

**UJI TOKSISITAS SUBKRONIS EKSTRAK TERTARGET LUNASIN
DARI BIJI KEDELAI (*Glycine max* (L.) Merr.) DILIHAT DARI
HISTOPATOLOGI GINJAL, KADAR KREATININ DAN UREUM PADA
TIKUS PUTIH *SPRAGUE DAWLEY***

Skripsi

Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi

Disusun Oleh:



Ahmad Rizki Iskandar

1604015163





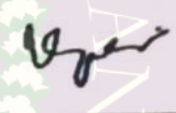

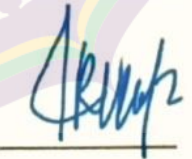
**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2021**

Skripsi dengan Judul

**UJI TOKSISITAS SUBKRONIS EKSTRAK TERTARGET LUNASIN
DARI BIJI KEDELAI (*Glycine max* (L.) Merr.) DILIHAT DARI
HISTOPATOLOGI GINJAL, KADAR KREATININ DAN UREUM PADA
TIKUS PUTIH *SPRAGUE DAWLEY***

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:

Ahmad Rizki Iskandar, NIM 1604015163

	Tanda Tangan	Tanggal
Ketua Wakil Dekan I Drs. Apt. Inding Gusmayadi, M.Si.		<u>5/6/21</u>
Penguji I apt. Dwitianti, M.Farm.		<u>13 - 09 - 2021</u>
Penguji II Dra. Hayati, M.Farm.		<u>20 - 08 - 2021</u>
Pembimbing I Dr. Kusmardi, M.Sc.		<u>11 - 09 - 2021</u>
Pembimbing II apt. Numlil Khaira Rusdi, M.Si.		<u>10 - 09 - 2021</u>

Mengetahui:

Ketua Program Studi Farmasi
Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si.



20 - 09 - 2021

Dinyatakan Lulus pada tanggal : **14 Agustus 2021**

ABSTRAK
UJI TOKSISITAS SUBKRONIS EKSTRAK TERTARGET LUNASIN
DARI BIJI KEDELAI (*Glycine max* (L.) Merr.) DILIHAT DARI
HISTOPATOLOGI GINJAL, KADAR KREATININ DAN UREUM PADA
TIKUS PUTIH *SPRAGUE DAWLEY*

Ahmad Rizki Iskandar
1604015163

Ekstrak tertarget lunasin (ET-Lun) dapat mengurangi ekspresi COX-2 dan iNOS. ET-Lun dapat meningkatkan apoptosis dan menurunkan displasia. Pada uji toksisitas akut dari ET-Lun didapatkan LD50 ET-Lun > dari 5000 mg/KgBB, dan praktis tidak toksik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui toksisitas subkronis ET-Lun dengan menggunakan hewan uji tikus putih *Sprague dawley* jantan dan betina. Tikus dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok normal, kelompok dosis 250 mg/Kg BB, 500 mg/KgBB, dan dosis 750 mg/KgBB. Selama 90 hari, pada hari ke-91 hewan dibedah dan dilakukan pemeriksaan kadar ureum dan kreatinin serta histopatologi ginjal. Hasil pemeriksaan menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar ureum dan kreatinin kelompok normal dengan kelompok perlakuan dosis ($p > 0.05$). Pada pengamatan jaringan ginjal pada kelompok normal dan kelompok dosis 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB dan 750 mg/kgBB tampak tidak terjadi adanya perubahan dan kerusakan. Dapat disimpulkan pemberian ET-Lun selama 90 hari dalam berbagai dosis tidak menyebabkan perubahan terhadap jaringan ginjal.

Kata Kunci : Kedelai, ET-Lun, histopatologi ginjal, ureum, kreatinin, toksisitas subkronis.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Segala puji bagi Allah swt atas nikmat akal dan pikiran yang diberikan serta limpahan ilmu yang tiada hentinya sehingga penyusun dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi ini tepat pada waktunya. Shalawat serta salam juga tidak lupa pula kita curahkan kepada Nabi besar junjungan kita Nabi Muhammad saw, keluarga, dan para sahabat serta orang-orang yang mengikutinya. Skripsi dengan judul “UJI TOKSISITAS SUBKRONIS EKSTRAK TERTARGET LUNASIN DARI BIJI KEDELAI (*Glycine max* (L.) Merr.) DILIHAT DARI HISTOPATOLOGI GINJAL, KADAR KREATININ DAN UREUM PADA TIKUS PUTIH *SPRAGUE DAWLEY*” ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi dan Sains Jurusan Farmasi, Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA. Penulis menyadari bahwa tugas akhir ini bukanlah tujuan akhir dari belajar karena belajar adalah sesuatu yang tidak terbatas.

Terselesaikannya skripsi ini tentunya tak lepas dari dorongan dan dukungan dari berbagai pihak, untuk itu saya sebagai penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada:

1. Bapak Julman Iskandar dan Ibu Sumiati selaku orang tua dan orang paling berharga bagi penulis yang memberikan dukungan, semangat, pengorbanan, serta kasih sayang dan mendoakan penulis menyelesaikan skripsi ini
2. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si. selaku Dekan FFS UHAMKA
3. Bapak Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si. selaku Wakil Dekan I Fakultas Farmasi Dan Sains UHAMKA
4. Ibu apt. Kori Yati, M.Farm. selaku Wakil Dekan II Fakultas Farmasi Dan Sains UHAMKA
5. Bapak apt. Kriana Efendi , M. Farm. selaku Wakil Dekan III dan Dosen Pembimbing Akademik Fakultas Farmasi Dan Sains UHAMKA
6. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag. selaku Wakil Dekan IV Fakultas Farmasi Dan Sains UHAMKA
7. Ibu apt. Rini Prastiwi, M.Si. selaku Ketua Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Dan Sains UHAMKA

8. Bapak Dr. Kusmardi, M.Sc. Selaku Pembimbing Skripsi I yang telah banyak memberikan bantuan dan pengarahan, motivasi, nasehat serta meluangkan waktu dan ilmunya dalam membimbing penulis
9. Ibu apt. Numlil Khaira Rusdi, M.Si. selaku Pembimbing Skripsi II yang telah banyak memberikan bantuan dan pengarahan, motivasi, nasehat serta meluangkan waktu dan ilmunya dalam membimbing penulis
10. Pimpinan dan seluruh staf kesekretariatan yang telah membantu segala administrasi yang berkaitan dengan skripsi ini, serta staf gudang Farmasi yang telah membantu dalam penelitian.
11. Teman penelitian yaitu, Weri Lia Yuliana yang telah berjuang bersama, dan saling membantu dalam penelitian dan penyelesaian skripsi ini.
12. Teman – teman FFS UHAMKA yang tidak bisa disebutkan satu persatu yang telah memberikan semangat, doa, dukungan, dan motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna, besar harapan penulis semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak yang membutuhkan.

Jakarta, 27 April 2021

Penulis

DAFTAR ISI

	Hlm.
HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
ABSTRAK.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Permasalahan Penelitian.....	3
C. Tujuan Penelitian.....	3
D. Manfaat Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
A. Landasan Teori.....	4
1. Tanaman Kedelai (<i>Glycine mx (L). Merr</i>)	4
2. Simplisia.....	5
3. Ekstrak.....	6
4. Ekstraksi.....	6
5. Uji Toksisitas Subkronis.....	6
6. Ginjal.....	7
7. Lunasin.....	9
B. Kerangka Berfikir.....	10
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	11
A. Tempat Dan Waktu Penelitian.....	11
1. Tempat Penelitian.....	11
2. Waktu Penelitian.....	11
B. Alat Dan Bahan Penelitian.....	11
1. Simplisia.....	11
2. Hewan Uji.....	11

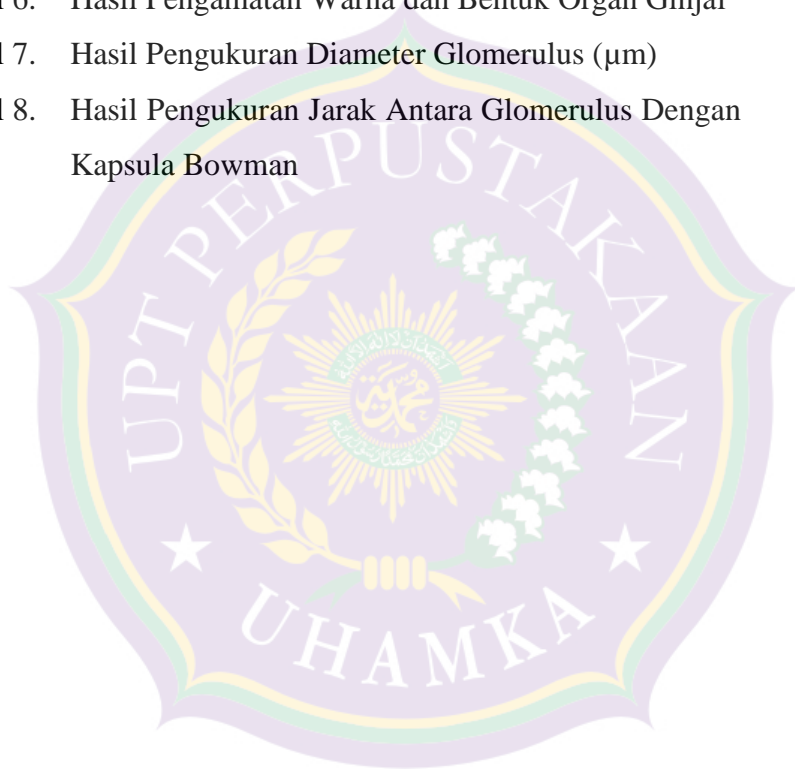
3.	Alat Penelitian.....	11
4.	Bahan Penelitian.....	12
C.	Prosedur Penelitian.....	12
1.	Pengumpulan Bahan.....	12
2.	Pembuatan Simplisia.....	12
3.	Pembuatan Ekstrak Tertarget Lunasin dari Biji Kedelai.....	12
4.	Skrining Fitokimia Dengan Pereaksi Warna.....	13
5.	Perhitungan Rendemen.....	14
6.	Pemeriksaan Mutu Ekstrak.....	14
7.	Pembuatan Sediaan Suspensi.....	15
8.	Penyiapan Hewan Coba.....	15
9.	Penentuan Uji Toksisitas Subkronis.....	15
10.	Pengambilan Serum Darah.....	16
11.	Penetapan Kadar Ureum dan Kreatinin.....	16
12.	Pembuatan Sediaan Histopatologi Ginjal.....	17
13.	Pengamatan Sediaan Histopatologi Ginjal.....	19
14.	Perhitungan Diameter dan Jarak Glomerulus.....	19
D.	Analisa Data.....	20
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....		21
A.	Hasil Sertifikasi Tanaman.....	21
B.	Hasil Ekstraksi Biji Kedelai.....	21
C.	Hasil Karakteristik Ekstrak Biji Kedelai.....	22
D.	Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Kedelai.....	23
E.	Hasil Pemeriksaan Kadar Lunasin dari ET-Lun.....	24
F.	Hasil Uji Toksisitas Subkronis ET-Lun Biji Kedelai Pada Tikus..	24
G.	Hasil Pemeriksaan Fungsi Ginjal.....	27
H.	Hasil Makroskopis Ginjal.....	30
I.	Hasil Pengamatan Histopatologi Ginjal.....	31
J.	Pemeriksaan Histologi Ginjal Tikus.....	34

BAB V SIMPULAN DAN SARAN.....	37
A. Simpulan.....	37
B. Saran	37
DAFTAR PUSTAKA.....	38
LAMPIRAN.....	41



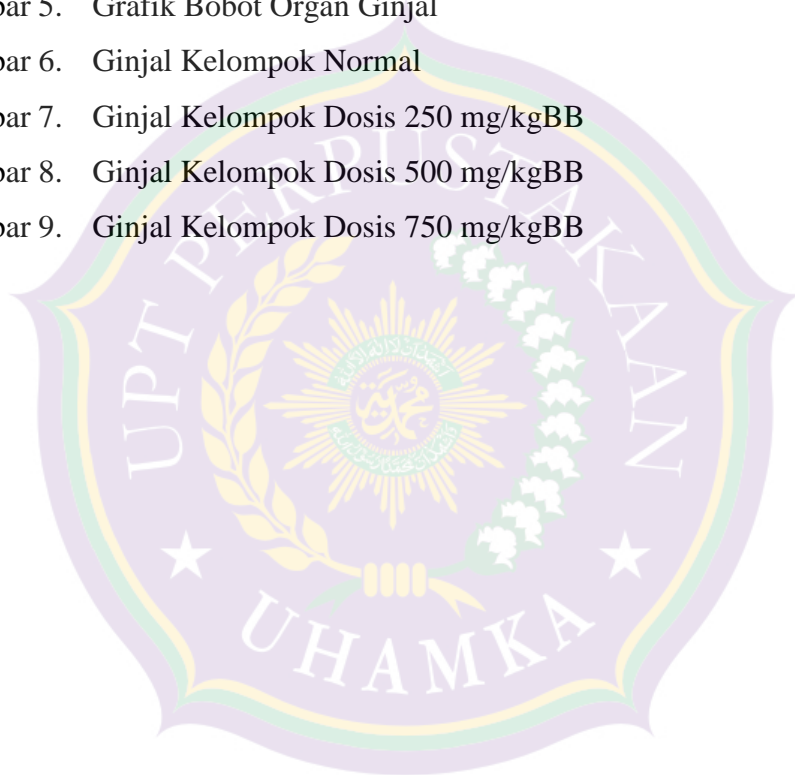
DAFTAR TABEL

	Hlm.
Tabel 1. Skrining Fitokimia dengan Preaksi Warna	13
Tabel 2. Hasil Ekstraksi Biji Kedelai	21
Tabel 3. Hasil Karakteristik Biji Kedelai	22
Tabel 4. Hasil Rendemen, Kadar Abu, Kadar Air Ekstrak Kedelai	22
Tabel 5. Hasil Uji Skrining Fitokimia Ekstrak Kedelai	23
Tabel 6. Hasil Pengamatan Warna dan Bentuk Organ Ginjal	30
Tabel 7. Hasil Pengukuran Diameter Glomerulus (μm)	34
Tabel 8. Hasil Pengukuran Jarak Antara Glomerulus Dengan Kapsula Bowman	36



DAFTAR GAMBAR

	Hlm.
Gambar 1. Kedelai (Dokumen Pribadi)	4
Gambar 2. Grafik Monitoring Berat Badan	25
Gambar 3. Grafik Hasil Pemeriksaan Kadar Ureum	28
Gambar 4. Grafik Hasil Pemeriksaan Kadar Kreatinin	29
Gambar 5. Grafik Bobot Organ Ginjal	30
Gambar 6. Ginjal Kelompok Normal	32
Gambar 7. Ginjal Kelompok Dosis 250 mg/kgBB	32
Gambar 8. Ginjal Kelompok Dosis 500 mg/kgBB	32
Gambar 9. Ginjal Kelompok Dosis 750 mg/kgBB	33



DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm.
Lampiran 1. Sertifikat Biji Kedelai	41
Lampiran 2. Sertifikat Hewan	42
Lampiran 3. Surat Kode Etik	43
Lampiran 4. Skema Kerja Penelitian	44
Lampiran 5. Skema Pembuatan ET-Lun dari Biji Kedelai	45
Lampiran 6. Skema Pembagian Kelompok	46
Lampiran 7. Skema Perlakuan Hewan	47
Lampiran 8. Skema Pemeriksaan Kadar Ureum	48
Lampiran 9. Skema Pemeriksaan Kadar Kreatinin	49
Lampiran 10. Hasil Perhitungan Rendemen ET-Lun Biji Kedelai	50
Lampiran 11. Hasil Penetapan Kadar Air, Kadar Abu ET-Lun Biji Kedelai	51
Lampiran 12. Hasil Skrining Fitokimia ET-Lun Biji Kedelai	52
Lampiran 13. Cara Kerja Skrining Fitokimia ET-Lun Biji Kedelai	53
Lampiran 14. Perhitungan Dosis ET-Lun Biji Kedelai	54
Lampiran 15. Hasil Monitoring Berat Badan Tikus	61
Lampiran 16. Hasil Statistika Kadar Ureum	65
Lampiran 17. Hasil Statistika Kadar Kreatinin	67
Lampiran 18. Hasil Bobot Organ Ginjal	69
Lampiran 19. Pengukuran Diameter Glomerulus	71
Lampiran 20. Hasil Diameter Glomerulus	73
Lampiran 21. Pengukuran Jarak Ruang Antara Glomerulus Dengan Kapsula Bowman	74
Lampiran 22. Hasil Perhitungan Pemekatan Kembali Kadar Air Ekstrak Kedelai	75
Lampiran 23. Dokumentasi Penelitian	76

BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Masyarakat Indonesia sudah sejak lama melakukan pemanfaatan tumbuhan sebagai bahan obat. Dengan keanekaragaman etnis yang ada, maka pemanfaatan sebagai obat juga semakin beraneka ragam (Zuhud 2011). Indonesia sendiri memiliki jenis - jenis tumbuhan berkhasiat obat yang saat ini belum diketahui secara pasti, sehingga diperlukan pendokumentasian secara menyeluruh terhadap penggunaan tumbuhan sebagai bahan baku pengobatan (Hidayat dan Hardiansyah 2012).

Tumbuhan obat merupakan tumbuhan yang dapat diambil manfaatnya sebagai obat herbal juga memiliki kandungan yang berkhasiat obat dan penggunaannya tidak berbahaya untuk tubuh kita. Sejalan dengan pendapat Farida (2012) bahwa tanaman obat memiliki keunggulan lebih dari obat biasa, karena memiliki kemampuan untuk memperbaiki aktivitas biomolekuler tubuh. Tanaman obat bukan hanya mengobati tetapi juga menyembuhkan. Tanaman obat memiliki kemampuan memperbaiki keseluruhan sistem, karena bekerja dalam lingkup sel molekuler. Salah satu tumbuhan yang digunakan sebagai obat tradisional adalah biji kedelai. Biji kedelai diketahui memiliki beberapa efek farmakologi diantaranya antihiperlipidemia, antihiperkolesterol, antioksidan, estrogenik, antidiabetes, antiobesitas, antihipertensi, antikanker, antimutagenik, hepatoprotektif, antiosteoporosis, antiviral, bifidogenik, antiinflamasi, imunomodulator, neuroprotektif, penyembuh luka, antimikrobal, goitrogenik dan antiaging.

Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Wijiasih 2017 mengatakan bahwa ekstrak biji dan bungkil kedelai didapatkan senyawa aktif lunasin sebesar ekstrak dan 0.823 mg/g ekstrak, Tujuan dari penelitian Wijiasih (2017) ini adalah untuk mengevaluasi kegiatan penghambatan ekstrak biji kedelai dan bungkil kedelai ekstrak pada COX-2 dan iNOS, sehingga dapat dilakukan pemeriksaan imunohistokimia untuk melihat sel-sel dengan ekspresi COX-2 dan iNOS. Hasilnya menunjukkan kedua ekstrak mengurangi ekspresi COX-2 dan ekspresi iNOS pada dosis 150 mg/20g BB dan 200 mg/20g BB secara signifikan.

Kemudian oleh Amalia 2017 sebelumnya melakukan penelitian ekstrak biji dan bungkil kedelai di kolon dengan ekstrak kedelai dapat meningkatkan apoptosis pada dosis 150 mg/kg BB. Ekstrak kedelai dapat menurunkan dysplasia pada dosis 200 mg/kg BB. Dan dapat disimpulkan dalam penelitian ini ekstrak biji dan bungkil kedelai ini dapat menurunkan dysplasia dan peningkatan apoptosis.

Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan uji toksisitas akut dengan dosis uji 500, 2000, 5000 mg/KgBB (BPOM RI 2014). Hasil menunjukkan nilai LD50 dengan dosis uji 5000 mg/KgBB yang diberikan sediaan ET-Lun tidak terjadi kematian, sehingga sediaan ET-Lun dapat dilanjutkan ke uji toksisitas subkronis.

Obat sebelum diedarkan atau digunakan tentu perlu dilakukan serangkaian uji untuk menilai keamanan, efektivitas serta mutu obat. Diantaranya melalui uji keamanan yaitu salah satunya uji toksisitas. Toksisitas adalah kemampuan suatu *xenobiotic* dalam menimbulkan kerusakan pada organisme baik saat digunakan atau saat berada dalam lingkungan (Priyanto 2015). Uji toksisitas terdiri dari 2 jenis yaitu toksisitas umum (akut, subakut/subkronis, kronis) dan uji toksisitas khusus (teratogenik, mutagenik dan karsinogenik). (Depkes RI 2000).

Uji toksisitas merupakan suatu uji yang dilakukan untuk mendeteksi efek toksik suatu zat pada sistem biologi dan untuk memperoleh data dosis-respon yang khas dari sediaan uji. Kemudian data yang diperoleh dapat digunakan untuk memberikan informasi mengenai derajat bahaya sediaan uji tersebut apabila terjadi kontak pada manusia, sehingga dapat ditentukan dosis penggunaannya demi keamanan manusia. Uji toksisitas subkronis oral adalah suatu pengujian untuk mendeteksi efek toksik yang muncul setelah pemberian sediaan uji dengan dosis berulang yang diberikan secara oral pada hewan uji selama sebagian umur hewan, tetapi tidak lebih dari 10% seluruh umur hewan (BPOM RI 2014).

Prinsip dari uji toksisitas subkronis oral adalah sediaan uji dalam beberapa tingkat dosis diberikan setiap hari pada beberapa kelompok hewan uji dengan satu dosis per kelompok selama 28 atau 90 hari, bila diperlukan ditambahkan kelompok satelit untuk melihat adanya efek tertunda atau efek yang bersifat reversibel. Selama waktu pemberian sediaan uji, hewan harus diamati setiap hari untuk menentukan adanya toksisitas. Hewan yang mati selama periode pemberian sediaan uji, bila

belum melewati periode rigor mortis (kaku) segera diotopsi, dan organ serta jaringan diamati secara makropatologi dan histopatologi (BPOM RI 2014).

Penelitian toksisitas subkronis ini dilakukan adalah untuk menentukan organ sasaran atau tempat kerjanya dan melihat perubahan atau kerusakan organ ginjal dengan melakukan pengamatan histopatologi juga kadar ureum dan kreatinin. Karena ginjal merupakan salah satu organ perkemihan (ginjal-ureter-kandung kemih uretra) (Purnomo 2003).

B. Permasalahan Penelitian

Apakah ET-LUN dari biji kedelai memiliki efek toksik subkronis pada organ ginjal tikus putih serta bagaimana perubahan atau kerusakan organ ginjal yang terjadi dengan pengamatan histopatologi.

C. Tujuan Penelitian

Untuk memperoleh informasi adanya efek toksik zat selama 90 hari dari penggunaan ekstrak tertarget lunasin dari biji kedelai.

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi mengenai efek toksisitas subkronis dari ET-LUN dari biji kedelai dan dapat bermanfaat sebagai penentuan dosis ET-LUN dari biji kedelai terhadap histopatologi ginjal dan kadar ureum kreatinin yang nanti apabila ingin dijadikan sebagai sediaan obat baik obat herbal terstandar maupun fitofarmaka yang bermanfaat bagi kesehatan.

DAFTAR PUSTAKA

- Amalia, Kusmardi, Elya B, Arsianti. 2017. *Inhibition Ofarsinogenesis By Seed And Soybean Meal Extract In Colon Of Mice: APOPTOSIS AND DYSPLASIA*. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. Jakarta.
- Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM). 2014. *Pedoman Uji Toksisitas Nonklinik Secara In vivo*. Jakarta : Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM). Hlm. 3-4.
- Badan Pengawasan Obat dan Makanan RI. 2014. *Pedoman Uji Toksisitas Nonklinik Secara IN VIVO*. Jakarta. Hlm. 35.
- Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM RI). 2014. *Persyaratan Mutu Obat Tradisional*. Jakarta : Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM).
- Cahyaningsih RA, Azizahwati, Kusuma D. *Efek Nefroprotektif Infus Daun Sukun (Artocarpus altilis (Park.) Fsb.) Pada Tikus Jantan Yang Diindukdi Karbon Tetraklorida*. Majalah Ilmu Kefarmasian. Volume 8. Number 2.
- Chairunnisa S, Wartini NI, Suhendra L. 2019. *Pengaruh Suhu dan Waktu Maserasi terhadap Karakteristik Ekstrak Daun Bidara (Ziziphus mauritiana L.) sebagai Sumber Saponin*. Jurnal Rekayasa dan Manajemen Agroindustri. Vol. 7, No 4, 551-560, Desember 2019.
- Corwin, Elizabeth J. 2009. *Buku Saku Patofisiologi*. Edisi 3. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hlm. 715-729.
- Departemen Kesehatan RI. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat Tradisional. Jakarta. Hlm. 15.
- Departemen Kesehatan RI. 2008. *Farmakope Herbal Indonesia Edisi I*. Departemen Kesehatan RI. Jakarta. Hlm 14, 15, 17, 31.
- Departemen Kesehatan RI. 2017. *Farmakope Herbal Indonesia Edisi II*. Departemen Kesehatan RI. Jakarta. Hlm. 5
- Farida, Y. (2012). *Tanaman Obat Nusantara*. Yogyakarta: Araska.
- Hanani E. 2016. *Analisis Fitokimia*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hlm 10, 11, 13, 69, 85, 114, 154, 235.

- Harahap NA. 2017. *Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol 70% Biji Petai (Parkia speciosa Hassk) dan Gambaran Histopatologi Hati dan Ginjal Pada Tikus Putih*. Skripsi. Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA.
- Hastawati Dwi L. 2018. *Uji Kadar BUN dan Kreatinin Serta Gambaran Histopatologi Organ Ginjal Sebagai Parameter Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Rimpang Temu Putih (Curcuma zedoaria)*. Skripsi. Universitas Setia Budi.
- Hidayat D, Hardiansyah G. 2012. *Studi Keanekaragaman Jenis Tumbuhan Obat di Kawasan IUPHHK PT. Sari Bumi Kusuma Camp Tontang Kabupaten Sintang*. *Vokasi*: 8(2): 61-68.
- Ibrahim, S. dan Marham, S., 2013, "*Teknik Laboratorium Kimia Organik*", Graha Ilmu, Yogyakarta.
- Jefriyanto ismal et.al 2012. *Penentuan Total Fenolik dan Uji Aktivitas Antioksidan Pada Biji dan Kulit Buah Pinang Yaki (Areca vestiaria Giseke)*. *Jurnal Ilmiah Sains* Vol. 12 No. 2, Oktober 2012.
- Loha J, Mulu A, Abay S, Ergete W, Geleta B. 2019. *Toksisitas Akut dan Subakut dari Ekstrak Metanol Syzygium guineense Daun pada Histologi Hati dan Ginjal dan Komposisi Biokimia Darah pada Tikus*. *Jurnal Pengobatan Pelengkap dan Alternatif Berbasis Bukti*. Hlm. 3.
- Kusmardi. 2019. *Lunasin Protein Pada Kedelai dan Hasil Riset Terkait Hambatan Pada Perjalanan Kanker Kolon*. UI Publishing. Jakarta. Hlm 8, 9, 11, 12, 18, 42.
- Malole MBM, Pramono CSU. 1989. *Penggunaan Hewan-Hewan Percobaan di Laboratorium*. Bogor: Pusat Antar Universitas Bioteknologi IPB.
- Nina Salamah. Et.al 2017. *Pengaruh metode penyarian terhadap kadar alkaloid total daun jembirit (Tabernaemontana sphaerocarpa. BL) dengan metode spektrofotometri visibel*. *Pharmaciana* Vol. 7, No. 1, Mei 2017, Hal. 113 – 122.
- Priyanto. 2015. *Toksikologi, Mekanisme, Terapi Antidotum, dan Penilaian Resiko*. Lenskofi. Jakarta. Hlm 1, 177, 182, 187.
- Purnomo, B. 2003. *Dasar-dasar urologi Edisi Kedua*, Jakarta: CV Sagung Seto.

- Rahayu Dessy T. 2017. *Uji Toksisitas Subkronis Ekstrak Daun Pletekan (Ruellia tuberosa L.) Terhadap Parameter BUN (Blood Ureum Nitrogen), Kreatinin Dan Histopatologi Ginjal Tikus Putih*. Skripsi. Universitas Setia Budi.
- Saifudin A, Rahayu V, Teruna HY. 2011. *Standarisasi Bahan Obat Alam*. Edisi Pertama. Graha Ilmu. Yogyakarta. Hlm 70.
- Salim M, Sulistyaningrum N, Isnawati A, Sitorus H, Yahya, Ni'mah T. 2016. *Karakterisasi Simplisia dan Ekstrak Kulit Buah Duku (Lansium domesticum Corr) dari Provinsi Sumatera Selatan dan Jambi*. Jurnal Kefarmasian Indonesia. Vol. 6, No 2, Agustus 2016.
- Soeparman. 2001. *Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid II. Balai Penerbit FKUI. Jakarta.
- Tandi J, Wulandari A, Asrifa. 2017. *Efek Ekstrak Etanol Daun Gendola Merah (Basella alba L.) terhadap Kadar Kreatinin, Ureum dan Deskripsi Histopatologis Tubulus Ginjal Tikus Putih Jantan (Rattus norvegicus) Diabetes yang Diinduksi Streptozotocin*. Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) 2017 ; 3(2) : 93 – 102.
- Wientarsih I, Maydastuti R, Prasetyo BF, Firnanda D. 2012. *Gambaran serum Ureum dan Kreatinin pada Tikus Putih Yang Diberi Fraksi Etil Asetat Daun Apukat*. Jurnal Veteriner. Vol. 13 No. 1 : 57-62.
- Wijiasih, Kusmardi, Elya B. 2017. *The Effect of Soybean and Soybean Meal Extract on COX-2 and iNOS Expression in Colon Preneoplasia of Mice Induced by Azoxymethane and Dextran Sodium Sulfate*. International Journal of ChemTech Research. University of Indonesia. Jakarta.
- Yusuf MC, Syafruddin, Roslizawary. 2018. *Pengaruh Ketamine-Xylazine Terhadap Onset dan Sedasi Kucing Lokal (Fellis catus) yang Diovariohisterektomi* : Program Studi Pendidikan Dokter Hewan, Universitas Syiah Kuala Medan. Vol 2, No 4 ; Hal 599-603.
- Zuhud EAM. 2011. *Potensi Hutan Tropika Indonesia sebagai penyangga bahan obat alam untuk kesehatan bangsa*. www.biologyeastborneo.com/wp-content/uploads/2011/08/Potensihutan-sumber-obat.pdf [6 Januari 2015].