

PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK DAUN BAYAM MERAH (*Amaranthus tricolor*, L.) DAN BIJI KACANG POLONG (*Pisum sativum*, L.) TERHADAP STRUKTUR HISTOLOGI HATI, GINJAL DAN LAMBUNG TIKUS PUTIH BETINA (*Rattus norvegicus*)

Siti Maisaroh¹, Tri Harjana²

Departemen Pendidikan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Negeri Yogyakarta

*e-mail: siti2589fmipa.2017@student.uny.ac.id

Abstrak. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kombinasi ekstrak daun bayam merah (*Amaranthus tricolor*, L.) dan biji kacang polong (*Pisum sativum*, L.) terhadap struktur histologi hati, ginjal dan lambung tikus putih betina (*Rattus norvegicus*). Penelitian menggunakan tikus putih betina berumur 2 bulan dengan berat ± 200 gr sebanyak 20 ekor terbagi dalam empat kelompok yang terdiri atas 1 kelompok kontrol (P0) dan 3 kelompok perlakuan ekstrak (P1 25mg/kgBB bayam merah: 75mg/kgBB kacang polong, P2 50mg/kgBB bayam merah: 50mg/kgBB kacang polong, dan P3 75mg/kgBB bayam merah: 25mg/kgBB kacang polong). Setiap kandang terdiri 5 ekor tikus. Perlakuan dilakukan selama 21 hari. Data yang diamati berupa struktur histologi organ hati, ginjal dan lambung. Data kerusakan sel organ hati dan ginjal dianalisis menggunakan *One Way Anova*. Apabila terdapat pengaruh, dilanjutkan uji DMRT (*Duncan's Multiple Range Test*). Data organ lambung dianalisis secara deskriptif mengenai kerusakan struktur lapisan. Hasil penelitian menunjukkan pemberian ekstrak kombinasi daun bayam merah (*Amaranthus tricolor*, L.) dan biji kacang polong (*Pisum sativum*, L.) : (1) berpengaruh nyata ($P < 0,05$) terhadap jumlah sel hati tahap piknosis dan karioreksis, tetapi berpengaruh tidak nyata ($P > 0,05$) pada lisis, (2) berpengaruh nyata ($P < 0,05$) terhadap jumlah sel ginjal tahap piknosis, tetapi berpengaruh tidak nyata ($P > 0,05$) pada karioreksis dan lisis, (3) pada struktur lambung tidak menunjukkan perbedaan dari kondisi normal.

Kata Kunci: *Ekstrak, Bayam, Kacang, Piknosis, Karioreksis*

Abstract. This research aims to analyze the effect combination of red spinach leaf extract (*Amaranthus tricolor*, L.) and pea seeds (*Pisum sativum*, L.) on the histological structure of the liver, kidneys and stomach of female white rats (*Rattus norvegicus*). This research is an experimental using 2month old female white rats weighing ± 200 gr as many as 20 rats divided into four groups consisting of 1 control group (P0) and 3 extract treatment groups (P0) and 3 extract treatment groups in the form of (P1 25mg/grBW red spinach: 75mg/grBW pea seeds, P2 50mg/grBW red spinach: 50mg/grBW pea seeds, and P3 75mg/grBW red spinach: 25mg/grBW pea seeds). Each cage consisted of 5 rats. The treatment was carried out for 21 days. The data observed were the histological structures of the liver, kidneys and stomach. Liver and kidney cell damage data were analyzed using *One Way Anova*. If there is an effect, the DMRT test (*Duncan's Multiple Range Test*) is continued. The gastric organ data were analyzed descriptively regarding the damage to the lining structure. The results showed that the combination of red spinach leaf extract (*Amaranthus tricolor*, L.) and pea seeds (*Pisum*

sativum, L.): (1) had a significant effect ($P < 0.05$) on the number of liver cells that experienced pyknosis and karyorrhexis, but had no significant effect ($P > 0.05$) on lysis, (2) had a significant effect ($P < 0.05$) on the number of kidney cells experiencing pyknosis, but had no significant effect ($P > 0.05$) on the karyorrhexis stage and lysis, (3) the gastric structure did not show any difference from normal conditions.

Keywords: *Extract, Spinach, Nuts, Pyknosis, Karyorrhexis*

PENDAHULUAN

Indonesia merupakan negara tropis yang menghasilkan banyak jenis tumbuhan sehingga dapat dimanfaatkan sebagai bahan makanan maupun obat. Penggunaan obat herbal tradisional dapat berasal dari sayuran maupun kacang-kacangan seperti daun bayam merah dan biji kacang polong.

Menurut Amin., *et al* (2006) Kandungan yang terdapat dalam bayam merah seperti senyawa protein, zat besi, karotenoid, vitamin C, vitamin A, mineral, serat, fenolik dan flavonoid dipercaya dapat menyembuhkan beberapa jenis penyakit seperti anemia, disentri, memelihara kesehatan mata, demam, membantu perkembangan janin dan meningkatkan kekebalan tubuh. Akan tetapi, bayam merah juga mengandung senyawa negatif seperti asam oksalat dan saponin. Senyawa tersebut yang dapat menyebabkan berbagai gangguan diantaranya perut mulas, kram perut, kembung dan nutrisi yang kurang dapat diserap oleh tubuh.

Kacang polong sendiri mengandung kombinasi gizi yang lengkap dengan kandungan protein sebesar 6,7gr/100gr. Selain itu kacang polong juga mengandung energi, karbohidrat, kalsium, zat besi, polifenol, fitoestrogen, vitamin A, vitamin B1 dan vitamin C (Rukmana, 2003: 37). Kandungan tersebut bermanfaat untuk pelindung kesehatan seperti kanker perut, menguatkan otot, meningkatkan kesehatan jantung, menurunkan darah tinggi pada ginjal kronis, mengatasi sembelit, sebagai antioksidan, mencegah diabetes, menjaga kekebalan imun tubuh, dan merawat kulit dan rambut, dll (Guyton, 1995: 91).

Selain mengandung zat yang bermanfaat, kacang polong juga mengandung senyawa negatif seperti asam fitat dan tanin yang dapat menyebabkan karbohidrat kompleks berikatan pada protein dan karbohidrat. Senyawa karbohidrat ini sangat sulit dicerna oleh tubuh dan tidak terserap oleh usus (Katya, 2020: 1). Menurut Rubatzky & Yamaguchi (1995), tanin adalah racun yang terdapat dalam sayuran sehingga apabila mengkonsumsi sayuran yang mengandung senyawa tersebut dalam jumlah banyak tanpa melalui pengolahan yang baik maka senyawa tersebut akan bersifat racun bagi tubuh.

Daun bayam merah dan biji kacang polong memiliki kandungan yang menguntungkan dan merugikan. Penggunaan kandungan senyawa yang bermanfaat sekalipun apabila dikonsumsi dalam jumlah yang berlebih membuat kandungan senyawa tersebut dapat membahayakan tubuh. Dosis pemakaian suatu zat secara berlebih dalam kurun waktu yang lama dapat menyebabkan keracunan karena organ dalam tubuh yang tidak mampu mentolerir jumlah kandungan senyawa negatif.

Kombinasi daun bayam merah dan biji kacang polong mengandung bahan kimia yang belum dimurnikan yaitu asam oksalat, saponin, asam fitat dan tanin yang akan masuk ke organ dalam tubuh sehingga dimungkinkan dapat merusak struktur histologi dari organ terutama pada hati, ginjal dan lambung. Hal ini dikarenakan, lambung sebagai salah satu organ yang penting pada tubuh manusia. Lambung merupakan organ pertama yang menerima makanan dari saluran kerongkongan. Lambung berfungsi untuk mencerna makanan dengan bantuan asam lambung (HCl) dan pepsin. Didalam lambung yang sehat terdapat keseimbangan antara faktor pelindung mukosa (Cytoprotective Factor) dan faktor yang dapat merusak integritas mukosa lambung (Cytodestructive Factor) (Rizqah, & Nur'aini, 2016: 34).

Zat dalam bayam merah dan biji kacang polong yang bersifat toksik masuk melalui saluran cerna yaitu lambung. Zat toksik akan mengenai langsung mukosa lambung sehingga dapat merusak struktur lapisan. Zat toksik kemudian akan diserap oleh usus, diedarkan melalui peredaran darah dan mengalami metabolisme di hati. Menurut Lu (1995) zat yang masuk melalui gastrointestinal, setelah diserap toksikan akan dibawa ke vena porta menuju hati. Toksikan juga akan diekskresikan oleh ginjal. Zat toksik yang masuk ke dalam tubuh akan mengalami absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi di dalam tubuh. Ketika ginjal terpapar suatu zat toksik akan terjadi nekrosis pada sel-selnya sehingga ginjal tidak mampu melaksanakan fungsinya sebagai organ penyaring darah dan ekskresi (Dellman dan Brown, 1992: 40).

Zat toksik yang masuk dan terakumulasi akan mengganggu mekanisme kerja membran sel sehingga mengalami kerusakan atau kematian. Nekrosis merupakan proses kerusakan sel yang ditandai dengan pembengkakan sel, denaturasi protein dan kerusakan organ yang menyebabkan disfungsi berat jaringan. Nekrosis dibagi menjadi 3 tahapan yaitu piknosis, karioreksis dan lisis. Nekrosis adalah kematian sel yang terjadi akibat cedera yang memiliki ciri adanya pembengkakan dan ruptul organel internal. Inti sel yang mati akan menyusut (piknosis), menjadi padat, batasnya tidak teratur dan berwarna gelap. Selanjutnya inti sel hancur dan meninggalkan pecahan-pecahan kromatin yang tersebar di dalam sel yang disebut karioreksis sedangkan inti hilang yang disebut kariolisis (Suyanto, 2016: 55).

Untuk mengetahui dampak berbagai zat yang akan diujikan, tidak etis apabila langsung mengujikan pada manusia, akan tetapi menggunakan hewan percobaan yang memiliki kemiripan struktur morfologi, anatomi dan fisiologi dengan manusia yaitu tikus putih betina (*Rattus norvegicus*). Berdasarkan latar belakang tersebut, perlu adanya penelitian tentang pengaruh kombinasi ekstrak bayam merah (*Amaranthus tricolor*, L.) dan biji kacang polong (*Pisum sativum*, L.) terhadap struktur histologi hati, ginjal dan lambung pada tikus putih betina (*Rattus norvegicus*).

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen satu faktor dengan menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL). Penelitian ini terdiri dari 4 kelompok, yaitu 1 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan, dengan masing-masing kelompok terdapat 5 ekor tikus putih sebagai ulangan.

Penelitian dilaksanakan pada bulan Desember 2020 – Maret 2021. Tempat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain yaitu a). *Animal House*, Laboratorium Biologi FMIPA UNY untuk tempat pemeliharaan tikus putih; b). Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi UGM untuk tempat pembuatan ekstrak daun bayam merah dan ekstrak biji kacang polong; c). Laboratorium Patologi Anatomi, RS AMC Muhammadiyah Yogyakarta untuk tempat pembuatan preparat histologi organ; d). Laboratorium Mikroskopik Biologi FMIPA UNY untuk tempat pengamatan preparat histologi organ hati, ginjal dan lambung tikus putih.

Populasi yang digunakan yaitu 20 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jenis kelamin betina, galur wistar, berumur 2 bulan, dengan berat badan ± 200 gram dan belum pernah bunting yang diberi perlakuan ekstrak daun bayam merah dan biji kacang polong. Tikus ini didapatkan di Fakultas Farmasi UGM.

Tikus dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok kontrol (P0), Perlakuan 1 (P1), Perlakuan 2 (P2), Perlakuan 3 (P3). Kelompok kontrol diberikan placebo/pelarut ekstrak yaitu aquades 100mg, Perlakuan 1, 2, dan 3 diberikan ekstrak dengan dosis masing-masing (25 mg/kg BB tikus/hari ekstrak daun bayam merah dan 75 mg/kgBB tikus/hari ekstrak biji kacang polong), (50 mg/kgBB tikus/hari ekstrak daun bayam merah dan 50 mg/kgBB tikus/hari ekstrak

biji kacang polong), dan (75 mg/kgBB tikus/hari ekstrak daun bayam merah dan 25 mg/kgBB tikus/hari ekstrak biji kacang polong).

Tikus diberi pakan dan minum secara ad libitum selama masa aklimatisasi 7 hari. Dilakukannya ulas vagina pada hari pertama sebelum pemberian ekstrak daun bayam merah dan biji kacang polong sebagai tanda apakah tikus estrus atau tidak. Tikus dicekikkan ekstrak daun bayam merah dan biji kacang polong rutin 1x setiap hari selama 21 hari. Setelah 21 hari pencekikkan, kemudian dilakukan pembedahan pada hari disaat tikus mengalami masa estrus kembali. Kemudian dilakukan pengambilan organ hati, ginjal dan lambung untuk dibuat preparat di Laboratorium Patologi Anatomi RS AMC Muhammadiyah Yogyakarta.

Pengumpulan data melalui pengamatan pada preparat organ hati dan ginjal yang dihitung jumlah kerusakan sel tahap piknosis, karioreksis dan lisis serta pengamatan kerusakan struktur lapisan pada organ lambung. Hasil dari pengamatan kemudian dilakukan analisis data.

Hasil data yang diperoleh dari pengamatan struktur organ hati dan ginjal dianalisis menggunakan analisis varian *One Way Anova* dengan aplikasi SPSS versi 16.0. Apabila terdapat pengaruh nyata, maka analisis data dilanjutkan dengan uji *Duncan's Multiple Range Test* (DMRT). Data struktur lapisan dari organ lambung dianalisis secara deskriptif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

HASIL

Tabel 1. Hasil Uji Anova dan Uji DMRT terhadap Jumlah Sel Organ Hati Tahap Piknosis, Karioreksis dan Lisis Setelah Pemberian Ekstrak Daun Bayam Merah dan Biji Kacang Polong

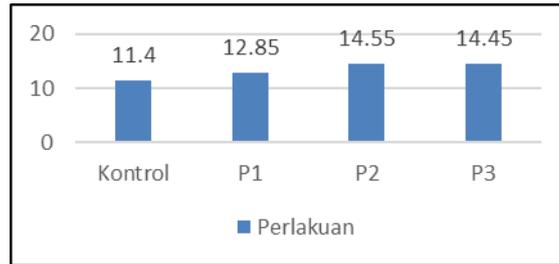
No.	Variabel	Nilai sig. uji Anova	Uji DMRT			
			Kontrol	P1	P2	P3
1	Piknosis	0.039	8,00 ^a	8,35 ^a	10,30 ^b	8,35 ^a
2	Karioreksis	0.034	11,40 ^a	12,85 _{ab}	14,55 ^b	14,45 ^b
3	Lisis	0.278	Tidak dilanjutkan uji DMRT			

Keterangan : angka yang diikuti huruf yang sama menunjukkan nilai yang tidak berbeda nyata ($P > 0,05$).

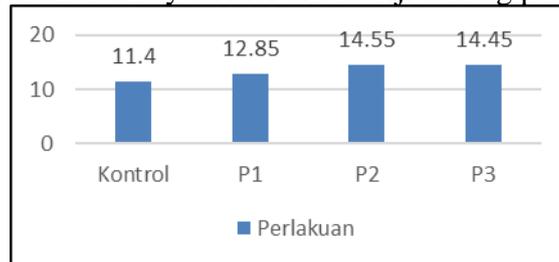
Tabel 2. Hasil Uji Anova dan Uji DMRT terhadap Jumlah Sel Organ Ginjal Tahap Piknosis, Karioreksis dan Lisis Setelah Pemberian Ekstrak Daun Bayam Merah dan Biji Kacang Polong

No.	Variabel	Nilai sig. uji Anova	Uji DMRT			
			Kontrol	P1	P2	P3
1	Piknosis	0.028	7,10 ^a	7,75 ^{ab}	7,95 ^b	8,10 ^b
2	Karioreksis	0.623	Tidak dilanjutkan uji DMRT			
3	Lisis	0.409	Tidak dilanjutkan uji DMRT			

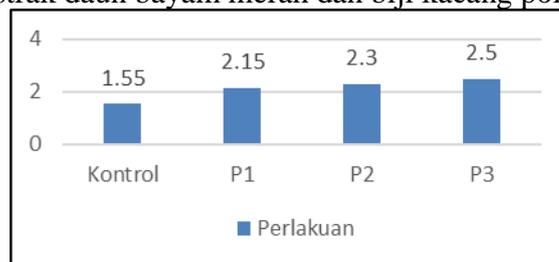
Keterangan : angka yang diikuti huruf yang sama menunjukkan nilai yang tidak berbeda nyata ($P > 0,05$).



Gambar 1. Diagram batang rata-rata jumlah piknosis hati tikus putih setelah pemberian ekstrak daun bayam merah dan biji kacang polong.

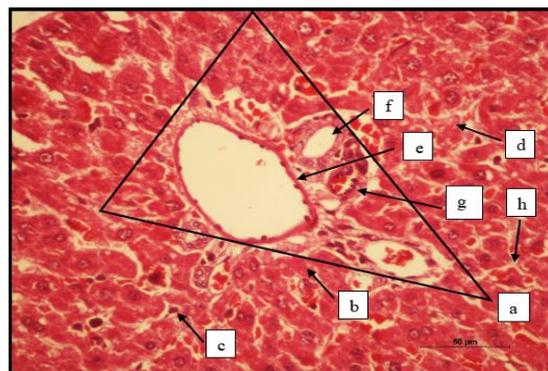


Gambar 2. Diagram batang rata-rata jumlah karioreksis hati tikus putih setelah pemberian ekstrak daun bayam merah dan biji kacang polong.

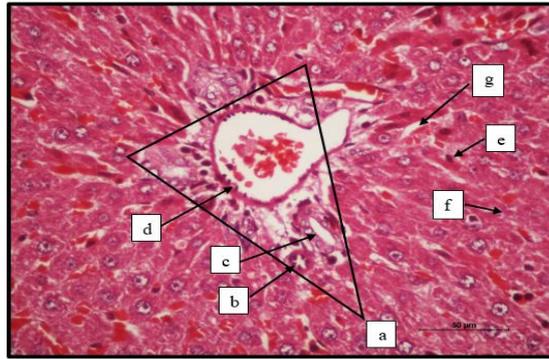


Gambar 3. Diagram batang rata-rata jumlah lisis hati tikus putih setelah pemberian ekstrak daun bayam merah dan biji kacang polong.

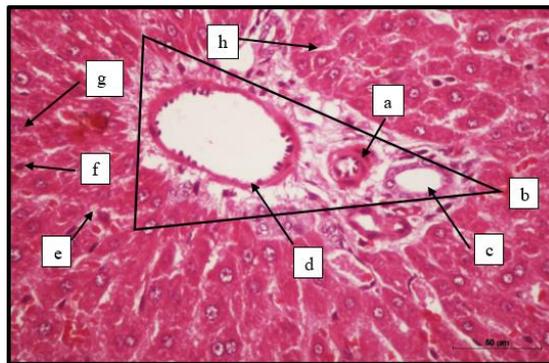
Gambaran Struktur Histologi Hati Tikus



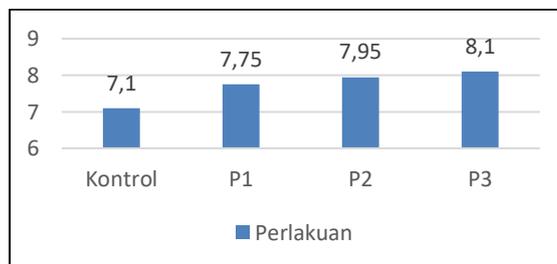
Gambar 4. Fotomikrograf penampang melintang struktur histologi hati tikus putih (*Rattus norvegicus*) pada kelompok kontrol. Keterangan: a. Segitiga Porta; b. Karioreksis; c. Piknosis; d. Lisis; e. Vena inter lobularis; f. Ductus biliverus; g. Arteri inter lobuler; h. Kapiler sinusoid.



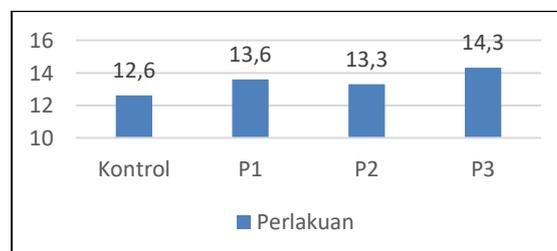
Gambar 5. Fotomikrograf penampang melintang struktur histologi hati tikus putih pada kelompok perlakuan 1. Keterangan: a. Segitiga Porta; b. Arteri inter lobuler; c. Ductus biliverus; d. Vena inter lobularis; e. Piknosis; f. Karioreksis; g. Kapiler sinusoid.



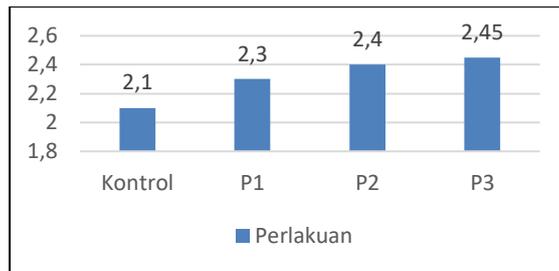
Gambar 6. Fotomikrograf penampang melintang struktur histologi hati tikus putih pada kelompok perlakuan 2. Keterangan: a. Arteri inter lobuler; b. Segitiga Porta; c. Ductus biliverus; d. Vena inter lobularis; e. Lisis; f. Piknosis; g. Karioreksis; h. Kapiler sinusoid.



Gambar 7. Diagram batang rata-rata jumlah piknosis ginjal tikus putih setelah pemberian ekstrak daun bayam merah dan biji kacang polong.

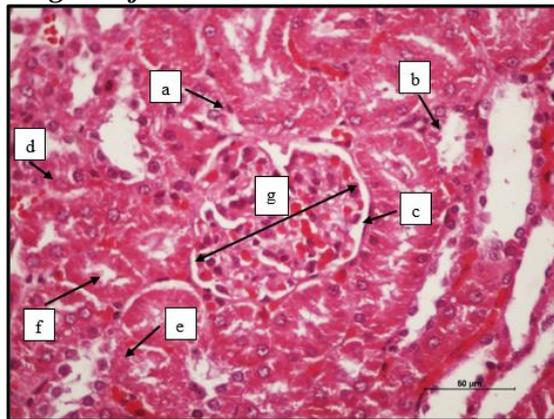


Gambar 8. Diagram batang rata-rata jumlah karioreksis ginjal tikus putih setelah pemberian ekstrak daun bayam merah dan biji kacang polong.

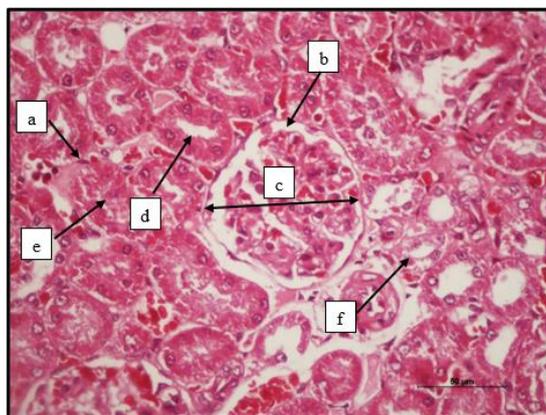


Gambar 9. Diagram batang rata-rata jumlah lisis ginjal tikus putih setelah pemberian ekstrak daun bayam merah dan biji kacang polong.

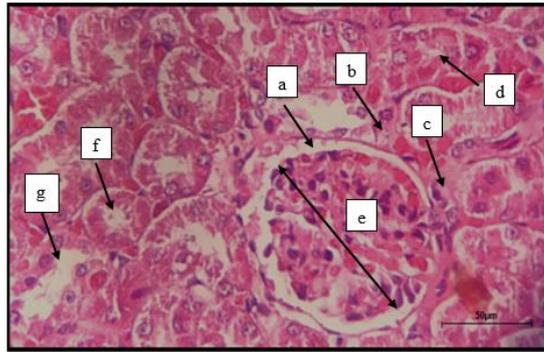
Gambaran Struktur Histologi Ginjal Tikus



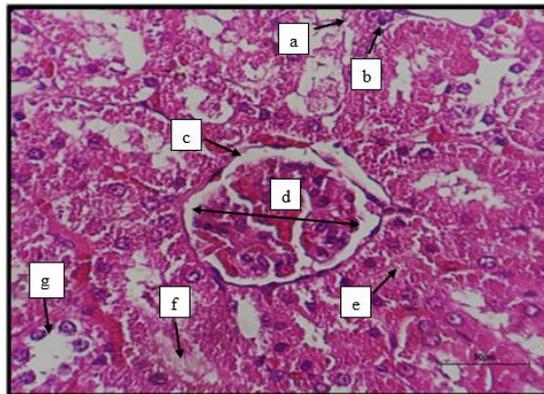
Gambar 10. Fotomikrograf penampang melintang struktur histologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) pada kelompok perlakuan kontrol. Keterangan: a. Piknosis; b. Tubulus distal; c. Kapsula Bowman; d. Karioreksis; e. Lisis; f. Tubulus Proximal; g. Glomerulus.



Gambar 11. Fotomikrograf penampang melintang struktur histologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) pada kelompok perlakuan 1. Keterangan: a. Piknosis; b. Kapsula Bowman; c. Glomerulus; d. Tubulus proximal; e. Karioreksis; f. Tubulus Distal.



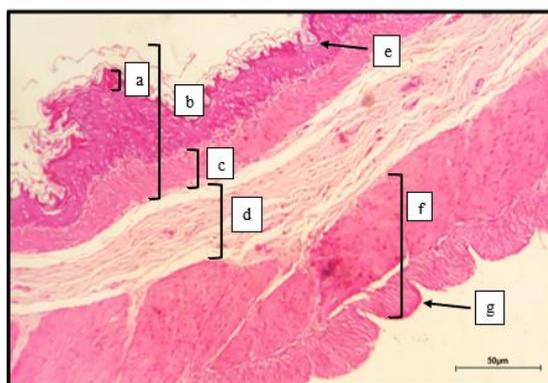
Gambar 12. Fotomikrograf penampang melintang struktur histologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) pada kelompok perlakuan perlakuan 2. Keterangan: a. Kapsula Bowman; b. Karioreksis; c. Lisis; d. Tubulus proximal; e. Glomerulus; f. Piknosis; g. Tubulus Distal.



Gambar 13. Fotomikrograf penampang melintang struktur histologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) pada kelompok perlakuan perlakuan 3. Keterangan: a. Lisis; b. Piknosis; c. Kapsula Bowman; d. Glomerulus; e. Karioreksis; f. Tubulus proximal; g. Tubulus Distal.



Gambar 14. Fotomikrograf penampang melintang struktur histologi lambung tikus putih (*Rattus norvegicus*) pada kelompok perlakuan kontrol. Keterangan: a. Mukosa; b. Epitel; c. Muskularis mukosa; d. Submukosa; e. Lamina propria; f. Muskularis; g. Serosa.



Gambar 15. Fotomikrograf penampang melintang struktur histologi lambung tikus putih (*Rattus norvegicus*) pada kelompok perlakuan ekstrak daun bayam merah dan biji kacang polong. Keterangan: a. Epitel; b. Mukosa; c. Muskularis mukosa; d. Submukosa; e. Lamina propria; f. Muskularis; g. Serosa.

Pembahasan

Pengaruh Ekstrak Daun Bayam Merah dan Biji Kacang Polong terhadap Struktur Histologi Hati Tikus Putih

Pemberian perlakuan kombinasi ekstrak antara daun bayam merah dan biji kacang polong memberikan perubahan pada struktur hati tikus putih. Hasil pengamatan menunjukkan P0, P1, P2 dan P3 ditemukan nekrosis sel tahap piknosis, karioreksis dan lisis. Gambar 1, 2 dan 3 merupakan diagram batang rerata jumlah nekrosis sel hati pada masing-masing tahapan. Data jumlah rerata sel dianalisis data yang terdapat pada Tabel 1.

Piknosis Hati

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan pemberian kombinasi ekstrak daun bayam merah (*Amaranthus tricolor*, L.) dan biji kacang polong (*Pisum sativum*, L.) terhadap kerusakan sel hati tahap piknosis rata-rata jumlah paling tinggi terdapat pada perlakuan 2 dengan nilai 10,3 pada perlakuan dosis ekstrak bayam merah (50 mg/kgBB) + ekstrak biji kacang polong (50 mg/kgBB).

Hasil analisis *One Way Anova* menunjukkan bahwa faktor kadar kombinasi perlakuan berpengaruh nyata terhadap tingkat kerusakan sel hati pada tahap piknosis dengan nilai signifikansi sebesar 0,039 dimana nilai tersebut lebih kecil dari 0,05 ($P < 0,05$). Berdasarkan signifikansi tersebut maka dilakukan uji lanjut dengan uji DMRT (*Duncan's Multiple Range Test*) untuk mengetahui perbedaan rata-rata antar perlakuan. Pada uji DMRT piknosis hati menunjukkan bahwa pada perlakuan kontrol tidak terdapat beda nyata dengan perlakuan 1 dan perlakuan 3. Akan tetapi perlakuan kontrol, perlakuan 1 dan perlakuan 3 berbeda nyata dengan perlakuan 2. Pada uji lanjut DMRT (*Duncan's Multiple Range Test*) diketahui bahwa perubahan struktur hati pada tahap piknosis terbesar pada perlakuan 2.

Karioreksis Hati

Pemberian kombinasi ekstrak daun bayam merah (*Amaranthus tricolor*, L.) dan biji kacang polong (*Pisum sativum*, L.) terhadap kerusakan hati tahap karioreksis rata-rata jumlah paling tinggi terdapat pada perlakuan 2 dengan nilai 14,55 pada perlakuan dosis ekstrak bayam merah (50 mg/kgBB) + ekstrak biji kacang polong (50 mg/kgBB).

Hasil analisis *One Way Anova* menunjukkan bahwa faktor kadar perlakuan berpengaruh nyata terhadap tingkat kerusakan hati pada tahap karioreksis dengan nilai signifikansi sebesar 0,034 dimana nilai tersebut lebih kecil dari 0,05 ($P < 0,05$). Berdasarkan signifikansi tersebut maka dilakukan uji lanjut dengan uji DMRT (*Duncan's Multiple Range Test*) untuk mengetahui perbedaan rata-rata antar perlakuan. Pada uji DMRT karioreksis hati, terdapat beda

nyata antar perlakuan. Perlakuan kontrol berbeda nyata dengan perlakuan 1, perlakuan 2 dan perlakuan 3. Perlakuan 2 berbeda nyata dengan perlakuan kontrol dan perlakuan 1 tetapi tidak berbeda nyata dengan perlakuan 3. Pemberian kombinasi ekstrak daun bayam merah dan biji kacang polong mempengaruhi kerusakan terbesar sel hati tahap karioreksis pada perlakuan 2 dengan nilai 14,55.

Lisis Hati

Pemberian kombinasi ekstrak daun bayam merah (*Amaranthus tricolor*, L.) dan biji kacang polong (*Pisum sativum*, L.) terhadap kerusakan sel hati tahap lisis rata-rata jumlah paling tinggi terdapat pada perlakuan 3 dengan nilai 2,5 pada perlakuan dosis ekstrak bayam merah (75 mg/kg BB) + ekstrak biji kacang polong (25 mg/kg BB). Hasil analisis *One Way Anova* menunjukkan bahwa faktor kadar perlakuan tidak berpengaruh nyata terhadap tingkat kerusakan hati pada tahap lisis dengan nilai signifikansi sebesar 0,278 dimana nilai tersebut lebih besar dari 0,05 ($P > 0,05$). Nilai signifikansi tersebut tidak dapat dilanjutkan untuk mengetahui perbedaan rata-rata antar perlakuan.

Rusaknya Struktur Histologi Hati

Akhir pada proses pencernaan adalah terbentuknya molekul-molekul atau partikel-partikel makanan yakni: glukosa, asam lemak, dan asam amino yang siap diserap (absorpsi) oleh mukosa saluran pencernaan. Selanjutnya, partikel-partikel makanan beserta kandungan zat toksik tersebut dibawa melalui sistem sirkulasi (transportasi) untuk diedarkan melewati saluran peredaran darah mengenai sel-sel reseptor dari masing-masing organ tubuh seperti hati.

Pada hati terdapat segitiga porta dimana terdiri atas tiga bagian utama yaitu vena sentralis atau pembuluh balik, arteri interlobular sebagai lewatnya darah pada pembuluh nadi dan ductus biliverus sebagai saluran ke empedu. Zat racun dalam kandungan kombinasi ekstrak berupa asam oksalat, saponin, asam fitat dan tanin yang masuk ke hati, diawali dengan masuknya zat melalui pembuluh darah hingga sampai ke arteri interlobular pada hati. Oleh karenanya zat racun yang masuk lewat pembuluh darah yang tidak diekskresikan akan merusak sel-sel disekitar arteri hati. Hal ini sesuai dengan teori yang mengatakan bahwa salah satu fungsi hati adalah menetralkan racun yang ada di dalam tubuh. Hati atau hepar sering menjadi organ sasaran karena beberapa hal. Sebagian besar toksikan masuk melalui gastrointestinal, setelah diserap toksikan akan dibawa ke vena porta ke hati. Dalam hati terdapat banyak tempat pengikatan (Smith *et al.*, 1979: 133).

Pemberian dosis tinggi menyebabkan senyawa-senyawa kandungan dalam masing-masing ekstrak bereaksi oksidatif pada DNA mitokondria dan nukleus. Reaksi itu menyebabkan pecahnya DNA sehingga terjadi nekrosis sel hati. Kombinasi dosis ekstrak daun bayam merah dan biji kacang polong yang diberikan secara intensif membuat zat toksik yang masuk ke dalam tubuh semakin besar dan semakin menumpuk yang menyebabkan hati tidak mampu menetralkan zat toksikan. Besarnya dosis yang masuk ke hati mengganggu pencernaan nutrisi dan meracuni sel hati. Selain faktor sifat bawaan zat, faktor nyata seperti dosis, pajanan, faktor lingkungan, faktor kandang maupun faktor psikologis dapat mempengaruhi kesehatan dari tikus putih yang membuat adanya kerusakan pada sel di hati (Firdaus, 2010: 89).

Racun atau toksikan berupa asam oksalat, saponin, asam fitat dan tanin yang terdapat dalam ekstrak daun bayam merah dan biji kacang polong yang bersama masuk ke hati ini juga menyebabkan berbagai efek toksik. Racun atau toksikan dapat menyebabkan efek pada berbagai organel dalam hepar, seperti perlemakan hepar (steatosis), nekrosis, kolestasis dan sirosis. Steatosis adalah hepar yang mengandung berat lipid lebih dari 5%. Mekanisme terjadinya penimbunan lemak pada hepar secara umum yaitu rusaknya pelepasan trigliserid hepar ke plasma (Lu, 1995: 73). Nekrosis hepar adalah kematian hepatosit. Biasanya nekrosis merupakan kerusakan akut karena terjadi pada sel-sel hepar. Kerusakan atau kematian sel

terdiri atas tiga tahapan utama yaitu piknosis, karioreksis dan lisis. Beberapa zat telah dibuktikan dan dilaporkan menyebabkan nekrosis hati (Lu, 1995 :73). Nekrosis sel merupakan proses kerusakan sel yang ditandai dengan pembengkakan sel, denaturasi protein dan kerusakan organ yang menyebabkan disfungsi berat jaringan. Kematian sel ini dapat terjadi akibat cedera akibat pemberian ekstrak daun bayam merah dan biji kacang polong yang di dalamnya terdapat kumpulan zat toksik. Inti sel yang mati akan menyusut (piknosis), menjadi padat, batasnya tidak teratur dan berwarna gelap. Selanjutnya inti sel hancur dan meninggalkan pecahan kromatin yang tersebar di dalam sel hati (karioreksis) yang selanjutnya akan hilang (lisis) (Suyanto, 2016: 55).

Pengaruh ekstrak daun bayam merah dan biji kacang polong terhadap struktur histologi ginjal pada tikus putih.

Pemberian perlakuan kombinasi ekstrak antara daun bayam merah dan biji kacang polong memberikan perubahan pada struktur hati tikus putih. Hasil pengamatan menunjukkan P0, P1, P2 dan P3 ditemukan nekrosis sel tahap piknosis, karioreksis dan lisis.

Piknosis Ginjal

Pemberian kombinasi ekstrak daun bayam merah (*Amaranthus tricolor*, L.) dan biji kacang polong (*Pisum sativum*, L.) terhadap kerusakan ginjal tahap piknosis rata-rata jumlah paling tinggi terdapat pada perlakuan 3 dengan nilai 8,10 pada perlakuan dosis ekstrak bayam merah (75 mg/kgBB) + ekstrak biji kacang polong (25 mg/kgBB).

Hasil analisis *One Way Anova* menunjukkan bahwa faktor kadar perlakuan berpengaruh nyata terhadap tingkat kerusakan ginjal pada tahap piknosis dengan nilai signifikansi sebesar 0,028 dimana nilai tersebut lebih kecil dari 0,05 ($P < 0,05$). Berdasarkan signifikansi tersebut maka dilakukan uji lanjut dengan uji DMRT (*Duncan's Multiple Range Test*) untuk mengetahui perbedaan rata-rata antar perlakuan. Hasil uji DMRT piknosis ginjal, terdapat beda nyata antar perlakuan. Perlakuan kontrol berbeda nyata dengan perlakuan 1, perlakuan 2 dan perlakuan 3. Perlakuan 2 berbeda nyata dengan perlakuan kontrol dan perlakuan 1 tetapi tidak berbeda nyata dengan perlakuan 3. Pemberian kombinasi ekstrak daun bayam merah dan biji kacang polong mempengaruhi kerusakan terbesar ginjal tahap piknosis pada perlakuan 3 dengan nilai 8,10.

Karioreksis Ginjal

Pemberian kombinasi ekstrak daun bayam merah (*Amaranthus tricolor*, L.) dan biji kacang polong (*Pisum sativum*, L.) terhadap kerusakan ginjal tahap karioreksis rata-rata jumlah paling tinggi terdapat pada perlakuan 3 dengan nilai 14,3 pada perlakuan dosis ekstrak bayam merah (75 mg/kgBB) + ekstrak biji kacang polong (25 mg/kgBB). Hasil analisis *One Way Anova* menunjukkan bahwa faktor kadar perlakuan tidak berpengaruh nyata terhadap tingkat kerusakan sel ginjal pada tahap karioreksis dengan nilai signifikansi sebesar 0,602 dimana nilai tersebut lebih kecil dari 0,05 ($P > 0,05$). Hasil nilai signifikansi tersebut menunjukkan tidak dapat dilanjutkan untuk mengetahui perbedaan rata-rata antar perlakuan.

Lisis Ginjal

Kerusakan sel ginjal tahap lisis rata-rata jumlah paling tinggi terdapat pada perlakuan 3 dengan nilai 2,45 pada perlakuan dosis ekstrak bayam merah (75 mg/kgBB) + ekstrak biji kacang polong (25 mg/kgBB). Hasil analisis *One Way Anova* menunjukkan bahwa faktor kadar perlakuan tidak berpengaruh nyata dengan nilai signifikansi sebesar 0,409 dimana nilai tersebut lebih besar dari 0,05 ($P > 0,05$). Hasil nilai signifikansi tersebut menunjukkan tidak dapat dilanjutkan untuk mengetahui perbedaan rata-rata antar perlakuan.

Rusaknya Struktur Histologi Ginjal

Ginjal adalah organ yang mengatur komposisi kimia dari lingkungan dalam, melalui suatu proses majemuk yang melibatkan filtrasi, absorpsi aktif, absorpsi pasif dan sekresi. Selain itu ginjal juga mengatur tekanan darah dan volume darah dalam tubuh. Zat toksikan yang telah di serap oleh usus pada sistem pencernaan akan dialirkan oleh darah menuju organ-organ tubuh mengenai sel reseptor pada ginjal. Ginjal sangat mudah terserang oleh efek toksik bahan kimia karena ginjal menerima 25% dari curah jantung sehingga dengan mudahnya berkontak dengan zat kimia dalam jumlah besar, interstitial yang hiperosmotik memungkinkan zat toksik dalam ekstrak daun bayam merah dan biji kacang polong dikonsentrasikan pada daerah yang relatif hipovaskuler serta ginjal merupakan jalur ekskresi (Price and Wilson, 1995: 204).

Menurut Schnellmann (2001) dalam Liza Choirun (2009: 44) tubulus merupakan bagian ginjal yang paling banyak dan paling mudah mengalami kerusakan pada kasus nefrotoksik. Hal ini dapat terjadi karena adanya akumulasi bahan-bahan toksik pada segmen ini dan karakter tubulus yang memiliki epitel yang lemah dan mudah bocor. Ginjal merupakan organ tubuh yang memiliki peranan penting dalam mengatur homeostatis. Homeostatis yaitu suatu keseimbangan dinamis antara cairan yang terdapat di dalam dan di luar sel yang terutama sekali tergantung pada pertukaran zat ion Na^+ . Ion – ion ini berada terutama di luar dalam cairan antar sel dan dalam plasma darah, sedangkan ion kalium adalah sebaliknya (Roland, 1996: 427). Hal ini berarti zat toksik berupa asam oksalat, saponin, asam fitat dan tanin yang masuk ke dalam ginjal melalui aliran darah mengganggu metabolisme energi di dalam sel yang membuat konsentrasi natrium meningkat.

Menurut Price dan Lorraine (2006), berbagai hal yang mengganggu metabolisme energi atau mencederai membran sel dapat menyebabkan sel tidak mampu memompa keluar ion natrium dalam jumlah yang cukup. Peningkatan konsentrasi natrium dalam sel menyebabkan masuknya air ke dalam sel melalui proses osmosis alami. Apabila air tertahan di dalam sitoplasma, organel sitoplasma akan menyerap air ini yang nantinya akan menyebabkan pembengkakan mitokondria serta pembesaran retikulum endoplasma. Kerusakan/nekrosis ginjal ini terdiri atas beberapa tahapan yaitu piknosis, karioreksis dan lisis. Kerusakan terbesar ginjal terdapat pada kerusakan piknosis. Piknosis atau pengerutan inti merupakan homogenisasi sitoplasma dan peningkatan eosinofil. Piknosis ini merupakan tahap awal kematian sel (nekrosis). Nekrosis merupakan kematian sel jaringan akibat jejas saat individu masih hidup (Ajeng dan Agus, 2011: 49).

Piknosis atau pembengkakan sel yang disebabkan oleh ekstrak daun bayam merah dan biji kacang polong disebabkan oleh gangguan permeabilitas di dalam membran sel tubuli sehingga sel mengalami pembengkakan. Hal ini yang menyebabkan pada dosis perlakuan 3 terlihat adanya kerusakan dalam sel epitel tubulus. Menurut Underwood (2000) adanya kerusakan dalam sel ditandai dengan sitoplasma sel mengandung air dan bengkak keruh (cloudy swelling). Kerusakan struktur histologi ginjal pada tahap piknosis juga disebabkan oleh kandungan ekstrak daun bayam merah dan biji kacang polong yang terakumulasi menjadi satu di ginjal. Kandungan ekstrak daun bayam merah dengan dosis yang lebih dominan dibandingkan dengan dosis biji kacang polong yang terdiri dari asam oksalat dan saponin memberikan efek kerusakan ginjal. Kandungan asam oksalat (permanganometri) yang terkandung di dalam daun bayam dapat menurunkan tingkat penyerapan kalsium bagi tubuh, dalam dosis yang tinggi asam oksalat juga dapat mengakibatkan keracunan bahkan berdampak pada kematian (Michael Evan, 2011: 29).

Asam oksalat dan garamnya yang larut air dapat membahayakan, karena senyawa tersebut bersifat toksik. Kadar asam oksalat yang tinggi dapat menyebabkan kematian dengan gejala pada pencernaan (abdominal kram dan muntah-muntah) yang cepat diikuti kegagalan peredaran darah dan pecahnya pembuluh darah. Selain kandungan asam oksalat, adanya

saponin juga mempengaruhi kerusakan struktur ginjal. Aktivitas saponin di dalam ginjal akan merusak mekanisme kerja dari membran sel. Saponin akan merusak endotel pembuluh darah. Kerusakan akan menyebabkan terjadinya agregasi trombosit dan menempel pada sel endotel sehingga terjadi penyempitan bahkan pembendungan pembuluh darah yang nantinya pecah (Nova, 2010: 12).

Kerusakan pada struktur histologi ginjal selain pada pemberian dosis ekstrak yang tinggi juga disebabkan oleh beberapa hal lain seperti kerusakan mekanik saat pembuatan preparat dan lama intensitas pemberian dari zat yang memiliki kandungan toksik. Hal ini sesuai dengan pendapat Donatus (2001) yang menyatakan bahwa lama dan intensitas paparan bahan toksik dapat mempengaruhi wujud dan ketoksikan bahan tertentu terhadap suatu organ dan jaringan. Selain itu, nekrosis pada sel-sel epitel tubuli dapat terjadi karena adanya racun atau toksin, virus, dan kekurangan oksigen (Underwood, 2000: 79).

Pengaruh ekstrak daun bayam merah dan biji kacang polong terhadap struktur histologi lambung pada tikus putih.

Pemberian perlakuan kombinasi ekstrak antara daun bayam merah dan biji kacang polong tidak memberikan perubahan pada struktur lambung tikus putih. Hasil pengamatan menunjukkan struktur lapisan lambung pada P0, P1, P2 dan P3 masih lengkap dan tidak mengalami kerusakan. Gambar 14 dan 15 merupakan struktur lapisan dari lambung pada perlakuan kontrol dan perlakuan ekstrak dimana keduanya tidak memiliki perbedaan. Hal ini dapat diartikan bahwa pemberian ekstrak daun bayam merah dan biji kacang polong tidak memberikan pengaruh yang nyata pada organ lambung.

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun bayam merah (*Amaranthus tricolor*, L.) dan biji kacang polong (*Pisum sativum*, L.) perlakuan kontrol, perlakuan 1, perlakuan 2 dan perlakuan 3 tidak memberikan pengaruh pada perubahan struktur histologi lambung tikus putih. Berdasarkan hasil pengamatan struktur lambung pada perlakuan kontrol maupun perlakuan ekstrak menunjukkan hasil yang tidak berbeda. Susunan lambung tetap utuh tanpa adanya kerusakan. Sel parietal normal tanpa adanya erosi atau kerusakan jaringan mukosa, submucosa, muskularis maupun lapisan serosa. Lambung secara histologi terdiri atas empat lapisan yang tersusun dari dalam ke luar yakni lapisan mukosa, lapisan submukosa, lapisan muskularis, dan lapisan serosa (Price dan Wilson, 2006: 139).

Struktur histologi lambung yang masih normal terhadap perlakuan dosis ekstrak disebabkan oleh beberapa hal diantaranya waktu pemberian perlakuan yang tergolong masih singkat dan kadar dosis perlakuan yang masih rendah sehingga masih dapat ditolerir oleh lambung serta kemampuan lambung dalam mempertahankan struktur dari zat toksikan dengan beberapa mekanisme pertahanan. Zat toksik yang masuk ke lambung hanya mengalami proses pencernaan berupa penambahan zat-zat tanpa mengalami absorpsi dan langsung diteruskan ke usus. Pada proses pencernaan di lambung, makanan hanya ditampung, disimpan, dan dicampur dengan asam lambung, lendir dan pepsin. Proses digesti di lambung hanya sebatas pada protein, lemak dan karbohidrat serta absorpsi zat-zat tertentu. Makanan yang melewati lambung menjadi bentuk bubur dan didorong menuju usus dua belas jari (Heru Nurcahyo, 2005: 3).

Toksikan yang masuk ke dalam lambung pada masing-masing perlakuan masih dapat ditoleransi oleh lambung. Sistem pertahanan yang kuat di dalam lambung sangat melindungi lapisan mukosa dari kerusakan dan memperbaiki kerusakan yang disebabkan oleh toksikan. Pada keadaan normal, di dalam lambung terjadi keseimbangan antara kecepatan sekresi cairan lambung dengan mekanisme pertahanan sawar mukosa (Guyton dan Hall, 2007: 202). Senyawa toksikan yang masuk ke dalam lambung dihentikan oleh sistem pertahanan diantaranya; mukus, bikarbonat, prostaglandin dan faktor pertumbuhan, sel-sel epitel lambung, aliran darah mukosa dan resistensi mukosa. Pada lambung juga terjadi pencernaan protein oleh pepsin dan HCl, sintesis dan pelepasan gastrin yang dipengaruhi oleh protein yang ada di dalam ekstrak.

Adanya sekresi intrinsik dan sekresi mukus membentuk selubung yang melindungi lambung serta memberikan pelumas agar makanan dapat langsung menuju ke usus (Park dan Wilson, 2006: 140).

Mukus adalah hasil sekresi dari sel mukosa pada epitel mukosa lambung serta kelenjar yang terdiri atas 95% air dan campuran lipid serta glikoprotein. Fungsi dari mukus sendiri seperti *nonstirred water layer* yang menahan difusi ion dan molekul seperti pepsin. Sifatnya yang alkalis membantu melindungi lambung dari asam dengan menetralkan HCl yang terdapat di dekat mukosa lambung (Pendis, 2001 :70). Selain itu, sistem pertahanan yang kedua merupakan bikarbonat yang merupakan hasil sekresi dari permukaan sel epitelium dari gastroduodenal mukosa ke dalam *mucosa gel*, dimana mampu membentuk pH 1-2 dan pH 6-7 pada sepanjang lapisan permukaan sel epitelium lambung (Silbernagl dan Lang, 2000: 243).

Peranan prostaglandin juga mengurangi produksi asam, meningkatkan sekresi dari mukus dan bikarbonat, mempertahankan pompa sodium, stabilisasi membran sel dan meningkatkan aliran darah mukosa. Komponen ketahanan mukosa sendiri terdiri atas *epidermal growth factor* (EGF) dan *transforming growth factor alpha* (TGF- α). Keduanya akan meningkatkan produksi mukus dan menghambat produksi asam (Philipson *et al.*, 2008: 203). Sel epitel dalam lambung merupakan pertahanan mukosa berikutnya terhadap zat toksikan yang masuk. Sel ini akan memproduksi mukus dan bikarbonat. Permukaannya mampu membentuk penghalang terus menerus yang mencegah difusi kembali asam dan pepsin. Aliran darah dari mukosa akan menjamin suplai oksigen dan nutrisi sebagai ketahanan dari mukosa. Penurunan perfusi darah berperan dalam patofisiologi ulkus akibat stress, syok dan trauma berat (Toruner, 2007: 142).

Racun yang masuk ke lambung tikus putih akan menyebabkan luka. Akan tetapi dengan adanya resistensi mukosa, mampu meregenerasi sel (*cell turn over*), memberikan potensial listrik membrane mukosa dan menyembuhkan luka yang ada dengan cepat. Kerusakan sel akan dikompensasi dengan mitosis sel, sehingga keutuhan permukaan mukosa mampu dipertahankan (Enaganti, 2006: 62). Kemampuan proliferasi sel mukosa yang telah mempertahankan mukosa serta menyembuhkan lesi mukosa. Berdasarkan penelitian (Mote *et al.*, 2008) zat toksikan yang terkandung dalam ekstrak daun bayam merah dan biji kacang polong diantaranya saponin dan tanin termasuk diantara senyawa aktif metabolit sekunder yang justru memberikan perlindungan kepada lambung. Menurut (Borrelli and Angelo, 2000) menyatakan bahwa kandungan flavonoid, saponin dan tanin berperan dalam penyembuhan tukak lambung.

Hal tersebut juga disebutkan oleh (Fatima *et al.*, 2016) yang mengatakan bahwa senyawa aktif saponin dan tanin dapat memberikan perlindungan terhadap tukak lambung dengan bertindak sebagai faktor pelindung (protektif) dari lambung. Tanin akan membentuk endapan mikroprotein di dalam lambung akan membentuk lapisan pelindung yang membuat lambung lebih tahan pada iritasi biologis dan kimia (Souza *et al.*, 2012: 155). Beberapa hal tersebut yang menyebabkan kondisi struktur histologi dari lambung tidak berpengaruh terhadap ekstrak perlakuan yang diberikan kepada tikus putih.

SIMPULAN

Pemberian kombinasi ekstrak daun bayam merah (*Amaranthus tricolor*, L.) dan biji kacang polong (*Pisum sativum*, L.) berpengaruh nyata ($P < 0,05$) terhadap kerusakan struktur histologi sel hati tikus putih (*Rattus norvegicus*) pada tahap piknosis dan karioreksis, tetapi berpengaruh tidak nyata ($P > 0,05$) pada tahap Lisis. Pemberian kombinasi ekstrak daun bayam merah (*Amaranthus tricolor*, L.) dan biji kacang polong (*Pisum sativum*, L.) berpengaruh nyata ($P < 0,05$) terhadap kerusakan struktur histologi sel ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) pada tahap piknosis, tetapi berpengaruh tidak nyata ($P > 0,05$) pada tahap karioreksis maupun Lisis. Pemberian kombinasi ekstrak daun bayam merah (*Amaranthus tricolor*, L.) dan biji kacang

polong (*Pisum sativum*, L.) pada struktur histologi lambung tikus putih (*Rattus norvegicus*) tidak menunjukkan perbedaan dari kondisi normal.

UCAPAN TERIMAKASIH

Sebaiknya dalam mengonsumsi makanan hendaknya mengetahui senyawa aktif yang terkandung bereaksi positif atau negatif di dalam tubuh sehingga tidak menyebabkan kerusakan organ dalam seperti hati, ginjal dan lambung. Para peneliti perlu mengkaji lebih lanjut mengenai pengolahan senyawa negatif bahan makanan agar dapat dikonsumsi dengan aman.

DAFTAR PUSTAKA

- Ajeng, S.P.L., & Agus, M. (2011). *Analisis Citra Ginjal untuk Identifikasi Sel Piknosis dan Sel Nekrosis*. Jurusan Fisika, F-Saintek UIN Maliki Malang. Vol.4, No.1 :48-49.
- Alshendra & Ridawati. (2013). *Bahan Toksik dalam Makanan*. Bandung: PT. Remaja Rosdakarya.
- Amalia. (2015). *Pengaruh Ekstrak Etanol pada Histologi Ginjal*. Dalam Jurnal Skripsi. Universitas Airlangga .p. 2.
- Amin, I., Norazadiah, Y., Emmi H., (2006). *Antioxidant Activity and Phenolic Content Raw and Blanched Amaranthus Species*. Food Chemistry. 94(1): 47-52.
- Anderson, J. (1976). *Language, memory, and thought*. Hillsdale. N.J.: Erlbaum.
- Angelo, T. A. (2000). *Beginning the dialogue: thoughts on promoting critical thinking: classroom assegment for critical thinking*. Teaching of psychology, 22(1), 6-7.
- Astawan, M. (2008). *Sehat dengan Hidangan Hewani*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Basuki B.P. (2011). *Dasar-Dasar Urologi*. Jakarta: CV. Sagung Seto.
- Budianto, A., & Gwendolyn.I.U. (2010). *Aspek Jasa Pelayanan Kesehatan dalam Perspektif Perlindungan Pasien*. Bandung: Karya Putra Darwati.
- Donatus I.A. (2001). *Toksikologi Dasar. Lab. Farmakologi dan Toksikologi*. Fakultas Farmasi UGM.
- Elda, M & Effan, K. “Pengaruh Waktu Hidrolisis dan Konsentrasi H₂SO₄ pada Pembuatan Asam Oksalat dari Tongkol Jagung”, hal: 58.
- Enaganti,S., (2006). *Peptic ulcer disease. The disease and non-drug treatment*. Hospital Pharmacist; 13: 239-42.
- Endang, M.W, “Pembuatan Asam Oksalat dari Sekam Padi”, h. 13.
- Eroschenko,V.P. (2010). *Atlas Histologi diFiore: dengan korelasi fungsional/ Victor P. Eroschenko.*, alih bahasa, Brahm U.Pendit., editor edisi bahasa Indonesia, Didiek Dharmawan, Nella Yesdelita.—Ed.11. – Jakarta: EGC.
- Euis, R.Y., Iis I., Dewi, R.H., Adrian,M.P., Fine,N.F., Hamdalah,S.P., Raudah,J.D., Sarah S., Erindya, N.R. (2021). *Sayuran Dan Buah Berwarna Merah, Antioksidan Penangkal Radikal Bebas*. Yogyakarta: Deepublish,.Hal. 17.
- Ganong, W. (2002). *Fisiologi Kedokteran Edisi 9*. Jakarta : EGC.
- Guyton, A.C, Hall, J. (1995). *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 11*. (Penerbit Buku Kedokteran EGC 2008.
- Herlena F, Nurlailah, Dinna R. (2016). *Kandungan Asam Oksalat Sayur Bayam*. Medical Laboratory Technology Journal. Hal 51-55.
- Nurcahyo, H. (2005). *Sistem Pencernaan Makanan (Digesti)*. Materi bimbingan olimpiade. Yogyakarta : Universitas Negeri Yogyakarta.
- Janquiera, L. C., and J. Carnaeiro. (2002). *Histologi Dasar*. Alih Bahasa Adji Dharma. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran.
- Junqueira LC & Carneiro J, (2007). *Histologi Dasar Teks dan Atlas*. Edisi 10. Jakarta. EGC.
- Katya. (2020). *Kandungan Senyawa Biji Kacang Polong*. Diakses pada 17 April 2020.

- Kasenjra, R. (2005). *Pemanfaatan Tepung Buah Pare untuk Penurunan Kadar Glukosa Darah pada Tikus Diabetes Mellitus*. Skripsi. Fakultas Teknologi Pertanian. Bogor. IPB.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2014). *Profil Kesehatan Indonesia*. Jakarta : Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Khandaker et al. (2010). *Biomass Yield and Accumulations of Bioactive Compounds in Red Amaranth (Amaranthus Tricolor L.) Grown Under Different Colored Shade Polyethylene in*.
- Khanam, U.K.S., Oba, S. (2013). *Bioactives Substances in Leaves of Two Amaranth Species, Amaranthus tricolor and A. hypochondriacus*. Can. J. Plant Sci, 93:47-58.
- Kumar, V., Ramzi S. Cotran., & Stanley L. R (2007). *Buku Ajar Patologi Robbins, Ed.7, Vol.1*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Kumar, V., Ramzi S. Cotran., & Stanley L. R. *Buku ajar patologi*. 7 nd ed , Vol. 1. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC, (2007) : 189-1.
- Kumar, V., Ramzi S. Cotran., & Stanley L. R. *Buku ajar patologi* .7 nd ed, Vol. 2. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC, (2007) : 860-1
- Kusmiati K & Agustini S.W.N. (2012). *Ekstraksi dan Karakteristik Senyawa Lutein Dari Dua Jenis Bunga Kenikir Lokal*. Vol (9) : 01. (diakses tanggal 8 Mei tahun 2020).
- Lang, F., (2000). *Hormon*. In : Silbernagl, Stefan and Lang, Flor Ian, 2000. Color Atlas of Pathophysiology. New York : Thieme. Chapter 9 : 286-291.
- Lestari, Ajeng S.P. dan Agus Mulyono. (2011). *Analisis Citra Ginjal untuk Identifikasi Sel Piknosis dan Sel Nekrosis*. Jurnal Neutrino Vol.4, No.1, p:48-66. Diakses dari http://ejournal.uin_malang.ac.id/index.php/NEUTRINO/article/download/1658/pdf. Diakses 25 April 2021.
- Lingga. (2010). *Cerdas Memilih Sayuran*. Jakarta: AgroMedia Pustaka.
- Lu, F.C. (1995). *Toksikologi Dasar, Asas, Organ Sasaran dan Penilaian Resiko*. Jakarta (Alih Bahasa : Edi Nugroho) : UI Pres.
- Made A. (2010). *Pengaruh Sayur Bayam Terhadap Kejadian Anemia Pada Ibu Hamil Di Klinik Fatimah Medika Terung Kulon Krian Sidoarjo*. Jurnal Seminar Nasional INAHCO (Indonesian Anemia & Health Conference) 2019 ISBN.
- Makkar, H. P. S. & K. Bukker. (1995). *Degradation of condensed tannins by rumen microbes exposed to quebracho tannins (QT) in rumen simulation technique (RUSITEC) and effect of QT on fermentative processes in the RUSITEC*. J. Sci. Food Agric. 69: 495-500.
- Malole, M.B.M., Pramono C.S.U., (1989). *Penggunaan Hewan-hewan Percobaan di Laboratorium*. Bogor : PAU Pangan dan Gizi, IPB.
- Mark. (2005). *The Laboratory Rat*. Jakarta: Akademi Press.
- Michael E. (2011). *Skripsi. PENGARUH PEREBUSAN DAN PENGUKUSAN TERHADAP KANDUNGAN VITAMIN C, KALSIMUM, ASAM OKSALAT, DAN WARNA PADA DAUN BAYAM (Amaranthus tricolor L.)*. Diakses pada 14 Maret 2020.
- Nalbandov, A. V. (1990). *Fisiologi Reproduksi Pada Mamalia dan Unggas*. UI Press: Jakarta.
- OHS, MDL Information System, Inc. Donelson Pike, Nashvill, 1997.
- Price, S.A. and Wilson, L, Mc Carty. (1997). *Patofisiologi Konsep Klinis Proses Penyakit. Jilid 1*. Alih Bahasa : Peter Anugrah. Editor : Caroline Wijaya. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Pp :36-54.
- Putra P.B. (2010). *Pengaruh pemberian dekstrometorfan dosis bertingkat per oral terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus Wistar* [dissertation]. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
- Putz, R. Pabst dan Renate Putz. (2006). *Sobotta: Atlas Anatomi Manusia Batang Badan, Panggul, Ekstremitas Bawah*. [ed.] M. S. PAK dr. Liliana Sugiharto. Edisi 22. Jakarta : EGC.

- Rachmawati A. (2012). *Metastatic Profile of Breast Malignancy in Cipto Mangunkusumo Hospital January 2008– December 2011*. Univ Indones Libr.
- Rizqah, Nuraini, & Fajrin N. (2016). *EVALUASI PENGGUNAAN OBAT TUKAK PEPTIK PADA PASIEN TUKAK PEPTIK (Peptic Ulcer Disease) DI RUMAH SAKIT BHAYANGKARA BRIMOB TAHUN 2015*. Vol.3, No.2. Tangerang: 2016 :33-38.
- Robbins, Stanley LA, & Vinay K. *Buku Ajar Patologi Robbins* Edisi 7 Vol. 2. Jakarta: EGC, (2012) : 544-551.
- Rubatzky & Yamaguchi. (1995). *Sayuran Dunia 1: Prinsip Produksi dan Gizi*. Bandung : ITB.
- Rukmana, H. R. (2003). *Budidaya Stevia*. Kanisius. Jakarta.
- Santoso, A. (2007). *Trend Penggunaan Antihiperternsi Untuk Pasien Rawat Inap Di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta Tahun 2002-2006*. Skripsi, FMIPA UII – Jurusan Farmasi, Yogyakarta.
- Santoso, H., & Nurliani, A (2006). *Efek Doksisisiklin Selama Masa Organogenesis Pada Struktur Histologi Organ Hati dan Ginjal Fetus mencit*. Dalam jurnal penelitian Bioscientiae Vol 3. No.1, Hal 15-27. Kalimantan Selatan : Biologi Universitas Lampung Mangkurat.
- Saparinto, C. (2013). *Grow Your Own Vegetables: Panduan Praktis Menanam 14 Sayuran Konsumsi Populer di Pekarangan*. Yogyakarta: Lily Publisher.
- Saparinto, C., & Susiana, R. (2014). *Panduan Lengkap Budidaya Ikan dan Sayuran dengan Sistem Akuaponik*. Yogyakarta: Lily Publisher.
- Schmitz Paul G, Martin Kevin J (eds). (2008). *Internal Medicine Just The Facts: Diabetes Melitus*. Publisher: McGraw-Hill Companies;. 263-6.
- Schnellmann RG. *Toxic responses of the kidney*. In:Klassen CD. Casarett and doull's toxicology the basic science of poisons. 6th ed. Kansas:McGraw Hill; (2001). p. 491-510.
- Sherwood L. (2012). *Fisiologi manusia dari sel ke sistem*. 6th ed. Jakarta: EGC.
- Sloane, E. (2004). *Anatomi dan Fisiologi untuk Pemula*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Smith, J.B, Mangkuwidjojo. (1979). *Pemeliharaan, Pembiakan dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis*. Jakarta : Universitas Indonesia.
- Snell, R.S. (2006). *Anatomi Klinik untuk Mahasiswa Kedokteran*. Edisi ke-6, EGC, Jakarta, 781-782.
- Soewolo. (2005). *Fisiologi Manusia*. Malang :Universitas Negeri Malang.
- Souza LJ, Pessanha LB, Mansur LC, Souza LA, Ribeiro MBT, Silveira MV et al. Comparison of clinical and laboratory characteristics between children and adults with dengue. *Braz J Infect Dis* (2013); 17(1):27-31.
- Sulihandari, H. (2013). *Herbal, Satyur, & Buah Ajaib*. Yogyakarta: Trans Idea Publishing.
- Supriati, Y., & Herliana, E. (2014). *15 Sayuran Organik Dalam Pot*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Underwood JC. (2000). *General and systematic pathology. 2 nd ed*. Terjemahan Indonesia. Sarjadi, editor. Patologi umum dan sistematik. Ed 2(2). EGC.
- Wolfensohn, S & Lloyd, M .2013. *Handbook of Laboratory Animal Management and Welfare*, Edisi 4, Wiley-Blackwell, West Sussex.