

# STRUKTUR MIKROSKOPIS HATI TIKUS PUTIH (*Rattus novergicus*) AKIBAT PEMBERIAN EKSTRAK TANAMAN *Tristaniopsis whiteana* Griff.

Rahmawati Januar, Yusfiati, Fitmawati

Mahasiswa Program Studi S1 Biologi FMIPA-UR  
Bidang Zoologi Jurusan Biologi  
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Kampus Bina Widya Pekanbaru, 28293, Indonesia  
*rahmawati\_januar@yahoo.com*

## ABSTRACT

Pelawan plant (*Tristaniopsis whiteana* Griff.) is used by people for blood cleaner after postpartum. Scientifically, pelawan is proven as *antiurolithiasis* agent. However, its secondary metabolite toxicity is still unknown. This study aimed to know the histological structure of liver tissue of white rat after being given pelawan extract. This study use 8 white rats that were divided into four groups. Control group was given food and water, P1 was given food and inducer solution (mixture from ethylene glycol and ammonium chloride), P2 group was given ethanol extract of pelawan leaves with inducer solution, and P3 group was given ethanol extract of pelawan leaves. Histological slides of white rat liver were made using paraffin method, stained with Hematoxylin-Eosin (HE). Result showed that the liver of white rat changed. Therefore, the treatment of inducer solution and ethanol extract of pelawan leaves was toxic because it changed the histopatological part.

Keywords: Liver, Histopatological, *Tristaniopsis*

## ABSTRAK

Tanaman pelawan (*Tristaniopsis whiteana* Griff.) dimanfaatkan masyarakat sebagai obat pembersih darah pasca melahirkan. Secara ilmiah telah dibuktikan tanaman pelawan berpotensi sebagai *antiurolithiasis*. Disisi lain penelitian toksisitas metabolit sekundernya belum diketahui. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui struktur hati tikus putih akibat pemberian ekstrak tanaman pelawan. Penelitian menggunakan 8 ekor tikus putih yang terbagi dalam empat kelompok. Kontrol merupakan kelompok yang diberi pakan dan akuades, kelompok P1 yang diberi larutan *inducer* (campuran etilen glikol dan ammonium klorida), kelompok P2 yang diberi larutan *inducer* dan ekstrak etanol daun pelawan, dan kelompok P3 yang diberi ekstrak etanol daun pelawan. Pembuatan sediaan histologi menggunakan metode parafin, pewarnaan *Hematoxylin-Eosin*. Hasil penelitian menunjukkan adanya perubahan struktur pada hati tikus putih. Pemberian inducer dan ekstrak etanol daun pelawan berpotensi bersifat toksik yang akan mengakibatkan terjadinya perubahan histopatologis.

Kata kunci: Hati, Histopatologi, *Tristaniopsis*

## PENDAHULUAN

Tanaman pelawan (*Tristaniopsis whiteana* Griff.) termasuk famili Myrtaceae. Secara empiris tanaman ini dapat digunakan sebagai obat pembersih darah pasca melahirkan. Tanaman ini merupakan tumbuhan yang dapat tumbuh di daerah dataran rendah dan di sepanjang aliran sungai serta bebatuan. Berdasarkan hasil penelitian terdahulu ekstrak etanol daun pelawan terbukti berkhasiat sebagai *antiurolithiasis* yang dapat meluruhkan batu ginjal jenis kalsium oksalat tercepat dari uji tanaman lainnya (Sartika, 2013). *Urolithiasis* merupakan kalkuli atau batu saluran kemih yang terbentuk akibat proses pengendapan mikrolit-mikrolit di dalam ureter yang menimbulkan penyumbatan pada proses pengeluaran urin (Fuadi, 2009).

Penggunaan tanaman herbal sebagai obat tradisional disebabkan karena khasiat senyawa kimia yang terkandung didalamnya, disisi lain dapat pula menyebabkan adanya efek toksik. Suatu obat tradisionis yang memiliki aktivitas farmakologi, tentunya harus di uji keamanannya sebelum digunakan dalam pelayanan kesehatan. Namun kemampuan tanaman pelawan (*Tristaniopsis whiteana* Griff.) secara empiris sebagai obat pembersih darah pasca melahirkan dan secara ilmiah telah dibuktikan sebagai *antiurolithiasis* (Sartika, 2013) belum pernah dilakukan uji keamanannya, sehingga belum didapat data keamanannya. Belum tepatnya paradigma pengguna sehingga banyak masyarakat yang menyatakan bahwa obat tradisional lebih aman (tidak ada efek samping) dibandingkan penggunaan obat sintetik, karena pemberian dosis efektif

yang digunakan untuk pengobatan tradisional relatif rendah (Gitowati, 2008).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian tanaman *antiurolithiasis* terhadap organ hati, karena hati merupakan organ utama dalam proses biotransformasi senyawa asing. Penting dilakukan penelitian histopatologi pada jaringan hati tikus putih yang akan menginformasikan kerusakan jaringan hati akibat pemberian ekstrak tanaman *T.whiteana* Griff. sebagai *antiurolithiasis*.

## METODE PENELITIAN

### a. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Januari 2014 sampai April 2014. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Zoologi Jurusan Biologi dan Laboratorium Kimia Organik Jurusan Kimia FMIPA Universitas Riau, Laboratorium Patologi Fakultas Kedokteran Hewan IPB Bogor dan Laboratorium Terpadu FAPERIKA Universitas Riau.

### b. Alat dan Bahan

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah mortar (alat penggerus), suntikan, *rotary evaporator*, botol sampel, seperangkat alat bedah, timbangan digital, pinset, blok parafin, *hotplate*, mesin microtom, kaca objek, kaca penutup, mikroskop Olympus CX21, *staining jar* dan oven.

Bahan yang digunakan antara lain tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*), ekstrak daun *Tristaniopsis*

*whiteana* Griff., etilen glikol 0,75%, ammonium klorida 2%, formalin 10%, larutan etanol berseri, xylol, parafin, glyserin 99,5%, albumin, larutan hematoksilin dan eosin, entelan, aquades dan pakan.

### c. Metode Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian lanjutan yang telah dilakukan oleh Sartika (2013), yang dilaksanakan secara eksperimen menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL). Penelitian ini menguji pengaruh ekstrak daun pelawan dengan menggunakan 8 ekor tikus putih (*Rattus novergicus*) galur wistar sebagai bahan percobaan yang terbagi kedalam empat kelompok perlakuan dan kemudian dibuat preparat histologi hati.

### d. Prosedur Penelitian

1. Pembuatan simplisia daun : daun tanaman dibersihkan dan dikeringkan hingga didapatkan serbuk dengan diayak.
2. Pembuatan ekstrak etanol daun pelawan : simplisia dimaserasi menggunakan pelarut etanol absolute selama 5 hari dan dievaporasi dengan *rotary evaporator*.
3. Uji *In vivo* : 8 ekor tikus putih berumur 3 bulan dengan berat 200-220 gr terbagi dalam 4 kelompok yaitu :
  - Kontrol (K) : diberi pakan dan minum secara *ad libitum*.
  - Perlakuan 1 (P1) : diberi larutan *inducer* (campuran etilen glikol 0,75% dan ammonium klorida 2%).
  - Perlakuan 2 (P2) : diberi larutan *inducer* dan ekstrak etanol daun pelawan dengan dosis 100 mg/kg BB.

- Kontrol positif (P3) : diberi ekstrak etanol daun pelawan dengan dosis 100 mg/kg BB.
- 4. Pengambilan sampel organ hati tikus putih.
- 5. Pembuatan preparat histologi hati yaitu:
  - Pematangan tiap sampel organ hati sesuai bagian lobus.
  - *Fiksasi* dilakukan dengan memasukkan sampel ke larutan fiksatif atau formalin 10% selama 3 hari (72 jam).
  - *Dehidrasi* dilakukan dengan memasukkan sampel ke alkohol bertingkat dari alkohol 70%, 80%, 90%, 95% masing-masing 9 jam dan alkohol absolut I, II dan III masing-masing 1 jam.
  - *Clearing* dilakukan dengan memasukkan sampel ke xylol bertingkat dari xylol I, II dan III masing-masing 1 jam.
  - *Infiltrasi* dilakukan dengan memasukkan sampel ke parafin I (1:1 antara xylol: parafin), parafin II (1:3 antara xylol: parafin) dan parafin III (parafin total) masing-masing 30 menit.
  - *Embedding* dilakukan dengan memasukkan sampel ke blok parafin dan dibiarkan mengeras.
  - *Sectioning* dilakukan dengan memotong sampel pada blok parafin menggunakan alat mikrotom, ketebalan 3-4  $\mu\text{m}$ .
  - *Affixing* dilakukan dengan merekatkan potongan parafin ke kaca objek menggunakan gliserin-albumin dan dikeringkan di atas *hotplate* 40°C.

- *Deparafinisasi* dilakukan dengan memasukkan sampel ke xylol I, II dan III smashing-masing 2 menit.
- *Staining* dilakukan dengan memasukkan sampel ke alkohol bertingkat (hidrasi) dari alkohol absolut, 96%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30% dan akuades masing-masing 2 menit. Sampel diwarnai dengan hematoxylin selama 2 menit dan dicuci dengan akuades. Kemudian sampel dimasukkan ke alkohol bertingkat dari alkohol 30%, 40%, 50%, 60%, 70% (dehidrasi) masing-masing 2 kali celupan. Sampel diwarnai dengan Eosin selama 5 menit. Lalu sampel dimasukkan ke alkohol bertingkat dari alkohol 70%,80%,90% dan alkohol absolut, xylol I, II dan III masing-masing 2 kali celupan.
- *Mounting* dilakukan dengan pemberian entelan di atas kaca objek sebagai perekat dan ditutup dengan kaca penutup.

#### e. Analisis Data

Data yang diperoleh dianalisis secara deskriptif menggunakan evaluasi histopatologi. Adapun evaluasi histopatologi yaitu preparat histologi hati diamati menggunakan mikroskop dengan 5 lapang pandang dan dihitung persentase kerusakan menggunakan rumus menurut Baldatina (2008).

$$\text{Persentase kerusakan sel (\%)} = \frac{\text{jumlah sel rusak}}{\text{jumlah sel keseluruhan}} \times 100\%$$

#### HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengamatan hati tikus putih secara mikroskopis dari 4 kelompok yaitu kontrol (K), perlakuan 1 (P1), perlakuan 2

(P2) dan kontrol positif (P3) ditemukan beberapa kerusakan pada jaringan hati tikus daerah sel hepatosit. Kerusakan yang ditemukan antara lain degenerasi parenkim, degenerasi hidropik, nekrosis. Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan rerata persentase jumlah sel hepatosit tikus putih yang mengalami perubahan struktur histopatologis pada tiap-tiap kelompok.

Berdasarkan hasil pengamatan kerusakan yang dialami oleh sel hepatosit diperoleh persentase kerusakan sel hepatosit tiap-tiap kelompok pada Tabel 1. Pada kelompok kontrol (K) menunjukkan persentase sel hepatosit normal tertinggi yaitu 99.53%. Namun pada kelompok kontrol, terlihat ada kerusakan yaitu degenerasi parenkim dengan persentase kerusakan 0.47%. Kelompok kontrol dikategorikan normal karena tidak diberi perlakuan, hanya pemberian pakan dan air minum. Struktur jaringan hati kelompok kontrol terlihat normal. Pada sel hepatositnya terlihat jelas, inti bulat, letaknya sentralis dan sitoplasma berwarna merah homogen. Dinding sel berbatas tegas dan sinusoid tampak jelas serta vena sentralis sebagai pusat lobulus tampak berbentuk bulat dan kosong (Gambar 2).

Kelompok perlakuan 1 (P1) yang diperlakukan dengan larutan *inducer* menunjukkan persentase sel hepatosit terutama pada sel yang normal yaitu 0.00%, sehingga dapat dikatakan seluruh sel hepatosit mengalami kerusakan. Degenerasi parenkim menempati rerata persentase kerusakan sel hepatosit terendah yaitu 25.26% dan degenerasi hidropik dengan persentase kerusakan 33.58%, sedangkan nekrosis menempati rerata persentase kerusakan sel hepatosit

tertinggi yaitu 41.16%. Persentase kerusakan sel hepatosit yang mengalami nekrosis lebih tinggi dibandingkan dengan persentase degenerasi parenkim dan degenerasi hidropik (Tabel 1).

Kelompok perlakuan 2 (P2) yang diperlakukan dengan larutan inducer dan ekstrak etanol daun pelawan menunjukkan persentase sel hepatosit terutama pada sel yang normal yaitu 0.18%, sehingga dapat dikatakan 99.82% sel hepatosit mengalami kerusakan. Degenerasi hidropik menempati rerata persentase kerusakan sel hepatosit terendah yaitu 28.01% dan nekrosis dengan persentase kerusakan 34.58%. Degenerasi parenkim menempati rerata persentase kerusakan sel hepatosit tertinggi yaitu 37.22% (Tabel 1).

Kelompok kontrol positif (P3) yang diperlakukan dengan ekstrak etanol daun pelawan menunjukkan persentase sel hepatosit terutama pada sel yang normal yaitu 7.65%, sehingga dapat

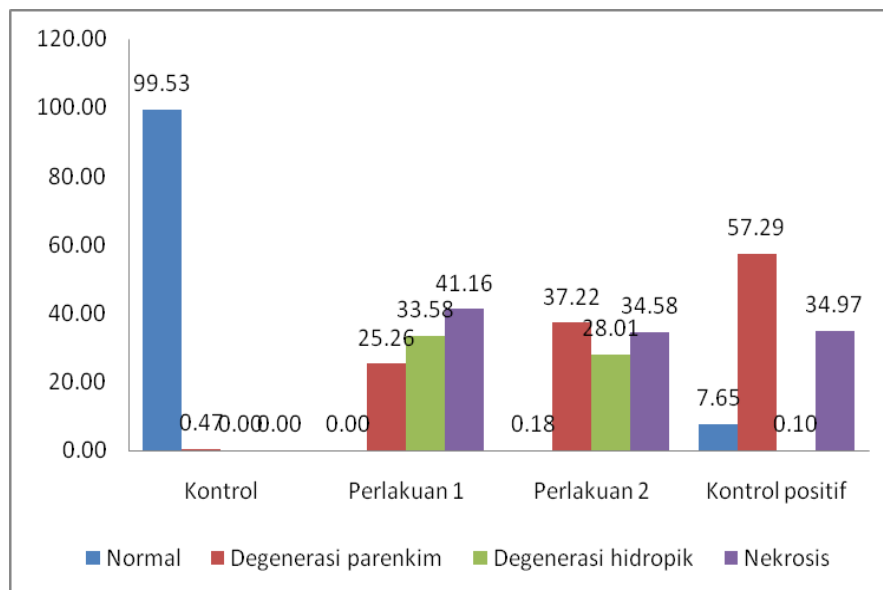
dikatakan 92.35% sel hepatosit mengalami kerusakan. Degenerasi hidropik menempati rerata persentase kerusakan sel hepatosit terendah yaitu 0.10% dan nekrosis dengan persentase kerusakan 34.97%. Degenerasi parenkim menempati rerata persentase kerusakan sel hepatosit tertinggi yaitu 57.29% (Tabel 1).

Struktur kelompok K dengan kelompok P1, P2 dan P3 terlihat berbeda. Kelompok perlakuan 1 (P1) yang diperlakukan dengan larutan *inducer*, kelompok perlakuan 2 (P2) yang diperlakukan dengan larutan inducer dan ekstrak etanol daun pelawan, kelompok kontrol positif (P3) yang diperlakukan dengan ekstrak etanol daun pelawan menunjukkan sel hepatosit mengalami kerusakan. Kerusakan yang ditemukan yaitu degenerasi parenkim, degenerasi hidropik dan nekrosis. Pada kelompok P3 degenerasi parenkim berupa *cloudy swelling*.

Tabel 1. Rerata persentase jumlah sel hepatosit tikus putih yang mengalami perubahan struktur histopatologis.

Perlakuan	Jumlah sampel (n)	(%) sel normal	(%) sel degenerasi parenkim	(%) sel degenerasi hidropik	(%) sel nekrosis
Kontrol normal (K)	2	99.53	0.47	0.00	0.00
Perlakuan 1 (P1)	2	0.00	25.26	33.58	41.16
Perlakuan 2 (P2)	2	0.18	37.22	28.01	34.58
Kontrol positif (P3)	2	7.65	57.29	0.10	34.97

Ket: K = kelompok yang diberi pakan dan air minum secara *ad libitum*  
 P1= kelompok yang diberi larutan *inducer* (campuran etilen glikol dan ammonium klorida)  
 P2= kelompok yang diberi larutan *inducer* dan ekstrak etanol daun pelawan dengan dosis 100 mg/kg BB  
 P3= kelompok yang diberi ekstrak etanol daun pelawan dengan dosis 100 mg/kg BB



Gambar 1. Histogram rerata persentase jumlah sel hepar tikus yang mengalami perubahan struktur histopatologis.

Pada Gambar 1 terlihat histogram persentase kerusakan sel hepatosit dari masing-masing kelompok, sehingga menjelaskan perubahan histopatologi dari sel hepatosit berdasarkan persentase kerusakan. Sel hepatosit yang mengalami degenerasi parenkim terlihat sitoplasmanya ada granular dan ukuran sel lebih besar dari sel normal, karena sel menjadi membengkak. Menurut Mitchell *et al.* (2008) degenerasi parenkim terjadi akibat adanya kegagalan oksidasi yang mengakibatkan transportasi protein yang telah diproduksi ribosom terganggu, sehingga terjadi penimbunan air di dalam sel yang mengakibatkan sel membengkak. Hal ini menyebabkan munculnya granular-granular di dalam sitoplasma akibat adanya endapan protein, sedangkan sel hepatosit yang mengalami degenerasi hidropik terlihat seperti vakuola yang berisi air dalam sitoplasmanya dan tidak

mengandung lemak atau glikogen. Sel hepatosit berisi air yang lebih banyak di dalam sitoplasma, sehingga sel hepatosit terlihat lebih terang dibandingkan sel yang mengalami degenerasi parenkim.

Menurut Robbins *et al.* (2007); Mitchell *et al.* (2008) degenerasi hidropik terjadi akibat adanya gangguan transport aktif yang mengakibatkan sel tidak mampu memompa ion  $\text{Na}^+$  keluar sehingga konsentrasi ion  $\text{Na}^+$  di dalam sel naik. Hal tersebut berpengaruh pada proses osmosis yang menyebabkan influks air ke dalam sel sehingga mengakibatkan sel menjadi membengkak seperti vakuola dan nukleus membesar, juga terlihat jelas granular-granular di dalam nukleus.

Menurut Michell *et al.* (2008) degenerasi parenkim dengan degenerasi hidropik pada dasarnya sama bersifat *reversible*. Namun derajat kerusakannya,

degenerasi hidropik lebih berat dibandingkan degenerasi parenkim.

Menurut Suyanti (2008) sebelum mengalami degenerasi hidropik, sel hepatosit akan mengalami degenerasi parenkim, tetapi jika sel hepatosit terus terkena rangsangan zat toksik seperti etilen glikol maka sel hepatosit akan lanjut mengalami nekrosis. Nekrosis merupakan kerusakan permanen sel atau kematian sel. Terbentuknya nekrosis ditandai dengan adanya piknotik dan kariolisis yang terlihat pada Gambar 2. Piknotik ditandai dengan pengerutan inti sel atau mengecil dan kariolisis ditandai dengan inti sel menghilang, sehingga ketika diwarnai menjadi pucat atau samar-samar berongga dan terlihat menghilang.

Struktur jaringan hati yang mengalami degenerasi parenkim, degenerasi hidropik dan nekrosis sangat berbeda dengan struktur jaringan hati normal pada Gambar 2. Kerusakan nekrosis yang ditimbulkan pada sel hepatosit diakibatkan oleh pemberian etilen glikol dan ammonium klorida yang menginduksi terbentuknya batu kalsium oksalat. Dimana etilen glikol adalah bahan kimia yang tidak berwarna, tidak berbau, memiliki rasa yang manis dan racun bagi tubuh (toksik) apabila tertelan (Putra 2003). Menurut Brent (2001) etilen glikol bila masuk kedalam tubuh hingga 100-200 ml akan dimetabolisme dan menghasilkan asidosis yang cukup parah sehingga mengakibatkan kerusakan pada organ seperti hati, ginjal dan pencernaan.

Oleh karena itu, kerusakan struktur hati nekrosis karena efek pengaruh pemberian etilen glikol yang menyebabkan tikus mengalami gangguan

fisiologis yang ditunjukkan dengan adanya perubahan histopatologis pada struktur jaringan hati tikus. Kerusakan yang ditimbulkan pada kelompok P2 diasumsikan karena pemberian larutan *inducer* (campuran etilen glikol dan ammonium klorida) sebagai pemicu batu kalsium oksalat seperti pada kelompok P1 yang hampir sebagian jumlah sel hepatositnya mengalami kerusakan permanen yaitu nekrosis. Namun cekokan ekstrak etanol daun pelawan (*T.whiteana* Griff.) 100mg/kg BB sebagai *antiurolithiasis* yang diperlakukan ke tikus putih kelompok P2 membantu mengurangi kerusakan yang ditimbulkan larutan *inducer* pada sel hepatosit terutama nekrosis dan degenerasi hidropik. Perbaikan struktur jaringan hati tikus kemungkinan disebabkan karena kandungan fitokimia yang dimiliki oleh ekstrak etanol daun pelawan.

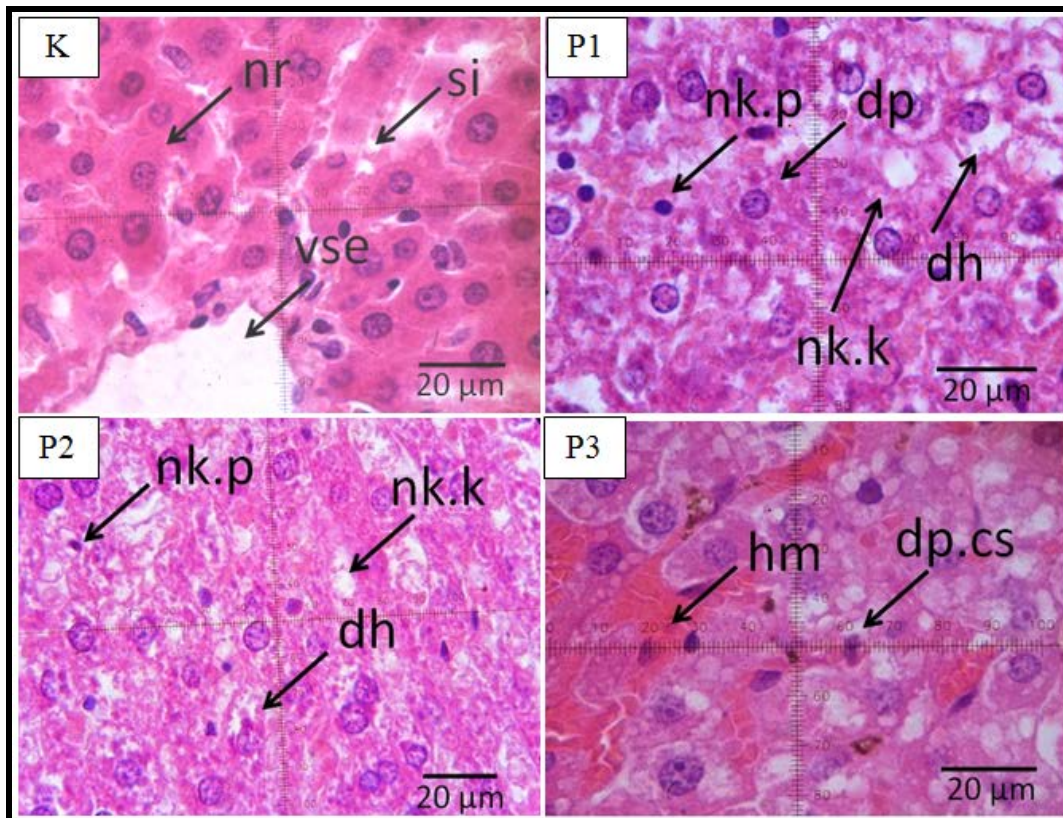
Degenerasi parenkim yang terbentuk pada kelompok P3 terlihat sel hati ditandai dengan adanya vakuola (ruang-ruang kosong) yang disebabkan karena sel hepatosit membengkak dan granular-granular terlihat jelas. Degenerasi parenkim ini disebut *cloudy swelling* yaitu terbentuknya vakuola-vakuola yang terlihat seperti berawan (Setiawan, 2013) pada Gambar 2. Kelompok P3 dilakukan untuk melihat efek pemberian ekstrak daun pelawan (*T. whiteana* Griff.) terhadap struktur hati tikus tanpa adanya pemberian etilen glikol dan ammonium klorida. Ekstrak etanol daun pelawan menunjukkan perubahan yang signifikan pada sel hepatosit

Kandungan fitokimia yang terkandung di dalam ekstrak etanol daun pelawan juga dapat menimbulkan

kerusakan, karena menurut Nugroho (2013) setiap zat aktif yang memiliki kemampuan farmakologi berpotensi menimbulkan efek toksik. farmakologi tanaman pelawan (*T.whiteana* Griff.) belum diketahui. Namun belum diketahui pasti kandungan fitokimia yang terkandung di dalam ekstrak etanol daun

## KESIMPULAN

Hati tikus putih mengalami perubahan histopatologis pada sel hepatosit dengan kerusakan yang ditemukan yaitu degenerasi parenkim, degenerasi hidropik, nekrosis, degenerasi melemak dan hemoragi. Pemberian



Gambar 2. Struktur Hati Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) dari tiap-tiap perlakuan. Pewarnaan *Hematoxylin-Eosin*. Perbesaran 1000x. Minyak imersi. Ket. (**nr**). Sel hepatosit normal, (**si**). Sinusoid, (**vse**). Vena sentralis, (**dp**). Degenerasi parenkim, (**dh**). Degenerasi hidropik, (**hm**). Hemoragi (pendarahan), (**nk.p**). Nekrosis (piknotik – inti sel mengecil), (**nk.k**). Nekrosis (kariolisis – inti sel menghilang).

pelawan yang menimbulkan efek toksik. Hal ini disebabkan karena informasi tentang farmakologi tanaman pelawan (*T.whiteana* Griff.) belum diketahui.

ekstrak etanol daun pelawan dengan dosis 100 mg/kg BB memberikan efek toksik pada struktur hati. Pemberian campuran etilen glikol dan ammonium klorida yang



bersifat toksik sebagai penginduksi batu ginjal memberikan efek toksik pada struktur hati.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Universitas Riau melalui Lembaga Penelitian yang telah membantu biaya penelitian ini melalui Dana Hibah Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi (Dirjen DIKTI) Dana Pembiayaan PKM 2013.

## DAFTAR PUSTAKA

- Baldatina, A.Z.I. 2008. *Pengaruh Pemberian Insektisida (Esbiothrin, Imiprothrin dan D-Phenothrin) Pada Tikus Putih (Rattus rattus): Kajian Histopatologi Hati dan Ginjal*. Fakultas Kedokteran Hewan. Institut Petanian Bogor. Bogor.
- Brent, J. 2001. *Current Management of Ethylene Glycol Poisoning. Drugs*. 61 (7): 979-88. (dalam Akhmad Fuadi. 2009. *Pengaruh ekstrak etanol daun alpukat (Persea Americana Mill.) terhadap gambaran ureum dan kreatinin pada tikus putih jantan yang diinduksi etilen glikol*. Fakultas Kedokteran Hewan. Institut Pertanian Bogor. Bogor.)
- Fuadi, A. 2009. *Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Alpukat (Persea Americana Mill) Terhadap Gambaran Ureum dan Kreatinin Pada Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Etilen Glikol*. Skripsi. IPB. Bogor.
- Gitowati dan Handayani. 2008. *Profil Konsumen Obat Tradisional Terhadap Ketanggapan Akan Adanya Efek Samping Obat Tradisional*. Dalam: Buletin Penelitian Sistem Kesehatan Vol. 11 No.3. PPPBF, Jakarta. Hlm 286.
- Mitchell, R. N., Kumar, V., Abbas, A. K., dan Fausto, N. 2008. *Adaptasi Sel, Jejas Sel, dan Kematian Sel*. Dalam: Buku Saku Dasar Patologis Penyakit. EGC. Jakarta. 9 hal.
- Nugroho, A.A. 2013. *Uji Toksisitas Akut Fraksi Etanol Dari Ekstrak Etanol Daun Murbei (Morus australis Poir.) Terhadap Tikus Putih Serta Histopatologi Hati dan Ginjal*. Skripsi. Program studi farmasi. Fakultas farmasi dan sains. Universitas Muhammadiyah Prof. Hamka. Jakarta.
- Putra EDL. 2003. *Keracunan Bahan Organik dan Gas di Lingkungan Kerja dan Upaya Pencegahannya*. FMIPA. Farmasi.
- Robbins, S. L., Cotran, R. S., dan Kumar, V. 2007. *Jejas, Adaptasi, dan Kematian Sel. Dalam: Buku Ajar Patologi I, vol 1*. EGC. Jakarta. 9, 26-27 hal.
- Sartika, D. 2013. *Efektifitas Tanaman Antiurolithiasis Terhadap Kadar Ureum, Kreatinin dan Kalsium Urin Tikus Putih Secara In Vitro dan In Vivo*. Skripsi. Jurusan Biologi. FMIPA. UR. Pekanbaru.

Suyanti, L. 2008. *Gambaran Histopatologi Hati dan Ginjal Tikus Pada Pemberian Fraksi Asam Amino Non-Protein Lamtoro Merah (Acacia villosa) Pada Uji Toksisitas Akut*. Skripsi. Fakultas Kedokteran Hewan. Institut Pertanian Bogor. Bogor.