

**UJI TOKSISITAS SUBKRONIS KOMBINASI FRAKSI
N-HEKSANA DAN ETIL ASETAT DAUN KARAMUNTING
(*Rhodomyrtus tomentosa*) PADA TIKUS PUTIH JANTAN**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana
Farmasi (S. Farm) di bidang studi Farmasi pada Fakultas MIPA**



Oleh:

APRILA PURNAMASARI

08061181621102

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2021**

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : Uji Toksisitas Subkronis Kombinasi Fraksi *n*-Heksana dan Etil Asetat Daun Karamunting (*Rhodomyrtus Tomentosa*) pada Tikus Putih Jantan

Nama Mahasiswa : Aprila Purnamasari

NIM : 08061181621102

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 24 Maret 2021 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 26 April 2021

Pembimbing:

1. Dr. Salni, M. Si.

NIP. 196608231993031002

2. Apt. Herlina, M. Kes.

NIP. 197107031998022001

Pembahas:

1. Prof. Dr. Muharni, M.Si.

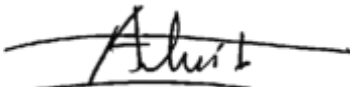
NIP. 196903041994122001

2. Laida Neti Mulyani, M.Si.

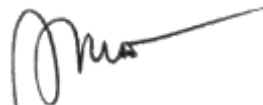
NIP. 198504262015042002

3. Apt. Annisa Amriani, S. M. Farm.


NIPUS. 198412292014082201

(
.....)

(
.....)

(
.....)

(
.....)

(
.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI



Dr. rer. nat. Apt. Mardiyanto, M.Si.
NIP. 19710310199802100

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Uji Toksisitas Subkronis Kombinasi Fraksi *n*-Heksana dan Etil Asetat Daun Karamunting (*Rhodomirtus Tomentosa*) pada Tikus Putih Jantan

Nama Mahasiswa : Aprila Purnamasari

NIM : 08061181621102

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 18 Juni 2021 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 28 Juli 2021

Ketua:

1. Dr. Salni, M. Si.

NIP. 196608231993031002

()

Anggota:

1. Apt. Herlina, M. Kes.

NIP. 197107031998022001

2. Prof. Dr. Muharni, M.Si.

NIP. 196903041994122001

3. Laida Neti Mulyani, M.Si.

NIP. 198504262015042002


4. Apt. Rennie Puspa Novita, M. Farm. Klin.

NIP. 198711272013012201

()
()
()
()

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI



()
Dr. Per.nat. Apt. Mardiyanto, M.Si.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Aprila Purnamasari

NIM : 08061181621102

Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini yang berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 2 Agustus 2021

Penulis,



Aprila Purnamasari
08061181621102

**HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Aprila Purnamasari
NIM : 08061181621102
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif” (non-exclusively royalty-freeright) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Uji Toksisitas Subkronis Kombinasi Fraksi *n*-Heksana dan Etil Asetat Daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) pada Tikus Putih Jantan” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmedia/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 2 Agustus 2021
Penulis



Aprila Purnamasari
NIM 08061181621102

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

السَّلَامُ عَلَيْكُمْ وَرَحْمَةُ اللَّهِ وَبَرَكَاتُهُ

Subhaanallahi Walhamdu Lillahi Walaa Ilaaha Illallahu Wallahu Akbar.

Walaa Hawla Walaa Quwwata Illaa Billahil 'Aliyyil 'Azeem.

(Maha suci Allah, Segala puji bagi Allah, Tiada Tuhan selain Allah, Allah Maha Besar.

Tiada Daya dan Kekuatan melainkan Atas Pertolongan Allah)

“Dengan Rahmat dan Ridho Allah SWT, Skripsi ini saya persembahkan untuk kedua orang tua, adik-adik ku, keluarga besar, sahabat, teman, dan orang-orang disekelilingku yang selalu mendoakan, mendukung, serta memberi semangat”

”Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan. Maka apabila kamu telah selesai (dari suatu pekerjaan), kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusan) yang lain. Dan hanya kepada Tuhanmulah hendaknya kamu berharap”
(Q.S. Al-Insyirah : 6-8)

“Allah senantiasa menolong hamba-Nya, selama hamba-Nya menolong saudaranya” (HR. Muslim)

Motto:

“Berusaha, Bersabar dan Sholatlah”

“Apa yang menjadi takdirku tidak akan pernah melewatkanaku”

(Umar Bin Khattab)

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah, Tuhan Semesta Alam yang atas rahmat dan karunia-Nyalah sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Uji Toksisitas Subkronis Kombinasi Fraksi *n*-Heksana dan Etil Asetat Daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) pada Tikus Putih Jantan”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat mendapatkan gelar Sarjana Farmasi di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA Universitas Sriwijaya. Selain itu, skripsi ini ditulis untuk memberikan informasi mengenai keamanan penggunaan dari daun Karamunting.

Penulis menyadari bahwa dalam penelitian maupun penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Allah SWT karena atas berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian serta penulisan skripsi ini.
2. Kedua orang tua, Papa Usman dan Mamak Mur yanti yang selalu ada, pendengar terbaik untuk semua curhatan penulis, yang senantiasa memberikan nasehat, yang paling tahu kebutuhan penulis. Terima kasih tak hingga untuk semua kebaikan yang tulus termasuk doa, motivasi, dukungan, perjuangan, serta pengorbanan untuk anak mu. Vilaa sayang Mamak Papa.
3. Adik-adik tercinta, keluarga besar dari Iyek Dulmanan dan Yayi Abi Zaini (Yayi Torang) yang senantiasa mendoakan, mendukung, memberi hiburan, serta memberi semangat.
4. Bapak Dr. Salni, M.Si selaku pembimbing pertama, yang sangatlah baik dan sudah seperti orang tua saya sendiri. Bapak yang selalu mengingatkan untuk menyelesaikan skripsi serta studi sarjana ini. Besar rasa terima kasih saya atas ketulusan hati Bapak dalam memberi segala bantuan, doa, ilmu, nasehat, bimbingan, saran, serta motivasi selama ini.
5. Ibu Apt. Herlina, M. Kes selaku pembimbing kedua, yang juga sudah seperti orang tua saya sendiri. Ibu terima kasih banyak untuk semua kebaikan dan ketulusan Ibu dalam membimbing penulis, termasuk untuk semua pelajaran, ilmu, doa, saran, serta terimakasih telah mengingatkan dan memotivasi penulis untuk segera menyelesaikan studi sarjana farmasi.

6. Rektor Universitas Sriwijaya, Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Ketua Jurusan Farmasi (Bapak Dr.rer.nat. Apt. Mardiyanto, M.Si.) yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk melakukan penelitian dan penyusunan skripsi.
7. Dosen pembimbing akademik yaitu Bapak Dr.rer.nat. Apt. Mardiyanto, M. Si, yang selalu memberi saran, ilmu, dan nasihat selama perkuliahan.
8. Dosen pembahas Tugas Akhir dan dosen penguji sidang sarjana, kepada ibu Prof. Dr. Muharni, M.Si; ibu Laida Neti Mulyani, M.Si; ibu Apt. Annisa Amriani, S. M. Farm; serta ibu Apt. Rennie Puspa Novita, M. Farm. Klin. Penulis mengucapkan terima kasih banyak atas kemurahan hati ibu semua dalam memberikan semua saran, perbaikan, ilmu pengetahuan, doa, dan motivasi agar skripsi ini lebih baik.
9. Seluruh dosen Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi baik di dalam maupun di luar kampus selama perkuliahan.
10. Seluruh staf (Kak Ria & Kak Erwin) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Fit, Kak Pit dan Kak Isti) yang telah banyak memberi bantuan.
11. Bapak Afri, sahabat sekolah sekaligus sahabat kecil ku yaitu Novi (juga sepupu terbaik ku), Olan, Momon, Indah, Dami, Ranti, dan Mana yang banyak membantu, memberi doa, dukungan, semangat, serta nasihat untuk penulis dari awal memulai perkuliahan hingga sekarang .
12. Sahabat “Jannah Family” yang dipilih Tuhan sebagai kumpulan orang yang paling sering kebersamai penulis selama masa perkuliahan hingga sekarang. Ada Bila (juga keluarga Bila yang sangat baik dan sering memberi makanan bergizi untuk kami), Desi, Puput, Dwi, Lika (juga Bayu Lika yang telah membantu penelitian dan sering memberi makanan), Kiddiw/Rima. Terima kasih banyak untuk setiap waktu dari semua cerita yang tidak mungkin ditulis satu per satu, untuk semua bantuan, doa, pengetahuan, pelajaran, hiburan/kelucuan, serta nasihat yang selalu ada untuk penulis. Dan juga terima kasih banyak untuk bantuan ketika penulis sedang sakit.
13. Teman baik ku, Puspa, Selly, Hesty, Syifa, Rosita, Atik Puput, syaribah yang selalu menghibur, membantu serta memberi waktu untuk diskusi. Dan

tak lupa sobat dari grup “Jangan Buka Instagram” (Elisa, Trisun, Adel, dan Ari) yang merupakan tempat segala informasi dan isu terkini lingkungan sekitar, terima kasih untuk bantuan dan semua kelucuan selama ini.

14. Para “Jokk” ku (Untan dan Adin), besar rasa terima kasih untuk semua tawa, bantuan selama penelitian hingga sekarang, termasuk telah memberi ruang kepada penulis dan para peliharaan penulis, menjadi pendengar yang nyaris tanpa solusi, memberi pelajaran kehidupan. Keren, “salutt nian aku jokk”.
15. Kakak asuhku Afifah Parinduri dan kak Ulfa yang telah membantu selama perkuliahan, meminjamkan peralatan praktikum, buku serta laporan. Kak Selvi dan kak Sari yang telah banyak membantu penulis selama penelitian. Dan juga Risma Dona 2018 yang sering memberi semangat, hiburan dan doa kepada penulis, serta telah memberi “model goreng” kesukaan penulis.
16. Teman-teman farmasi 2016 yang telah kebersamai, banyak membantu mulai dari awal perkuliahan, yang mau untuk saling merangkul, berbagi ilmu dan informasi, hiburan, doa, dan semangat yang luar biasa.
17. “Siapapun kamu dan kalian semua” yang telah memberi doa, bantuan, dan motivasi untuk penulis.

Penulis sangat bersyukur dan berterimakasih kepada semua pihak yang telah membantu selama penelitian dan penyusunan skripsi ini. Semoga Allah meridhoi, memberkahi dan membalas setiap kebaikan yang telah penulis terima. Penulis menyadari dalam penulisan skripsi ini masih banyak terdapat kekurangan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan dimasa yang akan datang. Semoga skripsi ini dapat memberikan banyak manfaat untuk kemajuan ilmu pengetahuan.

Inderalaya, 2 Agustus 2021

Penulis



Aprila Purnamasari
NIM. 08061181621102

Subchronic toxicity test combination of *n*-Hexane and Ethyl Acetate Fraction of Karamunting Leaves (*Rhodomyrtus tomentosa*) on Male White Rats

Aprila Purnamasari
08061181621102

ABSTRACT

Subchronic toxicity test combination of *n*-hexane and ethyl acetate fraction of karamunting leaves (*rhodomyrtus tomentosa*) on male white rats was carried out to determine safety after repeated administration of the test preparation. Toxicity test combination of Karamunting leaf fraction was carried out for 28 days of administration of the test preparation and added with 14 days to observe the delayed effect in rats. There were 4 groups each using 5 mice, but each group consisted of 2 mice as a satellite group. The four groups consisted of group I as a control only given 0.5% Na CMC, and groups II, III, and IV as a combination test group of Karamunting leaf fraction with doses of 200 mg / KgBB, 400 mg/KgBW, and 800 mg/KgBW. The results showed that there were no toxic symptoms, but there was death in the mice. Changes in rat weight for 28 days and 42 days in each group were not significantly different ($p > 0.05$). Giving a combination of Karamunting leaf fraction at a dose of 200 mg/KgBW, 400 mg/KgBW, and 800 mg / KgBW after 28 days and 42 days significantly ($p > 0.05$) did not affect the hematological levels (Hb, erythrocytes, and leucocytes) and biochemical levels (SGPT, creatinine, and urea) of rats. At a dose of 800 mg/KgBW after 28 days significantly ($p < 0.05$) affected the SGOT levels of the rats. The results of the mean levels of SGOT (U/L) on the 29th day in the control group, a dose of 200 mg/KgBW, 400 mg/KgBW, and 800 mg / KgBW, respectively were 257.63 ± 13.62 ; 224.80 ± 16.89 ; 251.19 ± 14.05 ; 306.92 ± 30.86 . The macroscopic organs of the liver, kidney, and heart in each group were not significantly different ($p > 0.05$). The combination of Karamunting leaf fraction did not cause any damage in the liver, kidneys, and heart. The results showed that the dosage range of the Karamunting leaf fraction combination that caused subchronic toxicity was greater than the dose of 800 mg/KgBW.

Keywords: *Rhodomyrtus tomentosa*, 28-days subchronic toxicity, hematology, biochemistry of blood, and histology

Uji toksisitas subkronis kombinasi fraksi *n*-heksana dan etil asetat daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) pada tikus putih jantan

**Aprila Purnamasari
08061181621102**

ABSTRAK

Uji toksisitas subkronis kombinasi fraksi *n*-heksana dan etil asetat daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) pada tikus putih jantan dilakukan untuk mengetahui keamanan setelah pemberian sediaan uji secara berulang. Uji toksisitas kombinasi fraksi daun karamunting dilakukan selama 28 hari pemberian sediaan uji dan ditambah 14 hari untuk pengamatan efek yang tertunda pada tikus. Ada 4 kelompok masing-masing menggunakan 5 ekor tikus, namun setiap kelompok terdiri dari 2 ekor tikus sebagai kelompok satelit. Empat kelompok tersebut terdiri dari kelompok I sebagai kontrol hanya diberikan Na CMC 0,5%, dan kelompok II, III, dan IV sebagai kelompok uji kombinasi fraksi daun karamunting dengan dosis 200 mg/KgBB, 400 mg/KgBB, dan 800 mg/KgBB. Hasil penelitian menunjukkan tidak terjadi gejala toksik, namun terdapat kematian tikus pada dosis 800 mg/KgBB. Perubahan bobot tikus selama 28 hari dan 42 hari pada setiap kelompok tidak berbeda signifikan ($p>0,05$). Pemberian kombinasi fraksi daun Karamunting dosis 200 mg/KgBB, 400 mg/KgBB, dan 800 mg/KgBB setelah 28 hari dan 42 hari secara signifikan ($p>0,05$) tidak mempengaruhi kadar Hb, eritrosit, dan leukosit serta SGPT, Kreatinin, dan Ureum tikus. Pada dosis 800 mg/KgBB setelah 28 hari secara signifikan ($p<0,05$) mempengaruhi kadar SGOT tikus. Hasil rata-rata kadar SGOT (U/L) hari ke-29 pada kelompok kontrol, dosis 200 mg/KgBB, 400 mg/KgBB, dan 800 mg/KgBB berturut-turut yaitu $257,63\pm 13,62$; $224,80\pm 16,89$; $251,19\pm 14,05$; $306,92\pm 30,86$. Makroskopis organ hati, ginjal, dan jantung pada setiap kelompok tidak berbeda signifikan ($p>0,05$). Pemberian kombinasi fraksi daun karamunting tidak menyebabkan kerusakan pada hati, ginjal, dan jantung. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rentang dosis kombinasi fraksi daun karamunting yang menyebabkan toksisitas subkronis yaitu lebih besar dari dosis 800 mg/KgBB.

Kata kunci: *Rhodomyrtus tomentosa*, toksisitas subkronis 28 hari, hematologi, biokimia darah, dan histologi

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH.....	iv
SURAT PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRACT	x
ABSTRAK	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
DAFTAR ISTILAH	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Tanaman Karamunting (<i>Rhodomyrtus tomentosa</i>)	6
2.1.1 Deskripsi Tanaman	6
2.1.2 Kandungan Kimia dan Manfaat Daun Karamunting	7
2.2 Ekstraksi.....	9
2.3 Uji Toksisitas	10
2.3.1 Uji toksisitas subkronis.....	10
2.4 Darah.....	11
2.4.1 Eritrosit	11
2.4.2 Hemoglobin	12
2.4.3 Leukosit	12
2.5 Hati.....	13
2.5.1 Anatomi Makroskopis Hati.....	13
2.5.2 Struktur Mikroskopis Hati.....	13
2.5.3 Fungsi Hati.....	14
2.5.4 Enzim AST (SGOT) dan ALT (SGPT)	15
2.5.5 Kerusakan Hati	16
2.6 Ginjal.....	17
2.6.1 Anatomi Ginjal	17
2.6.2 Struktur Mikroskopis Ginjal	18
2.6.3 Fungsi Ginjal.....	18
2.6.4 Kreatinin dan Ureum	19
2.6.5 Kerusakan Ginjal	20
2.7 Jantung	21
2.7.1 Anatomi Jantung.....	21
2.7.2 Fungsi dan kerusakan jantung.....	22

BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	24
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian.....	24
3.2 Alat dan Bahan.....	24
3.2.1 Alat.....	24
3.2.2 Bahan.....	24
3.3 Metode Penelitian	25
3.3.1 Preparasi Na CMC 0,5%	25
3.3.2 Pembuatan Sediaan Uji	25
3.3.3 Uji Toksisitas Subkronik.....	25
3.4 Pengamatan	26
3.5 Penetapan Kadar Hematologi	27
3.6 Penetapan Kadar biokimia	27
3.7 Pengamatan Mikroskopis Organ.....	28
3.8 Analisis Data.....	29
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	31
4.1 Berat Badan Tikus.....	31
4.2 Gejala Klinis dan Kematian Hewan Uji.....	33
4.3 Kadar Hematologi Tikus.....	34
4.4 Kadar Biokimia Tikus.....	39
4.5 Makroskopis Organ.....	44
4.6 Bobot Organ Hati, Ginjal, dan Jantung.....	45
4.7 Mikroskopis organ	46
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	56
5.1 Kesimpulan	56
5.2 Saran	56
DAFTAR PUSTAKA	57
LAMPIRAN.....	63

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Pengelompokan tikus berdasarkan pemberian sediaan uji	26
Tabel 2. Reagen Penetapan Kadar SGOT, SGPT, Ureum, dan Kreatinin	27
Tabel 3. Skoring Kerusakan Organ Hati dan Ginjal	29
Tabel 4. Rata-rata persen kenaikan berat badan.....	31
Tabel 5. Gejala toksisitas hewan uji selama 0-28 hari	33
Tabel 6. Gejala toksisitas kelompok satelit selama 0-42 hari	33
Tabel 7. Rata-rata Hemoglobin sebelum dan sesudah pemberian sediaan uji	35
Tabel 8. Rata-rata Eritrosit sebelum dan sesudah pemberian sediaan uji	36
Tabel 9. Rata-rata Leukosit sebelum dan sesudah pemberian sediaan uji	37
Tabel 10. Rata-rata kadar hematologi kelompok satelit.....	38
Tabel 11. Rata-rata kadar pemeriksaan SGOT sebelum dan sesudah induksi	39
Tabel 12. Rata-rata kadar pemeriksaan SGPT sebelum dan sesudah induksi	40
Tabel 13. Rata-rata kadar pemeriksaan Kreatinin sebelum dan sesudah induksi	41
Tabel 14. Rata-rata kadar pemeriksaan Ureum sebelum dan sesudah induksi	42
Tabel 15. Rata-rata kadar pemeriksaan biokimia kelompok satelit	43
Tabel 16. Rata-rata bobot organ relatif sesudah pemberian sediaan uji	45
Tabel 17. Rata-rata bobot organ relatif kelompok satelit	46
Tabel 18. Hasil skoring kerusakan organ hati	46
Tabel 19. Hasil skoring kerusakan organ ginjal	51

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Tanaman (a) dan daun (b) <i>Rhodomyrtus temontosa</i>	6
Gambar 2 Senyawa-senyawa golongan floroglusinol	8
Gambar 3 Anatomi organ hati	13
Gambar 4 Anatomi organ ginjal.....	17
Gambar 5 Anatomi organ jantung.....	21
Gambar 6 Berat badan tikus 0-28 hari	31
Gambar 7 Berat badan tikus kelompok satelit	31
Gambar 8 Organ normal (a) hati; (b) ginjal; dan (c) jantung	44
Gambar 9 Organ hati terbentuk massa; dan bintik-bintik	45
Gambar 10 Histologi hati	47
Gambar 11 histologi ginjal.....	52

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema Kerja Umum	63
Lampiran 2. Perhitungan Preparasi Sediaan Uji	64
Lampiran 3. Skema uji toksisitas subkronis.....	67
Lampiran 4. Sertifikat Persetujuan Etik.....	68
Lampiran 5. Sertifikat hewan uji.....	69
Lampiran 6. Berat Badan	70
Lampiran 7. Statistik perubahan bobot tikus.....	71
Lampiran 8. Data kadar hematologi.....	74
Lampiran 9. Statistika hematologi sebelum dan sesudah pemberian sediaan uji .	75
Lampiran 10. Statistika kadar hematologi kelompok satelit.....	79
Lampiran 11. Data kadar biokimia darah.....	81
Lampiran 12. Statistika biokimia sebelum dan sesudah pemberian sediaan uji ...	83
Lampiran 13. Statistik kadar biokimia darah kelompok satelit	89
Lampiran 14. Makroskopis organ	91
Lampiran 15. Bobot Organ Relatif	97
Lampiran 16. Statistik Bobot Organ setelah pemberian sediaan uji	98
Lampiran 17. Statistik Bobot Organ kelompok satelit.....	100
Lampiran 18. Dokumentasi penelitian	102

DAFTAR SINGKATAN

µg/mL	: mikrogram per mililiter
ALT	: <i>Alanine Aminotransferase</i>
AST	: <i>Aspartate Aminotransferase</i>
BB	: Berat badan
BBLK	: Balai Besar Laboratorium Kesehatan
BPOM	: Badan Pengawas Obat dan Makanan
BUN	: <i>Blood Urea Nitrogen</i>
cm	: centimeter
Depkes RI	: Departemen kesehatan Republik Indonesia
DMRT	: <i>Duncan Multiple Range Test</i>
<i>E.coli</i>	: <i>Eschericia coli</i>
EDTA-2K	: <i>Ethylenediamine tetra acetic acid-2K</i> (Kalium)
g	: gram
GFR	: <i>Glomerular Filtration Rate</i>
Hb	: Hemoglobin
HE	: <i>Hematoxylin-Eosin</i>
Kg	: kilogram
KHM	: Konsentrasi Hambat Minimum
mg	: miligram
mg/dL	: milligram per desiliter
mg/mL	: milligram per mililiter
MIC	: <i>Minimum Inhibitory Consentration</i>
mL	: mililiter
non-EDTA	: non- <i>ethylenediamine tetra acetic acid</i>
OECD	: <i>Organization for Economic Cooperation and Development</i>
pH	: <i>power of hydrogen</i>
rpm	: <i>revolution per minute</i>
<i>S.aureus</i>	: <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S.dysentriae</i>	: <i>Shigella dysentriae</i>
<i>S.typhi</i>	: <i>Salmonella typhi</i>
SGOT	: <i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i>
SGPT	: <i>Serum Glutamic Pyruvate Transaminase</i>
U/L	: Unit per liter
VAO	: Volume Administrasi Obat

DAFTAR ISTILAH

Aklimatisasi	: Proses penyesuaian fisiologis atau adaptasi dari suatu organisme terhadap lingkungan barunya
Clearing	: Pembersihan/penghilangan suatu cairan dengan menggunakan cairan lain dalam hubungannya dengan penyakit
Degenerasi	: Perubahan struktur pada jaringan akibat gangguan atau kerusakan organ
Dehidrasi	: Proses penarikan air dari dalam jaringan.
Dislokasi	: Tulang bergeser dari posisi normalnya
Embedding	: Penanaman jaringan kedalam balok atau cetakan paraffin.
Histopatologi	: Cabang ilmu biologi yang mempelajari kondisi dan fungsi jaringan dan hubungannya dengan penyakit.
Fiksasi	: Proses untuk mengawetkan organ atau jaringan dengan cairan Pengawet
Hepatosit	: Sel-sel pada hepar
Hepatotoksik	: Kondisi rusaknya sel atau jaringan hati akibat konsumsi suatu Obat
Histologi	: Ilmu yang mempelajari struktur jaringan secara detail
Histopatologi	: Ilmu yang mempelajari kondisi dan fungsi jaringan
Labelling	: Proses pemberian identitas pada suatu objek
Makroskopis	: Dapat dilihat dengan mata telanjang tanpa bantuan mikroskop.
Nekrosis	: Kematian dini sel dan jaringan hidup.
Metabolisme	: Proses kimiawi yang terjadi dalam tubuh makhluk hidup
Nekrosis	: Kematian sel yang disebabkan kerusakan sel yang parah
Plasma	: Komponen darah berbentuk cairan berwarna kuning yang menjadi medium sel-sel darah
Preparasi	: Persiapan
Radikal bebas	: Molekul yang kehilangan elektronnya, bersifat tak stabil dan berusaha mengambil elektron dari molekul atau sel lain
Reversible	: Perubahan yang dapat kembali ke keadaan semula
Sentrifugasi	: Proses yang memanfaatkan gaya sentrifugal untuk memisahkan campuran
Serum	: Plasma darah tanpa fibrinogen
Sinusoid	: Rongga/celah diantara barisan hepatosit sebagai pembuluh darah kapiler hati
Stres oksidatif	: Keadaan tidak seimbangnya radikal bebas dengan antioksidan dengan jumlah radikal bebas yang tinggi melebihi kapasitas tubuh untuk menetralkannya
Toksik	: Zat yang apabila masuk ke dalam tubuh dapat menyebabkan fungsi tubuh menjadi tidak normal (racun)
Toksisitas	: Kemampuan suatu bahan atau senyawa kimia untuk menimbulkan kerusakan jika dipaparkan terhadap organisme.
Tremor	: Gerakan yang tidak terkontrol dan tidak terkendali pada satu atau lebih bagian tubuh.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Shigellosis atau diare disentri merupakan salah satu jenis penyakit diare akut. Laporan epidemiologi menunjukkan terdapat 600.000 dari 140 juta pasien shigellosis meninggal setiap tahun di seluruh dunia. Data di Indonesia memperlihatkan 29% kematian diare terjadi pada umur 1 sampai 4 tahun disebabkan oleh disentri basiler (Nafianti, 2005). Salmonellosis merupakan penyakit yang disebabkan bakteri *Salmonella sp.* dengan angka kejadian terbanyak, serta memiliki distribusi yang luas (Doyle *et al.*, 1990). Jumlah kasus salmonellosis didunia pada tahun 2000, dilaporkan 21,6 juta kasus dengan 216 ribu kematian dan lebih dari 90% terjadi di Asia (Crump, 2004). Ochiai (2008) mengategorikan Indonesia sebagai salah satu negara kejadian endemik salmonellosis tertinggi di Asia setelah Cina dan India.

Karamunting atau *Rhodomyrtus tomentosa* merupakan tumbuhan yang termasuk dalam family Myrtaceae. Tumbuhan karamunting merupakan salah satu keaneragaman hayati yang harus dikembangkan karena telah dilaporkan sebagai tumbuhan yang memiliki beberapa khasiat, diantaranya anti diabetes, diare, luka bakar, luka berdarah, dan sakit perut (Sutomo *et al.*, 2010). Daun karamunting mengandung senyawa dari golongan flavonoid, terpenoid, tannin, floroglusinol, dan glikosida antrasena (Sinaga *et al.*, 2019). Daun karamunting mengandung senyawa antibiotika rhodomyrtone [4,9 dihidro -6,8 dihidroksi -2,2 4,4 tetrametil 9 (2 metilpropil)-7-(3-metil-1- oksobutil) -1-4- santen -1,3 (2n) dion]. Senyawa rhodomyrtone termasuk dalam turunan floroglusinol yang aktif terhadap bakteri

Eschericia coli dan *Staphylococcus aureus* (Dachriyanus *et al.*, 2002; Salni, 2003).

Penggunaan daun karamunting sebagai obat tradisional perlu dilakukan pembuktian mengenai manfaat dan keamanannya. Penelitian Limsuwan *et al.* (2009) terhadap tiap fraksi *n*-heksana dan fraksi etil asetat daun karamunting menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap *Streptococcus mutans* (MIC tiap fraksi berturut-turut yaitu 7,8 µg/mL dan 3,9 µg/mL), *Streptococcus salivarius* (MIC tiap fraksi berturut-turut yaitu 15,6 µg/mL dan 62,5 µg/mL), dan *Streptococcus gordonii* (MIC tiap fraksi berturut-turut yaitu 62,5 µg/mL dan 15,6 µg/mL). Hasil penelitian Salni dan Marisa (2019) menunjukkan ekstrak *n*-heksana dan etil asetat daun karamunting juga menunjukkan potensi sebagai antibakteri *Shigella dysentriae* (KHM tiap ekstraknya yaitu 250 µg/mL) dan *Salmonella typhi* (KHM tiap ekstrak berturut-turut yaitu 250 µg/mL dan 500 µg/mL). Penelitian terhadap kombinasi fraksi *n*-heksana dengan etil asetat daun karamunting sebagai antidiare yang disebabkan oleh bakteri *S.typhi* (Pratiwi, 2020) maupun *S.dysentriae* (Mukhlifah, 2020) menunjukkan dosis terbaik kombinasi fraksi daun karamunting dalam menurunkan jumlah koloni pada tiap bakteri adalah 100 mg/KgBB.

Pengujian toksikologi sebagai salah satu upaya untuk memenuhi persyaratan keamanan obat tradisional. Uji toksisitas adalah suatu uji untuk mendeteksi efek toksik suatu zat pada sistem biologi dan untuk memperoleh data dosis-respon yang khas dari sediaan uji (BPOM RI, 2014). Salni (belum dipublikasikan) telah melakukan uji toksisitas akut dari kombinasi fraksi *n*-heksana dengan etil asetat (1:1) daun karamunting menggunakan metode *fixed dose* dimana tidak ditemukan efek toksik hingga dosis 2000 mg/ KgBB.

Pengamatan pada uji toksisitas juga dapat dilakukan dengan mengamati gejala toksisitas, berat badan, parameter hematologi dan biokimia, serta pemeriksaan organ secara makroskopis dan mikroskopis (histopatologi) untuk jangka waktu yang lebih panjang. Pemeriksaan organ diperlukan untuk mengetahui pengaruh obat terhadapnya dengan melakukan pengecekan terhadap kadar biokimia yang digunakan untuk mengetahui kemungkinan terjadinya kerusakan organ. Pemeriksaan hematologi diperlukan dalam membantu menegakkan diagnosis dan memantau toksisitas yang terjadi pada hewan uji. Pemeriksaan hematologi dapat memberikan informasi efek yang disebabkan senyawa uji terhadap darah dan jaringan pembentuk darah (Mitruka and Rawnsly, 1981)

Berdasarkan uraian diatas, maka perlu dilakukan pengujian lanjutan terhadap keamanan obat. Penelitian ini dilakukan terhadap uji toksisitas subkronis kombinasi fraksi *n*-heksana dengan etil asetat (1:1) daun karamunting dengan pemberian sediaan uji selama 28 hari. Pengamatan dilakukan terhadap parameter hematologi (jumlah eritrosit, konsentrasi hemoglobin, dan jumlah leukosit) dan parameter biokimia (SGOT, SGPT, kreatinin, dan ureum). Selain itu, juga dilakukan pengamatan organ tikus secara makroskopis (hati, ginjal, dan jantung) dan mikroskopis (hati dan ginjal).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan maka didapat beberapa rumusan masalah antara lain :

1. Bagaimana pengaruh pemberian kombinasi fraksi *n*-heksana dan etil asetat daun karamunting terhadap kadar hematologi (eritrosit, hemoglobin, dan leukosit) pada tikus putih jantan galur *Wistar*?
2. Bagaimana pengaruh pemberian kombinasi fraksi *n*-heksana dan etil asetat daun karamunting terhadap kadar biokimia (SGOT, SGPT, kreatinin, dan ureum) pada tikus putih jantan galur *Wistar*?
3. Bagaimana pengaruh pemberian kombinasi fraksi *n*-heksana dan etil asetat daun karamunting terhadap makroskopis (hati, ginjal, dan jantung) dan mikroskopis organ (hati dan ginjal) pada tikus putih jantan galur *Wistar* ?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan memiliki beberapa tujuan, yakni :

1. Mengetahui pengaruh pemberian kombinasi fraksi *n*-heksana dan etil asetat daun karamunting terhadap kadar hematologi (eritrosit, hemoglobin, dan leukosit) pada tikus putih jantan galur *Wistar*.
2. Mengetahui pengaruh pemberian kombinasi fraksi *n*-heksana dan etil asetat daun karamunting terhadap kadar biokimia (SGOT, SGPT, kreatinin, dan ureum) pada tikus putih jantan galur *Wistar*.
3. Mengetahui pengaruh pemberian kombinasi fraksi *n*-heksana dan etil asetat daun karamunting terhadap makroskopis (hati, ginjal, dan jantung) dan mikroskopis organ (hati dan ginjal) pada tikus putih jantan galur *Wistar*

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini antara lain dapat memberikan informasi mengenai dosis toksik penggunaan daun karamunting setelah pemakaian berulang. Memperoleh informasi mengenai kadar parameter hematologi untuk membantu

menegakkan diagnosis penyakit. Kadar parameter biokimia juga dapat berguna dalam memberikan informasi mengenai kerusakan suatu organ tertentu. Selain itu, hasil pengamatan secara makroskopis dan mikroskopis suatu organ dapat menjadi acuan untuk penelitian-penelitian selanjutnya dalam pengembangan obat baru.

DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, G. 2007, *Teknologi bahan alam*, ITB, Bandung, Indonesia.
- Andini, W.C. 2018, *Mengulas anatomi jantung dan fungsinya*, diakses pada tanggal 18 Mei 2019, <<https://hellosehat.com/>>.
- Anzini, N., Kusharyanti, I. & Nurbaeti, S.N. 2014, Uji toksisitas akut fraksi etil asetat batang dan daun pacar air (*Impatiens balsamina* Linn.) terhadap tikus putih betina galur Sprague dawley, *J. Trop. Pharm. Chem.*, **2(4)**.
- Baron, D. 1990, *Kapita selekta patologi klinik*, EGC, Jakarta.
- Boron, W.F. & Boulpep, E.L. 2003, *Medical physiology*, Saunders, Philadelphia.
- BPOM RI. 2014, *Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor: 13 tahun 2014 tentang Pedoman Uji Toksisitas Nonklinik Secara In Vivo*, Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Cowan, M.M. 1999, Plant products as antimicrobial, *J. Rev. Clin. Microbiol.*, **12(4)**: 568-569.
- Crump, J.A. 2004, The global burden of typhoid fever, *Bul. WHO*, **5(82)**.
- Dachriyanus, Salni, Sargent, M.V., Skelton, B.W., Soediro, I., Sutisna, M., *et al.* 2002, Rhodomyrthon, an antibiotic from *Rhodomythus tomentosa*, *Australian J. Chem.*, **55(1)**: 229-232.
- Departemen Kesehatan RI. 2000, *Parameter standar umum ekstrak tumbuhan obat*, Departemen Kesehatan, Jakarta, Indonesia.
- Doyle, MP, Cliver DO. 1990, *Salmonella*, Dalam: Cliver DO, editor, *Foodborne disease*, Academic Press, S.-Diego, **1(1)**: 185-204.
- Fenton, D.E. 2009, *Myocardial infarction*, diakses pada tanggal 18 Mei 2019, <<http://emedicine.medscape.com/>>.
- Fitria, L. & Sarto, M. 2014, Profil hematologi tikus (*Rattus norvegicus* Brekenhout, 1769) galur Wistar jantan dan betina umur 4, 6, dan 8 minggu, *Biogenesis*, **2(2)**: 94-100.
- Glauert, A.M., Dingle, J.T. & Lucy, J.A. 1962, Action of saponin on biological membranes. *Nat.*, **196(4858)**: 953-955.
- Guyton, A.C. & Hall, J.E. 2009, *Buku saku fisiologi kedokteran*, edisi 11, EGC, Jakarta, Indonesia.

- Guyton, A.C. 1991, *Fisiologi kedokteran*, edisi ke-9, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Hall, R.L. 1992, *Clinical pathology of laboratory animals*, In: J. M. Andress, *Animal Models in Toxicology*, Marcell Dekker Inc, New York.
- Harmita & Radji, M. 2008, *Buku ajar analisis hayati*, edisi 3, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Herawati, F., Fatimah, U., Helsy, P. & Andrajati, R. 2011, *Pedoman Interpretasi Data Klinik*, Kementerian Kesehatan RI, Jakarta, Indonesia.
- Herman, R. 2009, *Buku ajar fisiologi jantung*, Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.
- Hiranrat, A. & Mahabusarakam, W. 2008, New acylphloroglucinols from the leaves of *Rhodomyrtus tomentosa*, *Tetrahedron*, **1(1)**: 11193–11197.
- Hiranrat, A., Mahabusarakam, W., Carroll, A.R., Duffy, S. & Avery V.M. 2012, Tomentosones A and B, hexacyclic phloroglucinol derivatives from the Thai shrub *Rhodomyrtus tomentosa*, *J. Org. Chem.*, **77(1)**: 680-683.
- Hiranrat, W., Hiranrat, A. & Mahabusarakam, W. 2017, Rhodomyrtosones G and H, minor phloroglucinols from the leaves of *Rhodomyrtus tomentosa*, *Phytochemistry Letters*, **21(1)**: 25-28.
- Jamie, M.N., Kumar, G.L. & Kiernan, J.A. 2010, *Education guide : special stains and H&E*, Dako North America, USA.
- Kee, J.L. 2007, *Pedoman pemeriksaan laboratorium & diagnostik*, edisi 6, EGC Jakarta, Indonesia.
- Kitagawa, S., Sakamoto, H. & Tano, H. 2004, Inhibitory effect of flavonoids on free radical-induced hemolysis and their oxidative effect on hemoglobin, *Chem. Pharm. Bull.*, **52(8)**: 999-1001.
- Kroemer, G. 2005, Classification of cell death: recommendations of the nomenclature committee on cell death, *Cell Death Differ.*, **12(1)**: 1463-1467.
- Kuncarli, I. & Djurnako, I. 2014, Uji toksisitas subkronis infusa daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) pada tikus: studi terhadap gambaran mikroskopis jantung dan kadar SGOT darah, *J. Farm. Sains dan Komunitas*, **11(2)**: 86-95.
- Kusuma, I.W., Ainiyati, N. & Suwunarti, W. 2016, Search for biological activities from an invasive shrub species rose myrtle (*Rhodomyrtus tomentosa*), *Nusant. Bioscience*, **8(1)**: 55-59.

- Lavanya, G., Voravuthikunchai, S.P. & Towatana, N.H. 2012, Aceton extract from *Rhodomythus tomentosa*: A potent natural antioxidant, *Evid.-based Complementary and Alternative Med.*, **1(1)**: 1-8.
- Levine, S. & Saltzman, A. 1999, Effect of coprophagy on serum urea and the weight of the gastrointestinal tract of fed or fasted rats. *J. Lab. Animals*, **1(268)**: 265-268.
- Li, B., Jin, Y., Xu, Y., Wu, Y., Xu, J. & Tu, Y. 2011, Safety evaluation of tea (*Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze) flower extract: Assesment of mutagenicity, and acute and subchronic toxicity in rats. *J.Ethnopharmacology*, **1(133)**: 90-583.
- Limsuwan, S., Kayser, O. & Voravuthikunchai, S. P. 2012, Antibacterial activity of *Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk. leaf extract against clinical isolate of *Streptococcus pyogenes*, *Evid.-based Complementary and Alternative Med.*, **1(1)**: 1-6.
- Limsuwan, S., Trip, E.N., Kouwen, T.R.H.M., Piersma, S., Hiranrat, A., Mahabusarakam, W., *et al.* 2009, Rhodomyrtone: A new candidate as natural antibacterial drug from *Rhodomyrtus tomentosa*, *Phytomedicine*, **16(1)**: 645-651.
- Linder, M. 1992, *Biokimia nutrisi dan metabolisme: dengan pemakaian secara klinis*, UI Press, Jakarta, Indonesia.
- Lu, F.C. & Kacew, S. 2002, *Lu's basic toxicology: Fundamentals, target organ and risk assessment*, 4th ed, Taylor and francis, London and New York.
- Malole, M.B.M. & Pramono, C.S.U. 1989, *Pengantar hewan percobaan di laboratorium*, Pusat Antar Universitas Bioteknologi IPB, Bogor, Indonesia.
- Mandrasari, S.M.W., Lisdiana & Setiati, N. 2014, Pemberian ekstrak benalu mangga terhadap perubahan hitologis hepar tikus yang diinduksi kodein. *Biosaintifika J. Biol. & Biol. Education*, **6(4)**: 104-110.
- Melwita, E., Fatmawati & Oktaviani, S. 2014, Ekstraksi minyak biji kapuk dengan metode ekstraksi soxhlet, *Tek. Kimia*, **20(1)**.
- Mitchell, R.N. 2008, *Buku saku dasar patologis Robbins and Cotran*, edisi 7, Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.
- Mitruka, B.M. & Rawnsly, H.M. 1981, *Clinical, Biochemical, and Hematological Reference Values in Normal Experimental Animals and Normal Humans*, 2nd edition, Year Book Medical Publisher, Inc. Chicago, USA.
- Mohale, A.P. & Chandewar, C.D. 2012, Review on Medicinal Potential of *Terminalia catappa*, *J. Herb. Med. and Toxicol.*, **3(1)**: 7-11.

- Mulyono, A., Ristiyanto & Soesanti, N. 2009, Karakteristik histopatologi hepar tikus got *Rattus norvegicus* infeksi *Leptospira* sp., *J. Vektora*, **1(2)**: 84-92.
- Mukhlifah, A. P. 2020, 'Aktifitas Antidiare Kombinasi Fraksi *N*-heksana dan Etil Asetat Daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Terinduksi Bakteri *Shigella dysenteriae*', *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Musyarifah, Z. & Agus, S. 2018, Proses fiksasi pada pemeriksaan histopatologik, *J. Kesehatan. Andalas*, **7(3)**: 443-453.
- Nafianti, S. & Atan S. 2005, Resisten trimetoprim – sulfametoksazol terhadap shigellosis, *Jurnal Sari Pediatri*, **1(1)**: 39-44.
- Nagmoti, D.M., Yeshwante, S.B., Wankhede, S.S. & Juvekar, A.R. 2010, Hepatoprotective Effect of *Averrhoa Bilimbi* Linn. Against Carbon Tetrachloride Induced Hepatic Damage in Rats., *Pharmacologyonline*, **3(1)**: 1-6.
- Nasution, I. 2014, 'Penggunaan ekstrak buah Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk) dalam formula pewarna rambut', *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia.
- Nelly, Kusharyanti, I. & Mardhia. 2013, Efek nefroprotektif fraksi etil asetat daun Kesum (*Polygonum minus* Huds.) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diinduksi Cisplatin, *J. Mahasiswa PSPD FK Universitas Tanjungpura*, **3(1)**: 1-24.
- Ningsih, S., Agustin, K., Nizar & Damayanti, R. 2017, Uji toksisitas subkronik kombinasi ekstrak daun *Unicaria gambir* dan *Caesalpinia sappan*. *J. Kefarmasian Indonesia*, **7(1)**: 34-35.
- Nurqolbiah, E., Kusharyanti, I. & Nurbaeti, S. N. 2014, Uji Toksisitas Fraksi Air *Impatiens balsamina* Pada Tikus Betina Galur Sprague Dawley, *Pharm. Sci. Res.*, **1(1)**: 16-29.
- O'callaghan, C.A. 2007, *At a glance sistem ginjal*, edisi 2, Erlangga, Jakarta, Indonesia.
- Ochiai, L.R. 2008, A study for typhoid fever in five asian countries : Disease burden and implications for controls. *Bull. of the world health organization*.
- Organization for Economic Cooperation and Development. 2008, *OECD guideline for testing of chemicals. Test No. 407: repeated dose 28-day oral toxicity study in rodents*, OECD, Paris.
- Pearce, E.C. 2013, *Anatomi dan fisiologi untuk paramedis*, PT Grmedia Pustaka Utama, Jakarta, Indonesia.

- Pratiwi, R.S.A. 2020, 'Aktivitas Antidiare Kombinasi Fraksi N-heksana dan Etil Asetat Daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Terinduksi Bakteri *Salmonella typhi*', *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Price, S.A. & Wilson, L.M. 2005^a, *Patofisiologi : konsep klinis proses-proses penyakit*, edisi 6, Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.
- Price, S.A. & Wilson, L.M. 2005^b, *Patofisiologi : konsep klinis proses-proses penyakit*, edisi 6, Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.
- Robins & Kumar. 2002, *Buku patofisiologi*, edisi II, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Ross & Wilson. 2011, *Dasar-dasar anatomi dan fisiologi*, Salemba Medika, Jakarta, Indonesia.
- Setiaputri, K.A. 2018, *Anatomi hati beserta kelainan yang terjadi pada hati*, diakses pada tanggal 18 Mei 2019, <<https://hellosehat.com/>>.
- Salni. 2003, Karakterisasi dan uji aktivitas topikal senyawa antibakteri dari daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk), *Disertasi*, ITB Press, Bandung, Indonesia.
- Salni & Marisa, H. 2019, Evaluation of antibacterial activity of Karamunting leaf extract (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ain.) Hassk) with various solvents *Shigella dysenteriae* and *Salmonella typhi*, *Malaysian J. of Fundamental and Appl. Sciences*, **15(5)**: 671-674.
- Schoeffner, D.J., Warren, D.A., Muralidhara, S, Bruckner, J.V. & Simmons, J.E. 1999, Organ weights and fat volume in rats as a function of strain and age, *J. Toxicol. and Environmental Health*, **56(1)**: 449-462.
- Shabrina, A. 2017, *Mengulas anatomi ginjal dan proses penyaringan darah yang terjadi di dalamnya*, diakses pada tanggal 18 Mei 2019, <<https://hellosehat.com/>>.
- Sherwood, L. 2011, *Fisiologi manusia: dari sel ke sistem*, edisi 6, Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.
- Sinaga, E., Rahayu, S.E., Suprihatin & Yenisbar. 2019, *Potensi medisinal Karamunting (Rhodomyrtus tomentosa)*, UNAS Press, Jakarta Selatan, Indonesia.
- Sinata, N. & Arifin, H. 2016, Antidiabetes dari fraksi air daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk.) terhadap kadar glukosa darah mencit diabetes, *J. Sains Farm. & Klinis*, **3(1)**: 72-78.

- Sinulingga, S. E., Hasibuan, P.A.Z. & Suryanto, D. 2018, Antibacterial activity of Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) HASSK) leaf extract and fractions, *Asian J. Pharmaceutical and Clinical Res.*, **11(3)**: 163-165.
- Smith, J.B., & Mangkoewidjojo, S. 1988, *Pemeliharaan, pembiakkan, dan penggunaan hewan percobaan di daerah tropis*, UI Press, Jakarta, Indonesia.
- Solihah, I. 2018, 'Uji aktivitas hepatoprotektor ekstrak etanol biji petai (*Parkia speciosa* Hassk) pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi CC14', Skripsi, S.Farm, Farmasin, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia.
- Sutomo, Arnida, Hernawati, F. & Yuwono, M. 2010, Kajian farmakognostik simplisia daun karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) asal pelaihari Kalimantan Selatan, *Sains dan Terap. Kimia*, **4(1)**: 38-50.
- Syaifuddin. 2011, *Anatomi tubuh manusia untuk mahasiswa keperawatan*, edisi 2, Salemba Medika, Jakarta, Indonesia.
- Wibowo, D.S. & Paryana, W. 2007, *Anatomi tubuh manusia*, Graha Ilmu Publishing, Bandung, Indonesia.
- Widyastuti, Santoso, L.M. & Riyanto. 2017, Pengaruh ekstrak kulit jeruk purut (*Citrus hystrix* DC.) terhadap penurunan kadar asam urat mencit jantan (*Mus musculus* L.) yang diinduksi kalium bromat dan sumbangannya pada pembelajaran biologi SMA, *J. Pembelajaran Biol.*, **4(1)**.