangka dapat digunakan sebagai pelancar ASI, mengobati luka, demam, penyakit kulit, antidiare, analgetik dan immunomodulator (Prakash dkk. 2013). Penelitian yang dilakukan oleh (Omar dkk. 2011) juga menunjukkan bahwa ekstrak daun nangka memiliki efek hipoglikemik pada tikus diabetes yang diinduksi dengan streptozotosin Berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan oleh (Moura dkk. 2018) bahwa ekstrak etanol biji buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) mempunyai kemampuan untuk mengurangi tingkat hiperglikemia mencit pada dosis 50mg/kgBB dengan persentase 32,3%.

Berdasarkan penelitian tersebut maka ekstrak etanol biji nangka memiliki khasiat sebagai obat.

Penelitian farmakologi mengenai biji nangka telah dilakukan, oleh karena itu ekstrak biji nangka perlu ditunjang dengan uji keamanan. Uji keamanan dari suatu bahan alam yang digunakan sebagai pengobatan dilakukan untuk mengetahui potensi ketoksikan dari bahan alam tersebut. Uji toksisitas dibagi menjadi tiga kategori yaitu uji toksisitas akut, uji toksisitas jangka pendek, dan uji toksisitas jangka panjang. Pada uji toksisitas akut ekstrak biji nangka tidak ditemukannya nilai LD50 dan memiliki efek tidak toksik terhadap mencit putih.

Uji toksisitas subakut merupakan suatu uji untuk menentukan organ sasaran atau tempat kerjanya (Priyanto 2009). Pada penelitian ini menggunakan 3 dosis yaitu dosis terbesar (dosis yang menimbulkan efek toksik tetapi tidak menimbulkan kematian), dosis terkecil (dosis yang tidak memberikan efek toksik), dan dosis tengah (dosis antara dosis terbesar dan dosis terkecil) (Priyanto 2009). Pemilihan hati sebagai organ sasaran dikarenakan hati merupakan organ parenkim yang berukuran terbesar dan memiliki peranan penting dalam proses metabolisme tubuh. Hati juga memodifikasi obat dan toksin menjadi inaktif atau larut air, membentuk protein plasma seperti albumin dan globulin, menghasilkan cairan empedu, dan sebagai sel Kuppfer (Elizabeth 1996).

Pengamatan pada penelitian ini dilakukan dengan melihat adanya perubahan yang terjadi pada organ hewan uji secara histologi serta pemeriksaan SGOT dan SGPT setelah pemberian berulang ekstrak etanol 70% biji nangka.

B. Permasalahan Penelitian

Dari penelitian yang di lakukan maka perumusan masalah adalah sebagai berikut :

1. Apakah pemberian berulang ekstrak etanol biji nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) memiliki efek toksik terhadap organ hati mencit ?
2. Berapakah peningkatan kadar SGOT dan SGPT pada mencit setelah pemberian berulang ekstrak etanol biji nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) ?
3. Bagaimana pengaruh pemberian berulang ekstrak etanol biji nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) terhadap perubahan tingkah laku dan histologi hati pada mencit ?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek toksik yang disebabkan setelah pemberian berulang ekstrak biji nangka, yaitu dengan mengukur kadar SGPT dan SGOT serta mengetahui organ hati dengan melihat gambaran histologi.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini bermanfaat sebagai bukti ilmiah atas keamanan pendahuluan serta ilmu pengetahuan dan memberikan informasi yang dibutuhkan untuk merencanakan penelitian toksisitas subkronis dan kronis pada sediaan ekstrak etanol 70% biji nangka.



DAFTAR PUSTAKA

- Asmarawati RA. 2016. Karakteristik Amilum Biji Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) dan Uji Aktivitas Antioksidan Secara In-Vitro . *Skripsi*. Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Esa Unggul. Jakarta
- BPOM 2014. *Pedoman Uji Toksisitas Nonklinik secara In Vivo*. Badan Pengawasan Makanan Republik Indonesia, Jakarta. Hlm. 39-43
- Corwin EJ. 2009. *Buku Saku Patofisiologi*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hlm. 646-660
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia* Edisi IV. Badan Pengawas Obat dan Makanan. Jakarta.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1997. *Materia Medika*. Edisi VII. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2008. *Farmakope Herbal*. Edisi I. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Evelyn CP. 2009. *Anatomi dan Fisiologi untuk Paramedis*. PT Gramedia Pustaka Utama, Jakarta. Hlm. 92-94
- Fitrianingsih SP, Indri A, Fetri L. 2014. Aktivitas Antihiperqlikemia Ekstrak Daun Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) dan Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Mencit Jantan. *Jurnal Ilmiah Farmasi*. Fakultas Farmasi Universitas Islam Bandung. Bandung.
- Guyton, A.C. 1991. *Buku teks Fisiologi Kedokteran, Penerjemah Adjie Dharma*, EGC Penerbit Buku Kedokteran, Jakarta.
- Hamzah. H, Fatimawali, Paulina. V, Yamlean, Jeane Mongi, 2013. Formulasi Salep Ekstrak Etanol Daun Nangka *Artocarpus heterophyllus* Lam. dan Uji Efektivitas Terhadap Penyembuhan Luka Terbuka Pada Kelinci. *Jurnal Ilmiah Farmasi*. FMIPA UNSRAT. Manado
- Himawan S. 1994. *Patologi*, Edisi 1, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Indah RL. 2014. Pengujian Toksisitas Subakut Ekstrak Hipokotil Buah Bakau Hitam pada Tikus Galur Sprague Dawley. *Skripsi*. Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan. Institut Pertanian Bogor. Bogor

- Lia A, Maria I. 2016. Uji Aktivitas Antiinflamasi dari Ekstrak Metanol Daun Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) Terhadap Kadar Tikus yang di Induksi Karagenan Lambda. *Jurnal Ilmiah Farmasi*. Fakultas Farmasi Universitas Muslim Indonesia. Makassar
- Lim, T.K. (2012). *Edible Medicinal and Function Of Cosmetics*, Wiley-interscience, New York.
- Lu, F.C. 1995. *Asas, Organ Sasaran, dan Penilaian Resiko (Terjemahan)* Edisi II. VI. Press. Jakarta.
- Maretnowati N. Uji Toksisitas Akut dan Subakut Ekstrak Etanol dan Ekstrak Air Kulit Batang *Artocarpus champeden Spreng dengan Parameter Histopatologi Hati Mencit*. Skripsi. Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Surabaya
- Mitruka, B.M dan H.N Rawnsley 1981. *Clinical and Hematological Reference Valuen in Normal Experimental Animals and Normal Humans*. Masson Pub. USA. Inc.
- Moura L, Bezerra C, Nolaszo J, Mota L, Faloni S, Gomes O, Gaspari J, Dallarmi M. 2018. *Acute and Subacute (28 days) toxicity, hemolytic and cytotoxic effect of Artocarpus heterophyllus seed extract*. Toxicology Report. Brazil.
- Omar H.S, El-beshbishy, H.A, Moussa, Z, Taha, K.F. and Singab, A.N.B, 2011. Antioxidant Activity of *Artocarpus heterophyllus* Lam. (Jackfruit) Leaf Extract: Remarkable Attenuations of Hyperglycemia and Hyperlipidemia in Sterptozotocin-Diabetic Rats, *Scientific World Journal*, 11,788-800
- Plantamor. 2018. *Informasi Spesies Artocarpus heterophyllus* Lam. diakses pada tanggal 13 Juni 2018 : jam 08.00 dari www.Plantamor.com
- Prakash, O, Jyoti, Kumar, A. dan Kumar, P, 2013, Screening of Analgesic and Immunodulator activity of *Artocarpus heterophyllus* Lam. Leaves (Jackfruit) in Mice, *Journal of Pharmakognosy and Phytochemistry*, 1(6), 33-36
- Priyanto. 2009. *Toksikologi: Mekanisme, Terapi Antidotum, dan Penilaian Resiko*. Lenkosfi. Depok.
- Price A.s and Wilson M.L, 1995, *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*, Edisi 4, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Robbins L.S., Kumar V., 1995, *Buku Ajar Patologi II , Edisi IV*, alih bahasa oleh staf pengajar Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Sadikin H. 2002. *Biokimia Enzim*. PT. Widya Medika, Jakarta.

- Setiawati A, Sutyana FD, Gab S, Pengantar Farmakologi, In: Gunawan SG, Setiabudy R, Nafraldi, Elysabeth. 2007. *Farmakologi dan terapi*. 5th ed. Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta. Sibuea H., Marulam MP., Gultom. 2005. *Ilmu Penyakit Dalam*. Rineka Cipta, Jakarta. Hlm. 1-11
- Shanmugapriya, K., P. S. Saravana, H. Payal, S. P. Mohammed, & W. Binnie. 2011. Antioxidant activity, total phenolic and flavonoid contents of *Artocarpus heterophyllus* and *Manilkara zapota* seeds and its reduction potential. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 3 (5): 256-260.
- Smith JB, Mangkoewidjojo, 1988. *Pemeliharaan, Pembiakkan, dan Penggunaan Hewan-Hewan Di Dalam Laboratorium*. Departemen Pendidikan dan Kebudayaan Direktorat Jenderal Pendidikan PUsat Antar Universitas Bioteknologi IPB. Bogor. Hlm. 157-159
- Suhono B. 2010. *Ensiklopedia Flora*. PT Kharisma Ilmu. Jakarta. Hlm 51-57
- Swantara MD, Ida BGD, Ni KAKD, 2011. Uji Aktivitas Antibakteri Fraksi Kulit Batang Nangka. *Skripsi*. Jurusan Kimia FMIPA Universitas Udayana. Bukit Jimbaran. Bali
- Syaifuddin. 2011. *Anatomi Fisiologi: Kurikulum Berbasis Kompetensi untuk Keperawatan dan Kebidanan*. Edisi 4. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta
- Syarifullah HM, 1996. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid I edisi III. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.