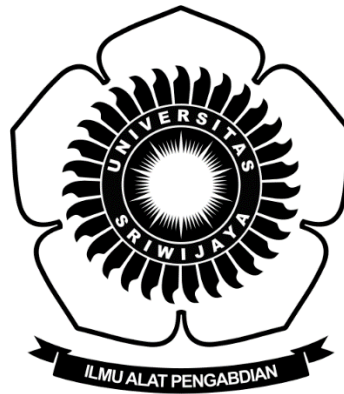


**UJI TOKSISITAS SUBKRONIS EKSTRAK ETANOL DAUN SEMPRAWANG
(*Dillenia ochreatea*) PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR**

WISTAR

SKRIPSI

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



Oleh:

NURNAILI CHOIRUNNISA

08061381924078

JURUSAN FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2023

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Proposal : Uji Toksisitas Subkronis Ekstrak Etanol Daun Semprawang
(*Dillenia ochreate*) Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)
Galur Wistar

Nama Mahasiswa : Nurnaili Choirunnisa

NIM : 08061381924078

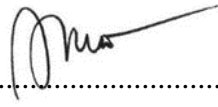
Jurusan : Farmasi

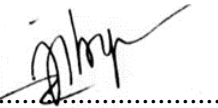
Telah dipertahankan di hadapan pembimbing dan pembahas pada seminar hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 10 Maret 2023 serta telah diperbaiki, diperikas dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 15 Maret 2023

Pembimbing

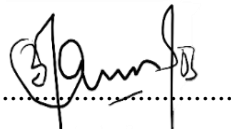
1. Prof. Dr. Muharni, M.Si
NIP. 196903041994122001
2. Apt. Fitriya, M.Si
NIP. 197212101999032001


(.....)

(.....)

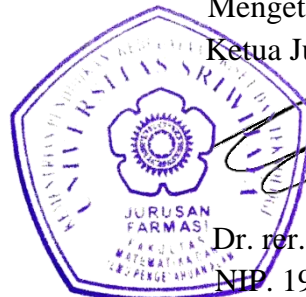
Pembahas


1. Dr. Eliza, M.Si
NIP. 196407291991022001
2. Apt Annisa Amriani, M.Farm
NIP. 198412292014082201

(.....)

(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi FMIPA UNSRI




Dr. rer. nat. apt. Mardiyanto, M.Si
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Uji Toksisitas Subkronis Ekstrak Etanol Daun Semprawang
(*Dillenia ochreate*) Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)
Galur Wistar

Nama Mahasiswa : Nurnaili Choirunnisa

NIM : 08061381924078

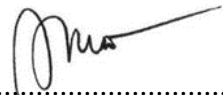
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan panitia sidang ujian skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 4 April 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 4 April 2023


Ketua :

1. Prof. Dr. Muharni, M.Si
NIP. 196903041994122001

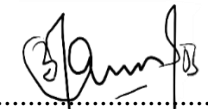
(.....)

Anggota :


1. Apt. Fitriya, M.Si
NIP. 197212101999032001

(.....)

2. Dr. Eliza, M.Si
NIP. 196407291991022001

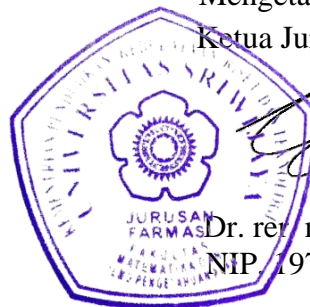
(.....)


3. Apt Annisa Amriani, M.Farm
NIP. 198412292014082201

(.....)

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi FMIPA UNSRI




Dr. rer. nat. apt. Mardiyanto, M.Si
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Nurnaili Choirunnisa
NIM : 08061381924078
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, 5 April 2023
Penulis,



Nurnaili Choirunnisa
NIM. 08061381924078

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

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

Nama : Nurnaili Choirunnisa

NIM : 08061381924078

Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul “Uji Toksisitas Subkronis Ekstrak Etanol Daun Semprawang (*Dillenia ochreatea*) pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur *Wistar*” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformat, 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 sebenarnya.

Inderalaya, 5 April 2023
Penulis,



Nurnaili Choirunnisa
NIM. 08061381924078

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

السَّلَامُ عَلَيْكُمْ وَرَحْمَةُ اللَّهِ وَبَرَكَاتُهُ

Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah SWT, Nabi Muhammad SAW, Ayah, Mama, Keluarga Besar, Pembimbing, Sahabat, Almamater serta semua orang yang selalu mendukung dan memberikan semangat kepada penulis.

“God is speaking to you when He says, “Do not be afraid. I am with you” (Q.S Taha: 46). God is speaking to you when He says, “I created you for myself” (Q.S Taha:41). God did not promise you that the path to goodness would always be easy, but the Qur’an did say, “Allah is with those who patiently persevere” (Q.S Al-Anfal: 46)

“Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Maka apabila kamu telah selesai (dari sesuatu urusan), kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusan) yang lain, dan hanya kepada Tuhanmulah hendaknya kamu berharap” (Q.S Al-Insyirah: 5-8)

“The rainbow that comes after the rain is the promise of nature that bad times have passed and the future will be fine” (Windry Ramadhina)

“Apapun yang menjadi takdirmu, akan mencari jalannya menemukanmu” (Ali bin Abi Thalib)

Motto:

Good things take times be patient and keep going, everything comes with divine timing

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis haturkan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, berkat, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Uji Toksisitas Subkronis Ekstrak Etanol Daun Semprawang (*Dillenia ochreatea*) pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar”. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Penulis menyadari dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini tentu tidak lepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT dan junjungannya Nabi Muhammad SAW, atas berkat, rahmat dan ridho-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan studi ini.
2. Kedua orang tua tercinta, yaitu Ayah (Quartholil Ramadhan, S.H, M.Si.) dan Mama (Rinaida, S.Pd, M.Si.) yang selalu mendoakan setiap langkah putrimu, selalu memberikan motivasi, perhatian, kasih sayang, nasihat, dukungan material sehingga dapat menyelesaikan penelitian untuk skripsi ini sampai selesai.
3. Keluarga besar yang penulis sayangi atas doa dan dukungan, serta masukan yang diberikan selama masa perkuliahan dan penyusunan skripsi.
4. Bapak Prof. Dr. Ir. H. Anis Saggaf, MSCE. selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Hermansyah, S.Si., M.Si., Ph.D. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Bapak Dr. rer. nat. apt. Mardiyanto, M.Si., selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.
5. Ibu Prof. Dr. Muharni, M.Si. selaku dosen pembimbing pertama dan Ibu Apt. Fitrya. M.Si. selaku dosen pembimbing kedua yang telah bersedia meluangkan waktu dan kesabarannya dalam membimbing dan mendidik penulis,

memberikan ilmu, saran, nasihat, pengalaman serta motivasi dalam menyelesaikan penelitian dan skripsi penulis.

6. Ibu Dr. Eliza, M.Si. dan Ibu Apt. Annisa Amriani, M.Farm., selaku dosen pembahas yang telah meluangkan waktu, memberikan saran, masukan, dan nasihat kepada penulis selama penyusunan skripsi.
7. Ibu Apt. Vitri Agustiarini, M. Farm., selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan arahan, bimbingan, dan nasihat selama proses pembelajaran akademik penulis selama 8 semester.
8. Seluruh dosen Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt.; Ibu Herlina, M.Kes., Apt.; Ibu Fitrya, M.Si., Apt. ; Bapak Dr. Shaum Shiyan, M.Sc., Apt.; Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt.; Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si.; Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt.; Bapak Adik Ahmadi, S.Farm., M.Si., Ibu Annisa Amriani S., M.Farm, Apt.; Ibu Vitri Agustriarini, M.Farm., Apt.; Ibu Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt.; dan Ibu Viva Starlista, M.Pharm.Sci., Apt. yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi selama perkuliahan.
9. Seluruh staf (Kak Ria dan Kak Erwin) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Isti, Kak Fit, dan Kak Fitri) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah memberikan banyak bantuan selama penelitian sehingga penulis bisa menyelesaikan penelitian dengan lancar.
10. Partner satu pembimbing dan penelitian, Fahdella Ghaniya dan Cindy Cenora yang selalu ada untuk penulis dan selalu siap membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian dan skripsi.
11. Teman ngelabku M. Adam Rizky, Fahdella Ghaniya, Annisa Dwi Yuliana, Cindy Cenora, Wanda Noviandhani, Salsabil Anwari Dhiya Ulhaq, dan Adhani Vansurna yang telah kebersamai penelitian hingga akhir dengan penuh suka duka canda tawa.
12. Sahabat-sahabat tercintaku di Farmasi (Skuy Squad) Cindy Viola, Amelia Wibowo Rencong, Aisyah Arum Melati dan Fadillah Randasari yang selalu mendengarkan keluh kesah, tempat bertukar cerita, memberi dukungan, semangat, dan bantuan.

13. Sahabat-sahabatku yang selalu hadir menemani penulis, Nurhanni Pebi Heriyanti, Ulfi Nurindah Permatasari, Diah Fitria, Adinda Cantika, Akta Dia Naully, Tri Saputra, Jasmine Rani Aisyah, Annisa Luthfiah yang telah mendengarkan keluh kesah penulis, menemani, membantu, memberikan semangat, dukungan dan motivasi. Serta selalu ada di sisi penulis dalam keadaan apapun, senang maupun sedih. Semoga kita selalu bersama sampai hari tua.
14. Teman satu kostku (abang none 3) Lely Utari, Aisyah Arum Melati, Cindy Viola, Cyntia Claudia serta Bunda kost yang telah memberikan perhatian dan semangat kepada penulis.
15. Kakak asuh Fenia yang sudah membantu dan membimbingku selama di farmasi.
16. Teman-teman seperjuangan farmasi UNSRI 2019 kelas A dan kelas B terima kasih atas kebaikan kalian selama masa perkuliahan dan canda tawa yang sempat terukir dalam perjalanan kehidupan dikampus. Sukses untuk kita semua.
17. Seluruh mahasiswa farmasi UNSRI angkatan 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, dan 2022 atas kebersamaan, solidaritas, bantuan dan saran kepada penulis selama perkuliahan, praktikum, penelitian, dan penyusunan skripsi hingga selesai.
18. Seluruh pihak yang belum bisa disebutkan satu-persatu dan telah banyak membantu dalam menyelesaikan studi hingga selesai.

Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis sangat berharap kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Penulis sangat berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Inderalaya, 5 April 2023
Penulis,



Nurnaili Choirunnisa
NIM. 08061381924078

**Subchronic Toxicity Test The Ethanol Extract of Semprawang leaves
(*Dillenia ochreata*) in Albino Rat (*Rattus norvegicus*) Wistar Strain**

**NURNAILI CHOIRUNNISA
08061381924078**

ABSTRACT

Semprawang (*Dillenia ochreata*) is one of the medicinal plants that is used traditionally to treat wounds. Semprawang leaves have also been reported to have antibacterial activity, [anti-inflammatory](#), *wound healing activity*, and analgesic activity, but the safety level of this plant is unknown. This study aims to determine the nature of the subchronic toxicity of the ethanol extract of *D. ochreata* leaves against albino rat (*Rattus norvegicus*) wistar strain. Tests were carried out for 28 days of administration of the preparation and added 14 days for observing reversible toxic effects in rats. This study used 25 male rats and 25 female rats each divided into 5 groups consisting of 1 control group with 0.5% Na CMC, and 4 treatment groups with doses of 100, 200, 400, and 800 mg/kgBW. Evaluated through observing the indices of the liver, kidneys and heart as well as by examining blood biochemistry parameters, and histopathology of the liver, kidney, and heart. The results of the study showed examination of blood biochemical levels (SGOT, SGPT, Creatinine, and Urea) were still within normal limits, except at a dose of 800 mg/kg BW, the levels exceeded the normal limit on each dose parameter and had a significant difference ($<0,05$) to the control group. Organ histopathology results at a dose of 800 mg/kgBW showed damage to the liver and kidneys in both male and female rats. Observations on the satellite group showed a recovery toxic effects. Based on these results, administration of ethanol extract of *D. ochreata* leaves up to a dose of 400 mg/kgBW did not show toxic symptoms, but at a dose of 800 mg/kgBW showed toxic effects, so a dose of 800 mg/kgBW of ethanol extract of *D. ochreata* was not safe to use.

Keywords: *Dillenia ochreata*, subchronic toxicity, biochemistry, and histopathology

Uji Toksisitas Subkronis Ekstrak Etanol Daun Semprawang (*Dillenia ochreata*) pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar

**NURNAILI CHOIRUNNISA
08061381924078**

ABSTRAK

Semprawang (*Dillenia ochreata*) merupakan salah satu tanaman obat yang digunakan secara tradisional untuk pengobatan luka. Daun semprawang juga telah dilaporkan memiliki aktivitas sebagai antibakteri, antiinflamasi, aktivitas penyembuhan luka dan aktivitas analgesik, namun tumbuhan ini belum diketahui tingkat keamanan penggunaannya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui sifat toksisitas subkronis ekstrak etanol *D. ochreata* terhadap tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar. Pengujian dilakukan selama 28 hari pemberian sediaan dan ditambah 14 hari untuk pengamatan efek toksik yang bersifat reversibel pada tikus. Penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus jantan dan 25 ekor tikus betina masing-masing dibagi menjadi 5 kelompok yang terdiri dari 1 kelompok kontrol dengan pemberian Na CMC 0,5%, dan 4 kelompok perlakuan dengan dosis 100, 200, 400, dan 800 mg/kgBB. Evaluasi dilakukan dengan pengamatan indeks hati, ginjal, dan jantung serta melalui pemeriksaan parameter biokimia darah, serta histopatologi dari organ hati, ginjal, dan jantung. Hasil penelitian menunjukkan pemeriksaan kadar biokimia darah (SGOT, SGPT, Kreatinin, dan Ureum) masih dalam batas normal, kecuali pada dosis 800 mg/kgBB memiliki nilai kadar yang melebihi batas normal pada setiap parameter dan memiliki perbedaan yang signifikan ($<0,05$) terhadap kelompok kontrol. Hasil histopatologi organ pada dosis 800 mg/kgBB menunjukkan terjadi kerusakan pada organ hati dan ginjal baik pada tikus jantan maupun tikus betina. Pengamatan pada kelompok satelit menunjukkan adanya pemulihan efek toksik. Berdasarkan hasil tersebut pemberian ekstrak etanol daun *D. ochreata* sampai dosis 400 mg/kgBB tidak menunjukkan gejala toksik, namun pada dosis 800 mg/kgBB menunjukkan efek toksik, sehingga dosis 800 mg/kgBB ekstrak etanol *D. ochreata* belum aman untuk digunakan.

Kata kunci : *Dillenia ochreata*, toksisitas subkronis, biokimia, dan histopatologi.

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH.....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRACT.....	x
ABSTRAK	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Tumbuhan Semprawang (<i>Dillenia ochreatea</i>).....	5
2.1.1. Khasiat dan Manfaat Tumbuhan.....	6
2.1.2. Kandungan Kimia dan Aktivitas Biologis <i>D.Ochreatea</i>	7
2.2 Ekstrak.....	9
2.2.1. Ekstraksi.....	9
2.2.2. Maserasi	9
2.3 Uji Toksisitas.....	10
2.3.1. Uji Toksisitas Subkronis	11
2.4 Gejala Klinik Toksisitas	11
2.5 Hewan Uji	12
2.6 Tinjauan Organ Tubuh Hewan Uji.....	13

2.6.1. Hati.....	13
2.6.1.1. Parameter Biokimia Organ Hati.....	14
2.6.1.2. Histopatologi Organ Hati.....	15
2.6.2. Ginjal.....	16
2.6.2.1. Parameter Biokimia Organ Ginjal.....	18
2.6.2.2. Histopatologi Organ Ginjal.....	18
2.6.3. Jantung.....	19
2.6.3.1. Parameter Biokimia Organ Jantung.....	20
2.6.3.2. Histopatologi Organ Jantung.....	21
BAB III METODE PENELITIAN.....	22
3.1. Waktu dan Tempat Penelitian.....	22
3.2. Alat dan Bahan.....	22
3.2.1. Alat.....	22
3.2.2. Bahan.....	22
3.2.3. Hewan Uji.....	23
3.3. Metode Penelitian.....	23
3.3.1. Preparasi Sampel Ekstrak Daun Semprawang.....	23
3.3.2. Ekstraksi Daun Semprawang.....	23
3.3.3. Pembuatan Sediaan Uji.....	24
3.3.3.1. Pembuatan Suspensi Na CMC 0,5%.....	24
3.3.3.2. Pembuatan Suspensi Ekstrak Daun Semprawang.....	24
3.3.4. Preparasi Hewan Uji.....	24
3.3.5. Pelakuan Hewan Uji dan Pengamatan.....	25
3.3.6. Penetapan Kadar Biokimia Darah.....	26
3.3.7. Penetapan Kadar Parameter Biokimia Darah.....	26
3.3.7.1. Penetapan Kadar SGOT dan SGPT.....	26
3.3.7.2. Penetapan Kadar Kreatinin.....	27
3.3.7.3. Penetapan Kadar Ureum.....	27
3.3.8. Pengamatan Fungsi Hati, Ginjal, dan Jantung.....	28
3.3.9. Pemeriksaan Makroskopik Organ.....	28
3.3.10. Pemeriksaan Mikroskopik Organ.....	29
3.4. Analisis Data.....	30
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	31
4.1. Ekstraksi Daun Semprawang (<i>Dillenia ochreatea</i>).....	31

4.2. Uji Toksisitas Subkronis	32
4.2.1. Perkembangan Berat Badan Tikus.....	32
4.2.2. Gejala Toksisitas Hewan Uji	34
4.2.3. Pemeriksaan Kadar Biokimia Darah.....	34
4.2.4. Bobot Organ Relatif dan Makroskopis	38
4.2.5. Histopatologi Organ.....	40
4.3. Analisis <i>Recovery</i> Efek Obat Terhadap Kelompok Satelit	45
BAB V KESIMPULAN	61
5.1. Kesimpulan.....	61
5.2. Saran.....	61
DAFTAR PUSTAKA	50
LAMPIRAN	71
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	106

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Tumbuhan semprawang (<i>Dillenia ochreatea</i>)	6
Gambar 2. Bagian daun semprawang.....	6
Gambar 3. Anatomi organ hati.....	13
Gambar 4. Anatomi organ ginjal.....	17
Gambar 5. Anatomi organ jantung.....	19
Gambar 6. Berat badan tikus jantan hari ke 0-28.....	32
Gambar 7. Berat badan tikus betina hari ke 0-28.....	33
Gambar 8. Histopatologi hati tikus perlakuan dosis 800 mg/kgBB.....	41
Gambar 9. Histopatologi ginjal tikus perlakuan dosis 800 mg/kgBB	42
Gambar 10. Histopatologi jantung perlakuan dosis 800 mg/kgBB.....	44
Gambar 11. Berat badan tikus jantan kelompok satelit.....	45
Gambar 12. Berat badan tikus betina kelompok satelit.....	45
Gambar 13. Makroskopis organ kelompok satelit	47
Gambar 14. Histopatologi organ kelompok satelit	48

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kadar SGOT dan SGPT normal pada tikus jantan dan betina.....	15
Tabel 2. Kadar kreatinin dan ureum normal pada tikus jantan dan betina.....	18
Tabel 3. Kelompok hewan uji dan pemberian perlakuan.....	25
Tabel 4. Reagen penentuan kadar SGOT dan SGPT	26
Tabel 5. Reagen penetapan kadar kreatinin	27
Tabel 6. Reagen penetapan kadar ureum	28
Tabel 7. Skoring organ hati (Prasetyo, 2019)	30
Tabel 8. Skoring organ ginjal dan organ jantung (Muhsi,2020)	30

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema Kerja Umum	71
Lampiran 2. Perhitungan Pembuatan Sediaan Uji	60
Lampiran 3. Perhitungan Pembuatan Sediaan Uji Na CMC 0,5%	62
Lampiran 4. Skema Uji Toksisitas	63
Lampiran 5. Perhitungan Persen Rendemen Ekstrak.....	64
Lampiran 6. Sertifikat Persetujuan Etik	65
Lampiran 7. Sertifikat Hewan Uji.....	66
Lampiran 8. Surat di Balai Besar Laboratorium Kesehatan Palembang.....	67
Lampiran 9. Sertifikat Histopatologi.....	68
Lampiran 10. Rata-rata perubahan berat badan tikus.....	69
Lampiran 11. Hasil uji statistik perubahan berat badan tikus	71
Lampiran 12. Tabel gejala toksisitas 28 hari dan 42 hari	78
Lampiran 13. Rata-rata kadar biokimia darah tikus dan betina	80
Lampiran 14. Hasil uji statistik kadar biokimia darah SGOT.....	81
Lampiran 15. Bobot organ relatif tikus jantan dan tikus betina.....	94
Lampiran 16. Hasil uji statistik bobot organ relative.....	95
Lampiran 17. Hasil pengamatan makroskopis organ tikus jantan dan betina..	100
Lampiran 18. Hasil Skoring Histopatologi Organ Hati, Ginjal, dan Jantung ..	103
Lampiran 19. Dokumentasi gejala toksisitas yang terjadi	104
Lampiran 20. Dokumentasi penelitian	105

DAFTAR SINGKATAN

%	: persen
µg/mL	: Mikrogram per mililiter
ADP	: <i>Adenosine diphosphate</i>
ALT	: <i>Alanine Aminotransferase</i>
AST	: <i>Aspartate Aminotransferase</i>
ATP	: <i>Adenosine triphosphate</i>
BB	: Berat badan
BBLK	: Badai Besar Laboratorium Kesehatan
BNF	: <i>Buffered Neutral Formalin</i>
BPOM	: Badan Pengawas Obat dan Makanan
cm	: Centimeter
CPK	: <i>Creatine Phosphokinase</i>
<i>D. ochreata</i>	: <i>Dillenia ochreata</i>
EDTA-2K	: <i>Ethylendiamine Tetra-Acetic Acid, 2K (Kalium)</i>
g	: gram
g/L	: gram per liter
Hb	: Hemaglobin
kg	: kilogram
LSD	: <i>Least Significance Different</i>
mg	: milligram
mg/dL	: milligram per desiliter
ROS	: <i>Radical Oxygen Species</i>
SGOT	: <i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i>
SGPT	: <i>Serum Glutamic Pyruvate Transaminase</i>
SPSS	: <i>Statistical Package for the Social Science</i>
U/L	: unit per liter
VAO	: Volume Administrasi Obat

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penggunaan tumbuhan berkhasiat sebagai obat tradisional telah dilakukan masyarakat hampir seluruh Negara di dunia. Indonesia merupakan salah satu negara yang kaya akan keanekaragaman tumbuhan obat tradisional (Bahar, 2011). Penggunaan tumbuhan sebagai obat tradisional diperlukan penelitian secara ilmiah untuk pembuktian tentang khasiat, standar kualitas, dan keamanan dari tanaman tersebut agar penggunaan obat tradisional tersebut sesuai dengan standar mutu yang telah ditetapkan dan terjamin keamanannya.

Keamanan obat menjadi salah satu faktor terpenting yang perlu diperhatikan dalam pengembangan obat tradisional dan juga menjadi syarat dalam pelaksanaan uji praklinik obat herbal. Pendekatan evaluasi keamanan obat tradisional dapat dilakukan dengan menggunakan uji toksisitas meliputi uji toksisitas akut, sub-akut, kronik, dan sub-kronik (Jukemura, 2007). Pengujian toksisitas pada hewan uji berguna untuk melihat adanya reaksi biokimia, fisiologik dan patologik yang mungkin akan muncul sebelum penggunaan pada manusia. Uji toksisitas merupakan uji untuk menunjukkan efek toksik suatu zat pada sistem biologis dan untuk mendapatkan data dosis-respon yang khas dari suatu sediaan uji (BPOM, 2014).

Salah satu tumbuhan yang telah dimanfaatkan sebagai obat tradisional yaitu daun semprawang (*Dillenia ochreatea*). Secara empirik daun *D. ochreatea* telah dimanfaatkan oleh warga Musi Banyuasin, Sumatera Selatan, sebagai obat scabies dan penyembuh luka bakar (Muharni *et al.* 2017). Khasiat daun *D. ochreatea* sebagai

obat tradisional berkaitan dengan kandungan senyawa metabolit sekunder dari daun tersebut.

Berdasarkan studi literatur Muharni *et al.* (2017) melaporkan ekstrak etanol dari daun semprawang (*D. ochreata*) menunjukkan senyawa aktif antibakteri dimana pada konsentrasi 1000µg/mL memberikan nilai diameter zona hambat $12 \pm 2,0$ mm untuk bakteri *S.aureus* dan $9,0 \pm 6,0$ untuk bakteri *E.coli*. Ekstrak etanol daun *D. ochreata* juga telah dilaporkan aktif sebagai obat anti luka bakar dengan % penyembuhan 8,3% pada hari ke-12 (Mukafi, 2021). Penelitian lain juga melaporan aktivitas biologis *D. ochreata* berkhasiat sebagai antiinflamasi dan analgesik. Aktivitas biologis berkaitan dengan kandungan senyawa metabolit sekunder dari tumbuhan. Ekstrak etanol *D. ochreata* dilaporkan positif mengandung senyawa golongan triterpenoid, steroid, fenolik dan flavonoid (Muharni dkk., 2017).

Informasi senyawa bioaktif dari bagian daun telah dilaporkan terdapat 2 senyawa berupa, triterpenoid asam sentulat (Dasuni, 2021) dan 3β-glukopiranosil-lup-20(29)-en-28-oat (Putra *et al.* 2021). Asam sentulat dan 3β-glukopiranosil-lup-20(29)-en-28-oat bersifat aktif sebagai antibakteri, terhadap bakteri *E. coli* dan *S. aureus* dengan nilai KHM masing-masing sebesar 60 µg/mL dan 120 µg/mL. Sedangkan untuk senyawa 3β-glukopiranosil-lup-20(29)-en-28-oat memiliki nilai KHM *E.coli* dan *S. aureus* masing-masing sebesar 15 µg/mL dan 60 µg/mL.

Berdasarkan studi literatur tersebut penggunaan daun *D. ochreata* telah digunakan secara tradisional dan telah diketahui aktivitas biologis yang dimiliki oleh daun tersebut, berupa aktivitas antibakteri, antiinflamasi, dan analgesik. Sehingga perlu diteliti lebih lanjut keamanan dari ekstrak daun *D. ochreata* untuk penggunaan

jangka panjang dengan pemberian secara oral. Maka dari itu dilakukan pengujian toksisitas, berupa toksisitas subkronis.

Pada penelitian ini dilakukan uji toksisitas subkronis dengan jangka waktu selama 28 hari bertujuan untuk menentukan dosis yang tidak menimbulkan efek toksik (*No Observed Effect Level / NOAEL*), mengidentifikasi kemungkinan adanya efek toksik saat pemberian berulang dalam jangka waktu panjang, serta melihat adanya efek kumulatif dan efek reversibilitas dari zat tersebut (BPOM RI, 2014). Parameter yang diukur untuk mengetahui keamanan ekstrak yang diberikan terhadap organ hati, ginjal, dan jantung melalui pemeriksaan biokimia darah, hematologi darah, dan histopatologi.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka dirumuskan permasalahan dari penelitian ini sebagai berikut :

1. Berapakah dosis ekstrak etanol daun Semprawang (*Dillenia ochreatea*) yang tidak menimbulkan efek toksik pada tikus putih galur *wistar*?
2. Bagaimana pengaruh pemberian berulang ekstrak etanol daun Semprawang (*Dillenia ochreatea*) terhadap parameter biokimia darah pada tikus putih galur *wistar*?
3. Bagaimana pengaruh efek toksisitas subkronis ekstrak etanol daun Semprawang (*Dillenia ochreatea*) terhadap makroskopis dan mikroskopis organ hati, ginjal, dan jantung pada tikus galur *wistar*?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan sebagai berikut :

1. Mengetahui dosis ekstrak etanol daun Semprawang (*Dillenia ochreatea*) yang tidak menimbulkan efek toksik pada tikus putih galur *wistar*.
2. Mengetahui pengaruh pemberian berulang ekstrak etanol daun Semprawang (*Dillenia ochreatea*) terhadap parameter biokimia darah pada tikus putih galur *wistar*.
3. Mengetahui pengaruh efek toksisitas subkronis ekstrak etanol daun Semprawang (*Dillenia ochreatea*) terhadap makroskopis dan mikroskopis organ hati, ginjal, dan jantung pada tikus galur *wistar*.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat sebagai sumber informasi untuk masyarakat mengenai rentang dosis ekstrak daun semprawang yang tidak menimbulkan efek toksisitas. Hasil penelitian ini juga diharapkan menjadi dasar untuk pengembangan ekstrak daun *D. ochreatea* oleh bidang ilmu terkait.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A.K., Aster, J.C., dan Kumar, V. 2015, *Buku Ajar Patologi Robbins*, Edisi9, Elsevier Saunders, Singapura.
- Agoes, G. 2007, *Teknologi Bahan Alam*, ITB Press Bandung, Indonesia.
- Amilasariy, Z. 2014, *Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Biji Palm Putri (Adonida meilli (Becc.) Terhadap Tikus Putih Betina Galur Wistar dengan Fixed Dose Procedure*, Skripsi, Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Armania, N., L.S. Yazan, S.N. Musa, I..S. Ismail, J.B. Foo, K.W. Chan, H. Noreen, A.H. Hisyam, S. Zulfahmi, dan Ismail, M. 2013, *Dillenia suffruticosa Exhibited Antioxidant and Cytotoxic Activity Through Induction Of Apoptosis and G2/M Cell Cycle Arrest*, *Journal of Ethnopharmacology*, **146** : 525–535.
- Badan Pengawasan Obat dan Makanan RI. 2014, *Lampiran Peraturan Kepala Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor: 7 tentang Pedoman Uji Toksisitas Nonklinik Secara In Vivo*, Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Badan Pengawasan Obat dan Makanan RI. 2022, *Peraturan Badan Pengawasan Obat dan Makanan Nomor 10 Tentang Uji Toksisitas Praktlinik Secara In Vivo*, Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Baumann E, Stoya G, Völkner A, Richter W, Lemke C, Linss W. 2000, *Hemolysis of human erythrocytes with saponin affects the membrane structure*, Institut für Anatomie I, Klinikums der Friedrich-Schiller-Universität, Teichgraben, Jena, Germany.
- Betts, Gordon J, Young, Kelly A., Wise, James A., Johnson, Eddie, Poe, Brandon, Kruse, Dean H., Korol, Oksana, Johnson, Jody E., Wpmbler, Mark, dan DeSaix, Peter. 2017, *Open Stax: Anatomy and Physiology*, Rice University, Texas, Amerika Serikat.
- Brewster, Lizzy M., Mairuhu, Gideon, Bindraban, Navin R., Koopmans, Richard P., Clark, Joseph F., Clark dan Montfrans, Gert A. 2006, *Creatine Kinase Activity Is Associated With Blood Pressure*, *Circulation, Journal Of The American Heart Association*, **44(3)**: 6.
- Burtis, Carl A., Ashwood, E.R., Saunders, W.B.,. 1999, *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, 3rdEd, Sauders Elsevier, USA.
- Cahyaningsih, U., Malichatin. H dan Y.E. Hedianto. 2007, *Diferensial leukosit pada ayam setelah diinfeksi Eimeria tanella dan pemberian serbuk kunyit (Curcuma domestica) dosis bertingkat*, *Prosiding Seminar Nasional Teknologi Peternakan dan Veteriner*, 593-599.

- Cahyanur, R, dan Rinaldi, I. 2019, Polycythemia: A Clinical Approach, *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, **6(3)**: 156-161.
- Cahyono, J.B., & Suharjo B. 2009, *Hepatitis A Ed.1*, Kanisius, Yogyakarta, Indonesia.
- Candra, P. S. A., Muharni, M., dan Yohandini, H. 2021. *Isolasi dan uji aktivitas antibakteri senyawa metabolit sekunder dari fraksi n-heksana daun semprawang (Dillenia alata)*. Skripsi, Jurusan Kimia FMIPA Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Ceriana, R dan W, Sari. 2016, Perubahan Struktur Makroskopis Hati dan Ginjal Mencit yang diberi Ekstrak Batang Sipatah-Patah (*Cissus Quadrangula* Salisb.), *Prosiding Seminar Nasional Biotik*, 196-202.
- Darmayanti, Mahda Dwi, Samsuri, Setiasih, Ni Luh Eka, Berata, I. Ketut. 2020, Perubahan Histopatologi Ginjal Tikus Putih Setelah 21 Hari Mengonsumsi Ragi Tape, *Indonesia Medicus Veterinus*, **9(6)**: 889-899.
- Dasuni, D., Muharni, M., dan Ferlinahayati, F. 2021, *Isolasi dan uji aktivitas antibakteri senyawa metabolit sekunder dari fraksi etil asetat daun semprawang (Dillenia alata)*, Skripsi, Jurusan Kimia FMIPA universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Deepa N and Jena BS. 2011, Antioxidant fraction from bark of *Dillenia Indica*, *International Journal of Food Properties*, **14**: 1152-1159.
- Defriana, Fridayanti, A., & Rijai, L. 2015, Efek Ekstrak Tanduk Rusa Sambar (*Cervus unicolor*) Terhadap Kadar Ureum dan Kreatinin Tikus Putih (*Rattus novergicus*), *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, **1(2)** : 51–55.
- Ditjen POM Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000, *Parameter standar umum ekstrak tumbuhan obat*, Jakarta, Indonesia.
- Efdi, M., Nimomiya, M., Suryani, E., Tanaka, K., Ibrahim, Watanabe, dan Koketsu, M. 2012, Sentulic acid: a cytotoxic ring A-seco triterpenoid from *Sandoricum koetjape* Merr, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **22(13)**: 4242-4245.
- Eroschenko, Victor P. 2012, *Atlas Histologi Difiore*, Edisi 11, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Fadli, Muhammad Yogie. 2015, *Uji Toksisitas Ekstrak Etanol Daun Sambung Nyawa (gynura procumbens (lour.) merr) Terhadap Gambaran Histopatologis Lambung Pada Tikus Galur Sprague dawley*, Skripsi, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Lampung, Indonesia.
- Fortes, R.C. 2017, Nutritional Implications in Chronic Liver Diseases, *Journal of Liver Research, Disorders & Therapy*, **3(5)**.

- Gandhi, Dipal, Mehta, Priti. 2013, *Dillenia indica* Linn. And *Dillenia pentagyna* Roxb.: Pharmacognostic, Phytochemical and Therapeutic aspects, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, **3(11)**: 134-142.
- Giknis, M. L., & Clifford, C. B. 2008, *Clinical Laboratory Parameters for Crl: Wl(Han)*, Charles River Laboratories, Canada.
- Gorshkova, I. A., Gorshkov, B. A., & Stonik, V. A. 1989, Inhibition of rat brain Na^+/K^+ ATPase by triterpene glycosides from holothurians, *Toxicon*, **27(8)**: 927–936.
- Gowda, S., Desai, P.B., Kulkarni, S.S., Hull, V.V., Math, A.A.K., and Vernekar SN. 2010, Markers of Renal Function Tests, *N Am J Med Sci*, **2(4)**: 170-173.
- Harbone, JB. 1973, *Phytochemical methods: a guide to modern techniques of plant analysis*. 30th ed, Chapman and Hall, New York.
- Hardi, E.H, Sukenda, Lusiastuti, A.M. 2011, Karakteristik dan Patogenitas *Streptococcus agalactiae* Tipe β -hemolitik dan Non-hemolitik pada Ikan Nila, *Jurnal Veteriner*, **12(2)**: 152-164.
- Herawati, F., Fatimah, U., Helsy, P. & Andrajati, R. 2011, *Pedoman Interpretasi Data Klinik*, Kementrian Kesehatan RI, Jakarta, Indonesia.
- Hilma, Novia, Nuri, Puspitasari, Endah, dan Ningsih, Yulia Ningsih. 2018, Gambaran Histopatologi Organ Jantung Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) dalam Uji Toksisitas Akut Kombinasi Ekstrak Daun Ekstrak Daun Jati Belanda (*Guazuma ulmifolio* Lmk.) dan Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.), *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*, **6(2)**: 240-244.
- Hoogland, R.D. 1952, A revision of The Genus *Dillenia*, *Blumea: Biodiversity, Evaluation and Biogeography of Plant*, **7(1)**: 1-145.
- Hosten, A.O. 1990, *The History, Physical, and Laboratory Examinations, Clinical Methods, 3rd edition*, Emory University School of Medicine, Atlanta, Amerika Serikat.
- Ihedioha, J.I., Ugwuja, J.I., Noel-Uneke, O.A., Udeani, I.J., dan Daniel-Igwe, G. 2012, Reference Values for the Haematology Profile of Conventional Grade Outbred Albino Mice (*Mus musculus*) in Nsukka, Eastern Nigeria, *Animal Research International*, **9(2)**: 1601-1612.
- Indrianti, M.D., Tana, S., dan Mardiaty, S. M. 2015, Hematologi Kelinci (*Lepus* sp.) Setelah Perlakuan Implantasi Material Stainless Steel Aisi 316L Selama 2,5 Bulan. *Buletin Anatomi dan Fisiologi*, **23(2)**: 79-87.
- Jukemura, E. M., Burattini, M. N., Pereira, C.A., Braga, A.L., & Medeiros, E.A. 2007, Control of Multi-Resistant Bacteria and Ventilator-Associated

- Pneumonia: Is It Possible With Changes In Antibiotics, *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, **11(4)**: 418-422.
- Kader, Essam M. Abdel, dan Zeinab, T. ABD El Shakour. 2015, Phytochemical And Cytotoxicity Investigation of *Dillenia Indica* L. Grown in Egypt, *World Journal of Pharmaceutical Research*, **4(10)**: 334-348.
- Kahar, Hartono. 2018, Pengaruh Hemolisis Terhadap Kadar Serum Glutamate Pyruvate Transaminase (SGPT) Sebagai Salah Satu Parameter Fungsi Hati, *The Journal Of Muhammadiyah Medical Laboratory Technologist*, **1(1)**: 38-46.
- Kartika, A.A, Siregar, H. C. H & A.M. Fuahl. 2013, Strategi Pengembangan Usaha Ternak Tikus (*Rattus Norvegicus*) dan Mencit (*Mus Musculus*) di Fakultas Peternakan IPB, *Jurnal Ilmu Produksi dan Teknologi Hasil Peternakan*, **1(3)**: 147-154.
- Kee, J.L, 2007, *Pedoman Pemeriksaan Laboratorium & Diagnostik*, Edisi 6, EGC, Jakarta Indonesia.
- Khadke, S.S., Pachauri, D.R., & Mahajan , S.D,. 2001, An Acute Oral Toxicity Study of *Gnidia glauca* (Freesen.) Glig, in Albino Rats as per OECD Guideline 425, *IJPRIF*, **2(3)**: 787-911.
- Klabunde, R.E. 2005, *Hemodynamics (Pressure, Flow, and Resistance), Viscosity of Blood, Cardiovascular Physiology Concepts*, a text book published by Lippincott Williams & Wilkins.
- Kristanti, A.N, Nanik, SA, Mulyadi, T, dan Bambang, K. 2008, *Buku Ajar Fitokimia*, Airlangga University Press, Surabaya, Indonesia.
- Kumar, A., Sriwastwa, V. M. S. and Lata, S. 2011, Impact of Black T Supra on haematology of Albino rats, *Indian J. Sci. Res*, **2**: 21-27.
- Kurniawati, Y. 2016, *Toksisitas Subkronis Tablet Fraksi Ea-96 Herba Sambiloto (Andrographis Paniculata Nees) Pada Hati dan Ginjal Tikus Wistar*, Skripsi Jurusan Farmasi FF, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia.
- Kusumawati R, Tazwir, Wawasto A. 2008, Pengaruh Rendemen Dalam Asam Klorida Terhadap Kualitas Gelatin Tulang Kakap Merah, *Jurnal Pascapanen dan Bioteknologi Kelautan dan Perikanan*, **3(1)**: 63-8.
- Lagho EE, Kardena IM, Jayawardhita AAG. 2017, Gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diberi amoxicillin dikombinasikan dengan deksametason dan asam mefenamat pasca operasi, *Indonesia Medicus Veterinus*, **6(4)**: 262-269.

- Lim, Y.K., Jenner, A., Ali, A.B., Wang., Hsu S.I, Chong, S.M. 2000, *Haptoglobin Reduces Renal Oxidative DNA and Tissue Damage During Phenylhydrazine-Induced Hemolysis*, NCBI, Bethesda, Amerika.
- Lima, C.C., Lemos, R.P.L., and Conserva, M. 2014, Dilleniaceae family: an Overview Its Ethnomedicinal Uses, Biological and Phytochemical Profile, *Jurnal of Phytochemistry*, **3(2)**: 181-204.
- Linder, M. 1992, *Biokimia Nutrisi dan Metabolisme: dengan Pemakaian Secara Klinis*, UI Press, Jakarta, Indonesia.
- Lu, F. C. 1995, *Toksikologi Dasar: Asas, Organ Sasaran dan Penilaian Risiko*, Edisi II, Taylor & Francis, London.
- Lu, F.C. & Kacew, S. 2002, *Lu's basic toxicology: Fundamentals, target organ and risk assesment*, 4thed, Taylor and Francis, New York, USA.
- Netter, Frank H. 2003, *Atlas of Human Anatomy, Third Edition*, Icon Learning Systems, Teterboro, New Jersey.
- Mansjoer A, Suprohaita, Wardhani WI, Setiowulan W. 2000, *Kapita Selekta Kedokteran Edisi III Jilid 2*, Media Aesculapius, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Marlinda, M., Sangi, M.S., Wuntu, A.D. 2012, *Analisis Senyawa Metabolit Sekunder dan Uji Toksisitas Ekstrak Etanol Biji Buah Alpukat (Persea americana Mill)*, Jurnal MIPA UNSRAT, Sulawesi Utara, Indonesia.
- McGavin M.D dan J.F Zachary. 2007, *Pathologic Basic of Veterinary Disease*, 4th ed, *Mosby Elsevier*, USA.
- Mead, David. 2014, *Types of 'dillenia' on Sulawesi*, Sulang Language Data and Working Papers: Topics in Lexicography, No. 27, Sulawesi Language Alliance <http://sulang.org/>.
- Muharni, Fitriya, dan Farida, S. 2017, Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Tanaman Obat suku Musi di Kabupaten Musi Banyuasin, Sumatera Selatan, *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, **7(2)**: 127-135.
- Muhid A, Syed M.T, Apurba S, Debasish B and Mohammad SI. 2010, Isolation and identification of compounds from the Leaf Extract of *Dillenia indica* Linn, *Bangladesh Pharmaceutical Journal*, **13(1)**: 49-53.
- Muhsi, Ach Moh Abd, Samsuri, Setiasih, Ni Luh Eka, Berata I. Ketut. 2020, Kerusakan Secara Histopatologi Otot Jantung Tikus Putih Akibat Pemberian Tambahan Ragi Tape dalam Pakan, *Indonesia Medicus Veterinus*, **9(6)**: 920-929.
- Mukafi, Anazir. 2020, *Uji Aktivitas Penyembuhan Luka Bakar Ekstrak Etanol Daun Semprawang (Dillenia ochreatea) Terhadap Tikus Putih Jantan*

Galur Wistar, Skripsi, Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.

- Mukhriani, 2014. Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif, *Jurnal Kesehatan*, **7(2)**: 361-367.
- Olefsky JM. 1975, Effect of dexamethasone on insulin binding, glucose transport, and glucose oxidation of isolated rat adipocytes, *J Clin Invest*, **56(6)**: 1499-1508.
- Parvin MN, Mohammad SR, Mohammad SI and Mohammad AR. 2009, Chemical and biological investigations of *Dillenia indica* Linn, *Bangladesh J Pharmacol*, **4**: 122-125.
- Paulsen, F., Waschke, J. 2013, *Sobotta, Atlas Anatomi Manusia Jilid 2: Organ Organ Dalam*, Edisi 21, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Pearce, E. C. 2013, *Anatomi dan Fisiologi Untuk Paramedis*, PT Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, Indonesia.
- Pradhan BK, Badola HK. 2008, Ethnomedicinal plant use by Lepcha tribe of Dzongu valley, bordering Khangchendzonga Biosphere Reserve, in North Sikkim, India, *J Ethnobi and Ethnomed*, **4**:22.
- Prananda, Y, Riza, H, Fajriaty, I, Nasrullah, Hasibuan, V.M,. 2015, Skrinning Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Simpung (*Dillenia indica* L.) Sebagai Tahapan Awal pada Pengujian Toksisitas, *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*, **3(1)**:12-14.
- Prasetyo, Yoga Eka, Merdana, I. Made, Kardena, I. Made, dan Sudira, I.Wayan. 2019, Perubahan Histopatologi Hati Mencit yang diberikan Ekstrak Etanol Tanaman Sarang Semut, *Buletin Veteriner Udayana*, **11(1)**: 44-50.
- Prayudo, Ayndri Nico, Novian, Okky, Setyadi, dan Antaresti. 2015, Koefisien Transfrer Massa Kurkumin dari Temulawak, *Jurnal Ilmiah Widya Teknik*, **14 (1)**: 26-31.
- Preet, S. and Prakash, s. 2011, Haematological Profile in *Rattus norvegicus* during experimental cysticercosis, *J. Par. Dis*, **35**: 144-147.
- Price, S.A & Wilson, MoC. 2005, *Patofisiologi: Konsep klinis proses-proses penyakit*, edisi ke-6, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Purnomo, Basuki B. 2011, *Dasar-Dasar Urologi*, Edisi V, Sagung Seto, Jakarta, Indonesia.
- Rafita, Ita D., Lisdiana, Marianti, A. 2015, Pengaruh Ekstrak Kayu Manis Terhadap Gambaran Histopatologi dan Kadar SGOT-SGPT Hepar Tikus yang di Induksi Parasetamol, *Unnes Journal of Life Science*, **4(1)**, 29-37.

- Ramadhani, Muhammad R, Bachri, M.S, Widyaningsih, W. 2017, Pengaruh Ekstrak Etanol Umbi Garut (*Maranta arundinacea* L.) Terhadap Kadar MDA, SGPT dan SGOT Pada Tikus Induksi Etanol, *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia*, **8(10)**: 10-18.
- Rang, H.P., M.M, Dale and J. M Ritter. 2011, *Pharmacology, 7th. Ed*, Churchill Livingstones, Edinburgh.
- Rindyastuti, R. 2017, Carbon Storage of medium-sized tree: a case study on *Dillenia* collection in Purwodadi Botanic Garden, *Journal of Biological Research*, **22(2)**.
- Robbins, S.L. 2007, *Buku Ajar Patologi*, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Ronald, A. S. 2004, *Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium*, Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, Indonesia.
- Rosangkima G, Rongpi T, Prasad SP. 2008, Role of Glutathione and Glutathione related Enzymes in the antitumour activity of *Dillenia pentagyna* in Dalton's lymphoma-bearing Mice, *Indian Journal of Cancer Research*, **4(3)**:92-102.
- Ross & Wilson. 2011, *Dasar-Dasar Anatomi dan Fisiologi*, Salemba Medika, Jakarta, Indonesia.
- Sacher, R. A., and McPherson, R. A. 2004, *Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium*, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Saladin, K., 2002, *Anatomy and Physiology: The Unity of Form and Function with OLC Bind in Card*, McGraw-Hill Science, USA.
- Samsudin, 2011, *Biosintesa dan Cara Kerja Azadirachtin Sebagai Bahan Sektif Insektisida Nabati*, Balai Penelitian Tanaman Rempah dan Aneka Tanaman Industri, Sukabumi, Indonesia.
- Saputra, Kevin dan Fredy, Felix Chikita. 2020, Penatalaksanaan Kegawatdaruratan Gagal Jantung Kongestif secara Komprehensif pada Pasien Pediatri di Pelayanan Primer, *JIMKI: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia*, **1(2)**: 58-64
- Sativani I. 2010, *Pengaruh Pemberian Deksametason Dosis Bertingkat Per Oral 30 Hari Terhadap Kerusakan Sel Hepar Tikus Wistar*, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro.
- Sativani I. 2010, *Pengaruh Pemberian Deksametason Dosis Bertingkat Per Oral 30 Hari Terhadap Kerusakan Sel Hepar Tikus Wistar*, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro.

- 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, *Journal of Toxicology and Environmental Health*, **56(1)**: 449-462.
- Shargel, L and Andrew. 2012, *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, McGraw-Hill Companies, New York.
- Sharp, Patrick dan Villano, Jason S. 2012, *The Laboratory Rat, 2nd Edition*, CRC Press, Boca Raton, Florida, United States.
- Sineke, Farrah Umainah, Suryanto, Edi, Sudewi, Sri. 2016, Penentuan Kandungan Fenolik dan Sun Protection Factor (SPF) dari Ekstrak Etanol dari Beberapa Tongkol Jagung (*Zea mays* L.), *Pharmacon Jurnal Ilmiah Farmasi*, **5(1)**: 275-283.
- Sireeratawong, S., Piyabhan, P., Singhalak, T., Wongkrajang, Y., Temsiririrkkul, R., Punsrirat, J. 2010, Toxicity Evaluation of Sappan Wood Extract in Rats, *J. Med Assoc Thail*, **93(7)**: S50-S57.
- Soepraptini J, Ridho SF, Koesnoto SP. 2012, Gambaran histopatologi ginjal tikus putih jantan pada kasus patah tulang femur dengan terapi ekstrak tanaman *Cissus quadrangularis* dan kalsium karbonat, *VetMedika Jurnal Klinik Veteriner*, **1(1)**: 5-8.
- Suhita, Luh Putu Ratna, Sudira I.Wayan, Winaya, Ida Bagus Oka. 2013, Histopatologi ginjal tikus putih akibat pemberian ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) peroral, *Buletin Veteriner Udayana*, **5(2)**: 71-78.
- Suifudin, A., Rahayu, dan Teruna. 2011, *Standarisasi Bahan Obat Alam*, Graha Ilmu, Yogyakarta, Indonesia.
- Susanti, A.D., Ardiana, D., Gumela, P., Bening, Y.G. 2012, Polaritas Pelarut Sebagai Pertimbangan dalam Pemilihan Pelarut untuk Ekstraksi Minyak Bekatul dari Bekatul Varietas Ketan (*Oryza sativa glutinosa*), *Simposium Nasional RAPI XI FT UMS*, **1(1)**: 8-14.
- Tortora, G.J., dan N. Mark. 2016, *Principles Of Human Anatomy*, 14th Edition, Wiley, USA.
- Tumbol, Michael V.L., Rambli, Elne Vieke., Mamuaya, T. 2018 Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Batang Pakoba (*Tricalysia minahassae*) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar dan Ginjal Pada Tikus Jantan (*Rattus norvegicus*), *Jurnal KESMAS*, **7(5)**.
- Vaghasiya, Y.K., Shukla, V.J, Chanda, S.V. 2010, Acute Oral Toxicity Study of *Pluchea arguta* boiss Extract in Mice, *J Pharmacol Toxicol*, **6**: 113-123.
- Wahyuni, D.T. dan S.B. Widjanarko. 2015, Pengaruh jenis pelarut dan lama ekstraksi terhadap ekstrak karotenoid labu kuning dengan metode gelombang ultrasonik, *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, **3(2)**:390-401.

Westbrook, R.H., Dusheiko G, and Williamson. 2016, Pregnancy and Liver Disease, *Journal of Hepatology* , 64: 933-945.

Yustian, I., Muharni, S., Zulaicha, S. dan Arbi, M. 2012, Riset khusus eksplorasi pengetahuan lokal etnomedisin dan tumbuhan obat di Indonesia berbasis komunitas (Wilayah Musi II), *Balai Besar Obat Dan Jamu Kementrian Kesehatan Republik Indonesia*, Palembang, Indonesia.