

The Role of Psychotropic Diazepam as Liver toxicity Causes Damage to Histological and Hepatic Function

Alfian Silvia Krisnasari^{1*} & Yohanes Sugianto²

¹Program Studi Akupuntur & Pengobatan Herbal, Fakultas Kesehatan & Pendidikan, Universitas Muhammadiyah Karanganyar, Karanganyar, Indonesia

²Program Studi Biologi, Fakultas Biologi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

Article History

Received : February 08th, 2025

Revised : February 15th, 2025

Accepted : March 14th, 2025

*Corresponding Author:

Alfian Silvia Krisnasari,
Universitas Muhammadiyah
Karanganyar, Surakarta,
Indonesia

Email :

alfiansilvia@umuka.ac.id

Abstract: Abuse of drugs and chemical compounds is increasing nowadays, one of the sleeping pills that is classified as a drug and is circulating in the community is Diazepam. Research on psychotropics that focuses on histopathological effects is important, because of the lack of research and information. The aim of this study was to determine changes in the histological structure of the liver and measured SGPT and SGOT due to diazepam, hopefully can increase awareness for used. This study used 12 mice divided into 4 groups by Simple Random Sampling method. The groups were control (Polyethylen Glycol 1000 1%) and 3 diazepam treatments (P1, P2 and P3) the concentration was 62.25; 83; 124.5 mg/kg/BW. Treatment were given for 28 days. SGPT and SGOT measured by Spectrofotometry on days 0, 7, 14, 21 and 28. After 28 days the mice were euthanized. The paraffin technique, hematoxylin and eosin staining, and scoring were used to prepare the samples, and the one-way anova T-test was used to assess the results. The damage histological structure of the liver observed was vacuolization, pyknosis, sinusoidal dilatation, cloudy swelling, fat and accumulation of Kupffer cells. Damage increases as the dose increases. SGPT and SGOT enzyme showed were not significantly different.

Keywords: Dizaepam ; Hepar ; SGPT; SGOT;

Pendahuluan

Terbatasnya penelitian mengenai efek dari penggunaan Psikotropika IV, sedangkan Hasil survei nasional tahun 2023 menunjukkan bahwa prevalensi penyalahgunaan narkotika di Indonesia mencapai 1,73% dari populasi usia 15-64 tahun, yang setara dengan sekitar 3,3 juta orang. Dalam kurun waktu dua tahun terakhir, perputaran dana terkait tindak pidana pencucian uang (TPPU) kasus narkotika di Indonesia mencapai Rp99 triliun (PPATK, 2024). NAPZA bila dikonsumsi oleh manusia akan mempengaruhi kerja tubuh terutama otak dan susunan saraf pusat sehingga menyebabkan gangguan kesehatan fisik, psikis dan fungsi sosial seperti terjadinya proses ketagihan dan ketergantungan. Sebagian masyarakat mengkonsumsi NAPZA

dengan tujuan untuk menanggulangi stress, gaya hidup dan ketidaksengajaan karena tidak tahu jika obat yang dikonsumsi mengandung NAPZA. Hal ini terjadi pada obat penenang epilepsi dan insomnia seperti flurazepam, lorazepam, temazepam, triazolam dan diazepam. Pada tahun 2011, konsumsi diazepam di Indonesia tercatat sebesar 0,35 S-DDD (*Defined Daily Doses for Statistical Purposes*), lebih rendah dibandingkan dengan negara ASEAN lainnya seperti Thailand (4,17 S-DDD) dan Singapura (2,11 S-DDD). (UGM, 2017). Di Rumah Sakit X Purwokerto, penggunaan alprazolam meningkat dari 3.544 tablet pada tahun 2022 menjadi 18.891 tablet dalam periode Januari–Juni 2023. Penggunaan diazepam juga meningkat dari 5.853 tablet pada tahun 2022 menjadi 5.117 tablet dalam periode yang sama pada tahun 2023 (Kirana,

2024).

Besarnya penggunaan obat golongan psikotropika IV tersebut baik secara legal pengawasan dokter maupun penggunaan bebas di masyarakat, perlu diketahui efek kepada berbagai organ dari penggunaan tersebut melalui penelitian yang berkembang. Diazepam adalah obat yang termasuk dalam golongan benzodiazepin dan memiliki sifat sedatif, pelemas otot, antikonvulsan, dan ansiolitik. Asam gamma-aminobutyric (GABA) adalah neurotransmitter yang menenangkan sistem saraf pusat, dan diazepam meningkatkan aksinya di otak (Rang, 2015). Diazepam umumnya digunakan untuk mengatasi gangguan kecemasan dan panik, sebagai terapi epilepsi dan kejang otot, sebagai premedikasi sebelum prosedur medis atau operasi dan Mengatasi gejala putus zat pada pecandu alkohol (Goodman & Gilman, 2020). Meskipun memiliki kelebihan, diazepam juga memiliki kekurangan, termasuk ketergantungan, gangguan memori dan kognitif, kerusakan hati akibat penggunaan jangka panjang dan dosis tinggi, serta kemungkinan depresi pernapasan jika digunakan bersama depresan lain.

Salah satu literatur (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2023) Seorang wanita berusia 33 tahun mengalami sakit perut dan penyakit kuning empat bulan setelah memulai diazepam (2 mg tiga kali sehari). Tes laboratorium menunjukkan peningkatan enzim hati, dan biopsi hati memastikan adanya penyakit hati akibat obat. Kerusakan histologis akibat pengobatan diazepam pada ventrikel tikus Wistar bermanifestasi sebagai nekrosis, infiltrasi lemak, infiltrasi sel inflamasi, erosi epitel, dan deskuamasi epitel. Sebagaimana penelitian (Vania et al., 2023) yang meneliti tentang efek sedatif penggunaan diazepam pada mencit dengan hasil $p < 0,05$ pada traction test, fireplace test, pupillary meter. Salah satu organ yang memiliki fungsi penting pada tubuh adalah hepar.

Besarnya proporsi jumlah penggunaan golongan benzodiazepine di masyarakat terutama anak muda, menjadi urgensi penting dalam proses mencetak kualitas pemuda menyambut Indonesia emas. Masyarakat perlu mengetahui efek samping agar dapat tercipta

kebijaksanaan dalam menggunakan obat tersebut. Efek samping tersebut salah satunya dapat diteliti melalui organ Hepar sebagai organ metabolisme obat-obatan dan penetralisir racun. Oleh karena itu pada penelitian ini akan dilakukan kajian histologi dan fungsi hati melalui pengukuran kadar enzim SGPT & SGOT tikus Wistar yang diberikan Diazepam pada dosis tertentu selama 28 hari, untuk mengetahui efek diazepam terhadap kesehatan, agar masyarakat dapat menggunakannya dengan bijak.

Bahan dan Metode

Waktu dan Tempat

Penelitian berlangsung selama 3 bulan di laboratorium Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu Universitas Gadjah Mada.

Jenis Penelitian

Penelitian ini bersifat eksperimental dengan jenis rancangan percobaan rancangan acak lengkap (RAL) dengan 4 kelompok perlakuan. Sampel diambil secara acak dengan metode *simple random sampling*.

Populasi dan sampel Penelitian

Populasi penelitian berupa Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*, Berkenhout 1769) jantan Galur Wistar. Jumlah sampel adalah sebanyak 12, yang dibagi kedalam 4 kelompok kontrol dan perlakuan. Tikus diberikan makan dan minum secara ad-libitum. Bahan utama adalah diazepam 2 mg yang dilarutkan dalam Polyethylene Glicol 1000. Pengukuran data SGPT dan SGOT dilakukan pada hari ke-0, 7, 14, 21 dan 28 menggunakan spektrofotometri microlab 300. Sedangkan Histopatogis hepar menggunakan metode paraffin dan pewarnaan hematoxilin eosin, kemudian dilakukan pengambilan nilai kondisi jaringan melalui *scoring* mikroskop.

Kelompok I adalah kelompok kontrol dan Kelompok 2, 3 dan 4 adalah kelompok perlakuan. Dosis yang akan digunakan adalah sebagai berikut :

1. Kelompok I (Kontrol): Tikus kontrol Polyethylene glicol 1000, 1 ml (K).

2. Kelompok II : Tikus Wistar yang diberi dosis diazepam 62,25 mg/kg/BB (1/4 LD50) (P1).

3. Kelompok III : Tikus Wistar yang diberi dosis diazepam 83 mg/kg/BB (1/3 LD50) (P2).

4. Kelompok IV : Tikus Wistar yang diberi dosis diazepam 124,5 mg/kgBB (1/2 LD50) (P3).

Analisis data

Data dibagi menjadi dua yaitu data kuantitatif dan data kualitatif. Data kuantitatif yaitu data analisis SGPT dan SGOT yang dianalisis dengan SPSS versi 16.0, meliputi uji homogenitas untuk kenormalan dalam melihat adanya perbedaan kadar SGPT dan SGOT dengan one way ANOVA LSD. Sedangkan data kualitatif dianalisis secara deskriptif dan skoring dengan

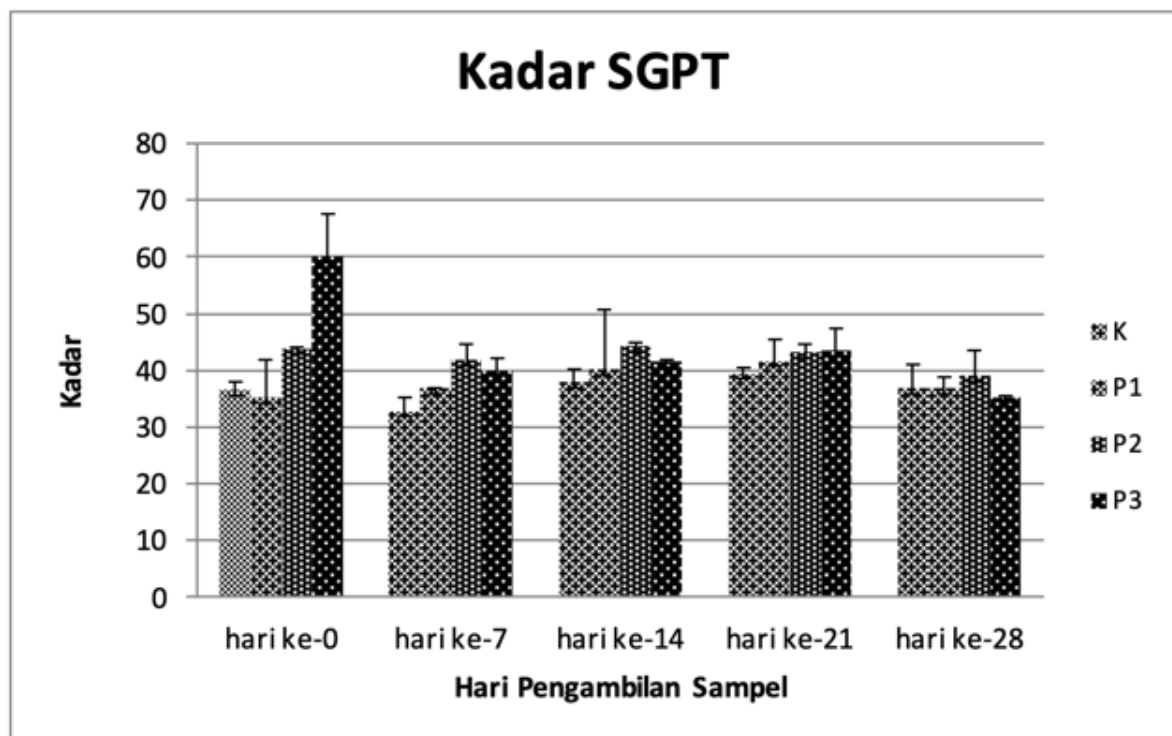
membandingkan kelompok perlakuan dan kontrol dari struktur histologis hepar.

Hasil dan Pembahasan

Hasil Analisis Fungsi Hepar

Hasil Pemeriksaan Kadar SGPT

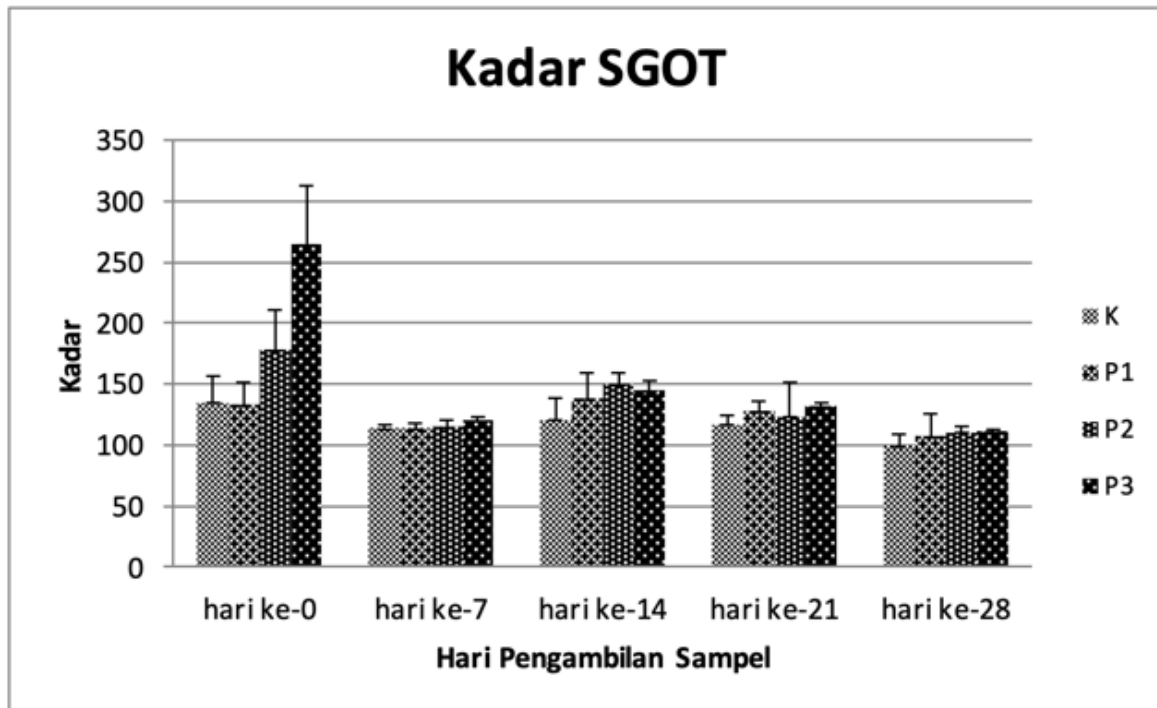
Kadar SGPT merupakan enzim yang terutama ditemukan di hati. SGPT berperan dalam metabolisme protein dan digunakan sebagai indikator kesehatan hati (Rasyid et al., 2020). Pada penelitian ini, didapatkan hasil uji statistika yang dilakukan dengan $p < 0,05$ rerata kadar SGPT sesudah perlakuan memperlihatkan hasil tidak berbeda nyata pada $0,100 < 0,05$.



Gambar 1. Histogram rata-rata kadar SGPT *Rattus norvegicus* Berkenhout 1769 yang diberi perlakuan Diazepam 62,25 mg/kg/BB (P1), 83 mg/kg/BB (P2) dan 124,5 mg/kg/BB (P3).

Hasil Pemeriksaan Kadar SGOT

SGOT adalah enzim yang ditemukan di beberapa organ tubuh, terutama di hati, jantung, otot, ginjal, dan otak. (Natsir et al., 2024.) SGOT berperan dalam metabolisme asam amino dan digunakan sebagai indikator kesehatan hati serta kondisi organ lainnya. Sedangkan SGOT sesudah perlakuan memperlihatkan hasil tidak berbeda nyata yaitu $0,405 < 0,05$.

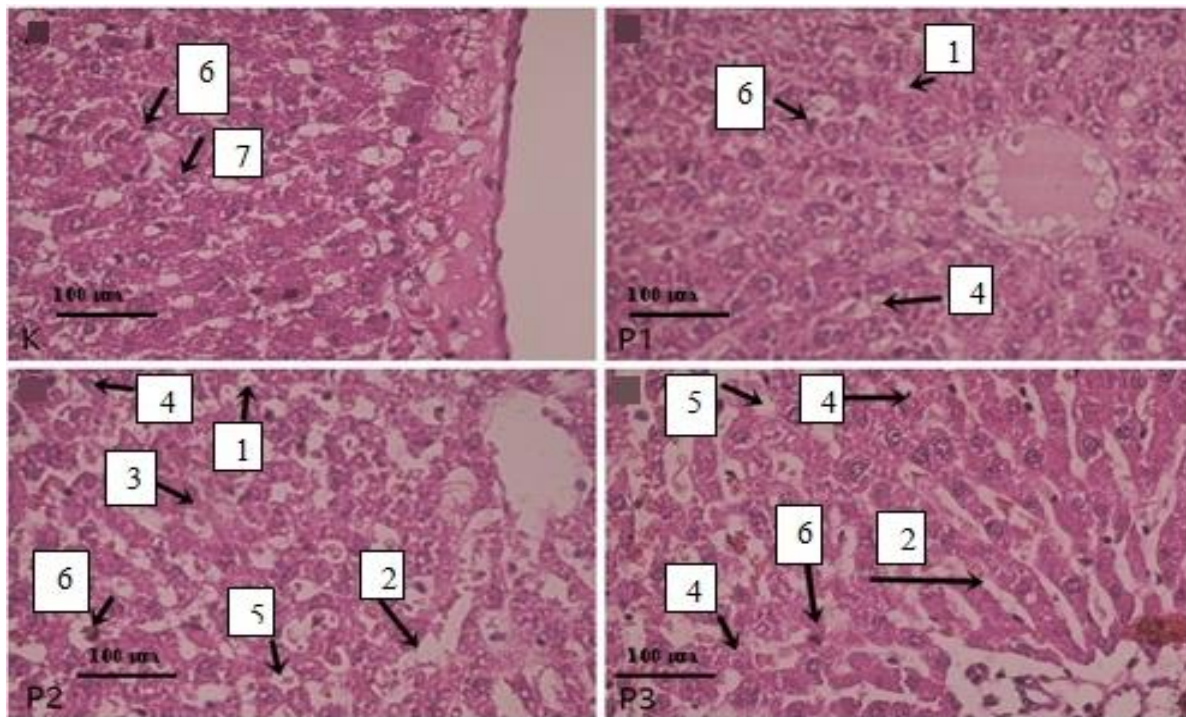


Gambar 2. Histogram rata-rata kadar SGOT *Rattus norvegicus*, Berkenhout 1769 yang diberi perlakuan Diazepam 62,25 mg/kg/BB (P1), 83 mg/kg/BB (P2) dan 124,5 mg/kg/BB (P3).

Pemeriksaan Histologis Hepar

Terlihat perubahan histologis hepar berupa vakuolisasi, dilatasi sinusoid, cloudy swelling, piknosis, perlemakan dan keberadaan sel Kupffer sebagai penanda adanya toksin dalam jaringan hepar. Terjadi peningkatan skor kerusakan seiring dengan peningkatan dosis dari diazepam. Terlihat skor kerusakan yang paling tinggi adalah Perlakuan 3 dengan dosis diazepam 124,5 mg/kg/BB dan skor kerusakan pada

perlakuan yang paling rendah adalah Perlakuan 1 dengan dosis diazepam 62,25 mg/kg/BB. Hasil analisis menggunakan one way Anova T-test untuk kelompok perlakuan dan kontrol, $p < 0,05$ didapatkan hasil tidak berbeda nyata pada vakuolisasi, dilatasi sinusoid, cloudy swelling dan berbeda nyata pada piknotik, perlemakan dan jumlah sel Kupffer.



Gambar 3. Struktur histologis hepar kelompok kontrol (K) dan perlakuan Diazepam K) Kontrol P1) Diazepam 62,25 mg/kg/BB P2) Diazepam 83 mg/kg/BB P3) Diazepam 124,5 mg/kg/BB (Pewarnaan HE). 1. Vakuolisasi. 2. Dilatasi Sinusoid 3. Cloudy Swelling 4. Piknosis 5. Perlemakan 6. Sel Kupfer 7. Hepatosit normal

Pembahasan

Diazepam

Diazepam merupakan derivat dari benzodiazepin, yang digunakan untuk pengobatan kegelisahan, insomnia dan kecanduan alkohol. Diazepam merupakan Psikotropika Golongan IV. Kemampuan diazepam untuk merelaksasi sistem saraf pusat, memengaruhi fungsi dan perilaku tubuh, serta menimbulkan ketergantungan pada penggunaannya adalah yang menjadikannya NAPZA. Efek obat pada tubuh dipengaruhi oleh banyak faktor. Dismethyldiazepam, metabolit aktif diazepam, berinteraksi secara fisik dan kimiawi dengan reseptor diazepam di otak dan sumsum tulang belakang untuk menghasilkan efek obat. Obat hanya meningkatkan atau berdampak pada proses dan aktivitas fisiologis; obat tidak mengubah cara kerja jaringan atau organ tubuh.

Efek Diazepam pada kadar SGPT & SGOT

Konsumsi Psikotropika dikaitkan dengan peningkatan enzim hati dan kadar bilirubin yang ringan dan tanpa gejala. Perubahan ini sering kali muncul setelah sekitar enam minggu pengobatan.

(Telles Correia et al., 2017). Berdasarkan hasil penelitian, enzim SGPT dan SGOT meningkat pada hari ke-0. P3 teramati memiliki kadar SGOT tertinggi pada hari ke-7. Pada hari ke-7, ke-14, dan ke-28, pengujian menunjukkan adanya sedikit penurunan kadar SGPT pada P3 dibandingkan dengan P2 jika dibandingkan dengan hari ke-0 pengobatan diazepam. Pengujian hari ke-21 SGPT terlihat naik seiring dengan peningkatan dosis sedangkan hasil rerata SGOT memperlihatkan kenaikan seiring peningkatan dosis diazepam. Hal ini mungkin dapat dipengaruhi oleh kondisi internal dari tikus yang berbeda-beda dalam menghadapi treatment diazepam pada hari ke-0 sebagai bagian dari stress menyesuaikan kondisi terhadap pemberian obat pada hari pertama. Serta adanya kemampuan untuk regenerasi sel hepar dan proses detoksifikasi melalui ekskresi urin terhadap toksin dari diazepam.

Peningkatan enzim SGPT dan SGOT disebabkan oleh metabolisme diazepam oleh enzim sitokrom P-450 terus menerus di hepar dapat memicu kerusakan jaringan. Aktivitas metabolisme diazepam oleh enzim sitokrom P-450 menimbulkan superoksida yang menyebabkan cedera sel dan kerusakan jaringan. Meningkatnya kadar enzim

SGPT dan SGOT dapat terjadi akibat cedera jaringan hati karena sel-sel nekrotik melepaskan enzim ke dalam darah.

Kerusakan jaringan yang terjadi pada hepar dapat memicu naiknya enzim SGPT SGOT dalam darah. Namun menurut beberapa jurnal, Diazepam tidak serta merta menaikkan kadar SGPT dan SGOT. Mekanisme tersebut diduga terkait dengan metabolisme diazepam di hepar yang menghasilkan metabolit aktif yang mampu diekskresikan melalui urin. Beberapa kasus cedera hati yang dilaporkan akibat penggunaan diazepam memiliki pola peningkatan enzim yang bervariasi, dengan onset antara 1 hingga 6 bulan, dan umumnya bersifat kolestatik (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2023).

Hari ke-28 terjadi penurunan rerata kadar SGPT dan SGOT. Penurunan pada hari ke-28 ini terjadi kemungkinan dikarenakan kemampuan regenerasi pada sel hepar yang rusak sebagai penghasil enzim SGPT dan SGOT. Hal tersebut sangat dimungkinkan untuk terjadi. Studi pada efek pemberian obat pada tikus sebelumnya menunjukkan bahwa setelah kerusakan hati yang diinduksi oleh obat-obatan, mengalami perbaikan fungsi hati pada 24 jam setelah terjadi kenaikan. (Ardiaria & Gizi, 2020). Penyebab lain juga dapat disebabkan adanya kenaikan jumlah sel Kupffer yang membantu detoksifikasi (signifikan berbeda nyata pada $p < 0,05$) sel sehingga kadar SGPT dan SGOT berangsur normal.

Pengaruh Diazepam pada Histologis Hepar

Kerusakan jaringan hepar akibat diazepam dipicu akibat proses metabolisme enzim sitokrom P-450 dalam metabolisme diazepam yaitu CYP2C19 dan CYP3A4 membentuk metabolit aktif nordazepam dan termazepam (Zhou *et al.*, 2020). Pada proses metabolisme tersebut juga menimbulkan adanya superoksida yang berikatan dengan radikal bebas dalam tubuh membentuk *Reaction Oxygen Species* (ROS) (Saputra, 2020). Obat ini mengikat secara kovalen ke protein intraseluler melalui reaksi berenergi tinggi yang melibatkan enzim sitokrom p-450. Hal ini menyebabkan disfungsi intraseluler, termasuk hilangnya gradien ion, penipisan ATP, dan gangguan aktin pada permukaan hepatosit, yang mengakibatkan pembengkakan sel. Pembengkakan retikulum endoplasma dan mitokondria membuat gambaran bercak berawan pada sitoplasma (*Cloudy swelling*). (Walubo *et al.*, 2004). Gambar

mikroskopis memperlihatkan pembesaran sel dan organel sel, yang mengakibatkan dilatasi sinusoidal, atau pelebaran kapiler dalam sinusoid hati. Dilatasi sinusoid terbentuk akibat pembendungan oleh zat toksik dari Diazepam yang memicu desakan darah pada dinding vena. Banyaknya zat toksik dalam jaringan hepar mempengaruhi jumlah sel Kupffer sebagai bagian dari respon inflamasi (Ringgi *et al.*, 2023).

Sel Kupffer, yang membuang sel-sel yang hampir mati dan serpihan dari aliran darah dengan cara memfagositosis dan mengeksositosisnya, terbukti berkembang biak dalam kelompok P2 dan P3 sebagai respons terhadap peradangan pada jaringan hati (Sato *et al.*, 2016). Selain *Cloudy Swelling* juga terlihat adanya Vakuolisasi pada jaringan hepar merupakan pembesaran volume hepatosit. Hepatosit yang mengalami vakuolisasi tidak terlihat sebagai sel yang mengalami degenerasi hidropik, tetapi lebih sebagai sel yang telah beradaptasi untuk menanggung kerusakan tambahan. Menurut temuan penelitian, hepatosit yang mengalami vakuolisasi jumlahnya lebih sedikit daripada hepatosit yang mengalami nekrosis dan piknosis.

Jumlah perlemakan hati yang signifikan pada kelompok perlakuan 1, 2, dan 3 (P1, P2, dan P3). Penumpukan trigliserida dan metabolit lemak dalam sitoplasma, yang terwujud sebagai gambaran vakuola yang jelas, merupakan karakteristik perlemakan hati. Diazepam adalah obat yang larut dalam lemak, yang menjelaskan mengapa P3 memiliki perlemakan hati terbesar pada dosis 124,5 mg/kg/BB. Karena diazepam mengikat lemak dan menyebabkan banyak lemak terkumpul di hati, lemak tersebut dibawa oleh darah yang memasuki hati. Mekanisme kerusakan jaringan juga berkontribusi terhadap penyakit perlemakan hati; mekanisme ini mengurangi pasokan energi yang dibutuhkan untuk mempertahankan integritas dan fungsi retikulum endoplasma, yang pada gilirannya mengurangi produksi protein. Sel dapat kehilangan kemampuannya untuk melepaskan trigliserida hingga terjadi degenerasi lemak jika disfungsi mitokondria mencegahnya mengikat energi (Sijid *et al.*, 2020).

Apabila jejas sel yang ada semakin tinggi, maka akan terjadi kerusakan *irreversibel* pada organel sel yang berakhir dengan kematian sel secara keseluruhan (nekrosis sel) (Stoess *et al.*, 2024). Piknosis salah satu gejala nekrosis yang diamati dalam penelitian ini. Meskipun tampak

hitam, hepatosit yang terkena piknosis masih memiliki membran sel. Inti sel tidak tampak pecah. Sel hepatosit piknosis tertentu tampak sangat besar atau sangat kecil. Hal tersebut didukung dengan Penelitian (Ogah et al., 2024) paparan diazepam kronis dapat menyebabkan cedera hepatoseluler pada penelitian tersebut menunjukkan bahwa pemberian diazepam dalam jangka waktu lama dapat berdampak buruk pada sel-sel hepar. Pemeriksaan histopatologi menunjukkan hepatosit dengan inti piknotik dan vakuolasi sitoplasma, yang menunjukkan kerusakan sel yang signifikan.

Kesimpulan

Kesimpulan Pada penelitian ini belum terjadi gangguan fungsi hepar yang berarti melalui pemberian Diazepam selama 28 hari. Didapatkan kenaikan yang tidak signifikan akibat pemberian Diazepam pada dosis $\frac{1}{4}$ LD, $\frac{1}{3}$ LD dan $\frac{1}{2}$ LD terhadap kadar SGPT dan SGOT. Hal tersebut dapat terjadi karena adanya kemampuan regenerasi sel hepar yang membuat kadar SGPT dan SGOT tidak terjadi kenaikan yang signifikan. Diazepam menyebabkan kerusakan struktur histologis hepar berupa Vakuolisasi, Dilatasi Sinusoid, Cloudy Swelling, Piknosis, Perlemakan, Sel Kupfer.

Ucapan Terima Kasih

Gunakan ukuran font yang sama untuk konten bagian ucapan terima kasih. Para penulis harus mengakui para pemberi dana dari naskah ini dan memberikan semua informasi pendanaan yang diperlukan.

Referensi

- Ardiaria, M., & Gizi, B. (2017). Pengaruh Vitamin E Terhadap Kadar SGOT dan SGPT pada Tikus yang Diberi Parasetamol. In *Journal of Nutrition and Health*. Vol 5(2): 50-68. https://ejournal.undip.ac.id/index.php/acta_nutrica/article/view/15349
- Brunton Laurence L., & Lazo, John S. (2006). *Goodman Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 11th Edition*.(2006). Elsevier. DOI: 10.1036/0071422803
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. (2023). *Diazepam* (Oral). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31643207/>
- Natsir, R. M., Yoseph, V., Aipassa, F., & Kemenkes Maluku, P. (2024). Gambaran Kadar Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase Pasien Skizofrenia Dengan Terapi Obat Antipsikotik. *Jurnal Kesehatan Tambusai*. Vol 5(4): 11238-11243. <https://doi.org/10.31004/jkt.v5i4.35812>
- Ogah, H. I., Ikechukwu, A. V., Gamde, S. M., Yetunde, E. A., Ogundipe, A. T., Oyedun, B. D., Nnenna, A. G., Bali, K.-F. I., Biya, A., Inyang, A. E., ... & Udo, S. M. (2024). Histopathological Toxicity of Diazepam: an In-Depth Review. In *Int J Biol Med Res*. Vol 15(4). www.biomedscidirect.com
- Rasyid, S. A., Armayani, Yuniati, & Lio, T. M. P. (2020). Analysis of serum glutamic pyruvic transaminase and serum glutamic oxaloacetic transaminase levels in tuberculosis patients who are undergoing oat treatment in Kendari City General Hospital, Kota Kendari, Indonesia. *Infectious Disease Reports*, 12. <https://doi.org/10.4081/idr.2020.8737>
- Ringgi, T. N., Sitompul, Y. Y., Amalo, F. A., Winarso, A., & Veteriner, F. (2023). Kesehatan Masyarakat dan Kedokteran Hewan, Gambaran Patologi Anatomi dan Histopatologi Organ Visceral Kambing Kacang (*Capra Aegagrus Hircus*) Yang Terinfeksi Sistiserkus. *Jurnal Veteriner Nusantara*. Vol 6(24):1-12 <http://ejournal.undana.ac.id/jvn>
- Ritter James M., & Rod Flower (2020). *Rang and Dales Pharmacology*. Elsevier: London. <https://jasulib.org/kg/wp-content/uploads/2022/10/3.-RANG-AND-DALES-Pharmacology.-JAMES-M.-RITTER-DPhil.pdf>
- Saputra, B. (2020). Efek Hepatoprotektif Perasan Lemon (citrus limon) Terhadap Kadar Albumin Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Diinduksi Tuak. *Indonesian Journal of Applied Science and Technology*. Vol 2(2): 51-56. <https://journal.publication-center.com/index.php/ijast/article/view/939/199>

- Sato, K., Hall, C., Glaser, S., Francis, H., Meng, F., & Alpini, G. (2016). Pathogenesis of Kupffer Cells in Cholestatic Liver Injury. In *American Journal of Pathology*. Vol. 186(9): 2238–2247). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.06.003>
- Sijid, S. A., Muthiadin, C., Zulkarnain, Z., & Hidayat, Ar. S. (2020). Pengaruh Pemberian Tuak Terhadap Gambaran Histopatologi Hati Mencit (Mus Musculus) icr jantan. *Jurnal Pendidikan Matematika Dan IPA*, 11(2): 193-205. <https://doi.org/10.26418/jpmipa.v11i2.36623>
- Stoess, C., Choi, Y. K., Onyuru, J., Friess, H., Hoffman, H. M., Hartmann, D., & Feldstein, A. E. (2024). Cell Death in Liver Disease and Liver Surgery. In *Biomedicines*. Vol. 12(3). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/biomedicines12030559>
- Telles Correia, D., Barbosa, A., Cortez-Pinto, H., Campos, C., Rocha, N. B. F., & Machado, S. (2017). Psychotropic drugs and liver disease: A critical review of pharmacokinetics and liver toxicity. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, 8(1): 26-37. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v8.i1.26>
- Vania, M., Dewi, S., Sari, P., Siswitono, B., & Stujanna, E. N. (2023). Sedative Effects of Intraperitoneal Diazepam in Mice. *International Journal of Integrated Health Sciences (IJHS)*. Vol 11 (1) : 32-36. DOI:10.15850/ijhs.v11n1.3139
- Walubo, A., Barr, S., Abraham, A. M., & Coetsee, C. (2004). The role of cytochrome-P450 inhibitors in the prevention of hepatotoxicity after paracetamol overdose in rats. *Human and Experimental Toxicology*, 23(1): 49–54. <https://doi.org/10.1191/0960327104ht415oa>
- Zhou, Y., Meng, D., Chen, F., Wu, Z., Wang, B., Wang, S., Geng, P., Dai, D., Zhou, Q., & Qiu, W. (2020). Inhibitory Effect of Imperatorin on the Pharmacokinetics of Diazepam In Vitro and In Vivo. *Frontiers in Pharmacology*, 11:1-9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01079>