

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 70% DAUN KETEPENG
CINA (*Senna alata* (L.) Roxb.) PADA UJI SUBKRONIK TERHADAP
FUNGSI METABOLIK & HISTOPATOLOGI LIMPA TIKUS PUTIH
GALUR *Sprague Dawley***

Skripsi

**Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Farmasi pada Program Studi Farmasi**

**Oleh:
Allinda
1704015092**



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

Skripsi dengan Judul

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 70% DAUN KETEPENG
CINA (*Senna alata* (L.) Roxb.) PADA UJI SUBKRONIK TERHADAP FUNGSI
METABOLIK & HISTOPATOLOGI LIMPA TIKUS PUTIH GALUR Sprague
Dawley**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Allinda, NIM 1704015092

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> <u>Wakil Dekan I</u> Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.		<u>1/6/21</u>
<u>Penguji I</u> Ema Dewanti, M.Si.		<u>12 Juni 2021</u>
<u>Penguji II</u> Dra. Hayati, M.Farm.		<u>16 Juni 2021</u>
<u>Pembimbing I</u> apt. Elly Wardani, M.Farm.		<u>29 Juni 2021</u>
<u>Pembimbing II</u> Drh. Indah Dwiatmi Dewijanti, M.Si.		<u>28 Juni 2021</u>
Mengetahui:		
<u>Ketua Program Studi</u> Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si.		<u>29 Juni 2021</u>

Dinyatakan lulus pada tanggal: **28 Mei 2021**

ABSTRAK

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 70% DAUN KETEPENG CINA (*Senna alata* (L.) Roxb.) PADA UJI SUBKRONIK TERHADAP FUNGSI METABOLIK & HISTOPATOLOGI LIMPA TIKUS PUTIH GALUR *Sprague Dawley*

Allinda
1704015092

Senna alata (L.) Roxb. merupakan tanaman dari keluarga *Fabaceae* memiliki kemampuan sebagai antivirus, kandungan bahan kimia yang sangat mungkin dikembangkan sebagai antivirus, seperti stigmasterol dan β -sitosterol, kaempferol dan turunannya, turunan antrakuinon seperti aloe-emodin dan chrysophanol, rhein, ellagitinnin, asam fenolat, adenin, dan xanthone. Tujuan penelitian ini untuk melihat adanya efek toksik pemberian jangka panjang ekstrak ketepeng cina pada fungsi metabolik dan organ limpa. Tikus putih galur *Sprague Dawley* terbagi menjadi 6 kelompok jantan dan betina, tiap kelompok terdiri dari 10 ekor tikus dengan kelompok dosis normal, dosis 1000 mg/kgBB, dosis 500 mg/kgBB, dosis 250 mg/kgBB, satelit dosis normal dan satelit dosis 1000 mg/kgBB. Pengamatan organ limpa dilakukan secara makropatologi dan histopatologi. Data kadar glukosa, kolesterol total dan trigliserida dianalisis menggunakan uji ANOVA menunjukkan bahwa kadar glukosa, kolesterol total dan trigliserida tidak terdapat perbedaan bermakna antar kelompok. Ketepeng cina tidak menunjukkan adanya efek toksik dan kerusakan pada organ limpa dengan hasil nilai skor 0,00 tiap kelompok

Kata Kunci: Subkronis, ketepeng cina, tikus putih, glukosa, kolesterol total, trigliserida, histopatologi, limpa.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillahirobbil'alamin, segala puja dan puji syukur atas khadirat illahi rabbi, yang telah memberi rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi, yang berjudul **“PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 70% DAUN KETEPENG CINA (*Senna alata* (L.) Roxb.) PADA UJI SUBKRONIK TERHADAP FUNGSI METABOLIK & HISTOPATOLOGI LIMPA TIKUS PUTIH GALUR *Sprague Dawley*”**

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan tugas akhir guna mendapatkan gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) pada prog studi Farmasi Fakultas Farmasi dan Sain Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.

Pada kesempatan kali ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak, Ibu, dan Kakak tercinta serta seluruh keluarga yang telah memanjatkan do'a, memberi kasih sayang, semangat, nasihat, dorongan moril, materil dan banyak membantu dalam segala hal agar dapat menyelesaikan tugas akhir 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 FFS UHAMKA
4. Ibu apt. Kori Yati, M. Farm. selaku Wakil Dekan II FFS UHAMKA
5. Bapak apt. Kriana Efendi, M.Farm. selaku Wakil Dekan III FFS UHAMKA
6. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag. selaku Wakil Dekan IV FFS UHAMKA
7. Ibu Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si. selaku Ketua Prog Studi Farmasi FFS UHAMKA
8. Ibu apt. Elly Wardani, M.Farm. selaku Pembimbing I dan Ibu Drh. Indah Dwiatmi Dewijanti, M.Si selaku Pembimbing II yang dengan sabar dan ikhlas meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan, arahan, serta memberi nasihat, motivasi, serta berbagai dukungan yang sangat membantu dan berarti selama proses pengerjaan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
9. Bapak Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang banyak sekali membantu selama masa studi.
10. Seluruh dosen yang telah memberikan ilmu dan masukan-masukan yang sangat berguna selama kuliah, serta staf karyawan FFS UHAMKA.
11. Terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu penulis selama penyusunan skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis sangat menyadari bahwa dalam melakukan penelitian serta penulisan skripsi ini masih banyak sekali kekurangan dan sangat jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran dari pembaca untuk menyempurnakan skripsi ini.

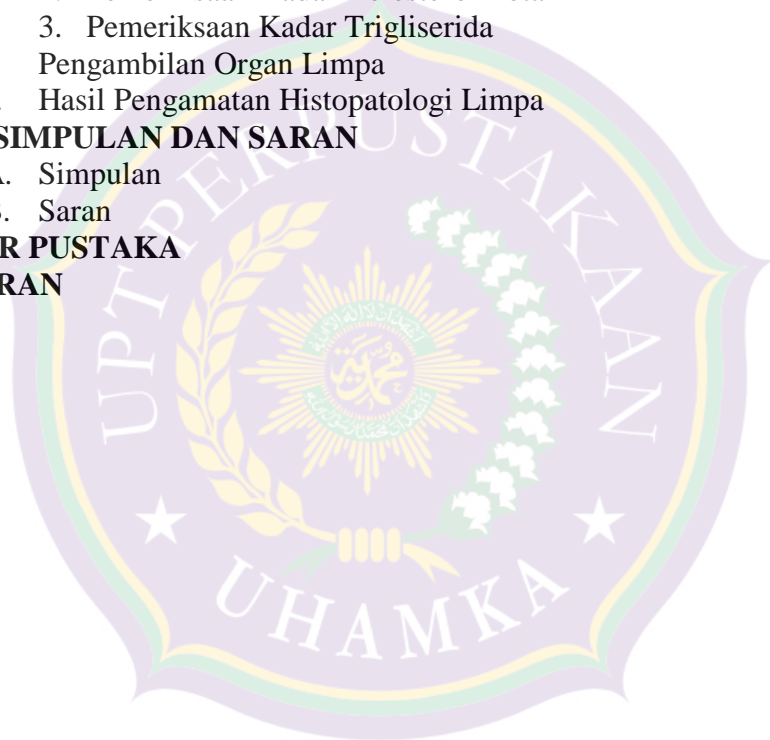
Indramayu, 28 Mei 2021

Allinda

DAFTAR ISI

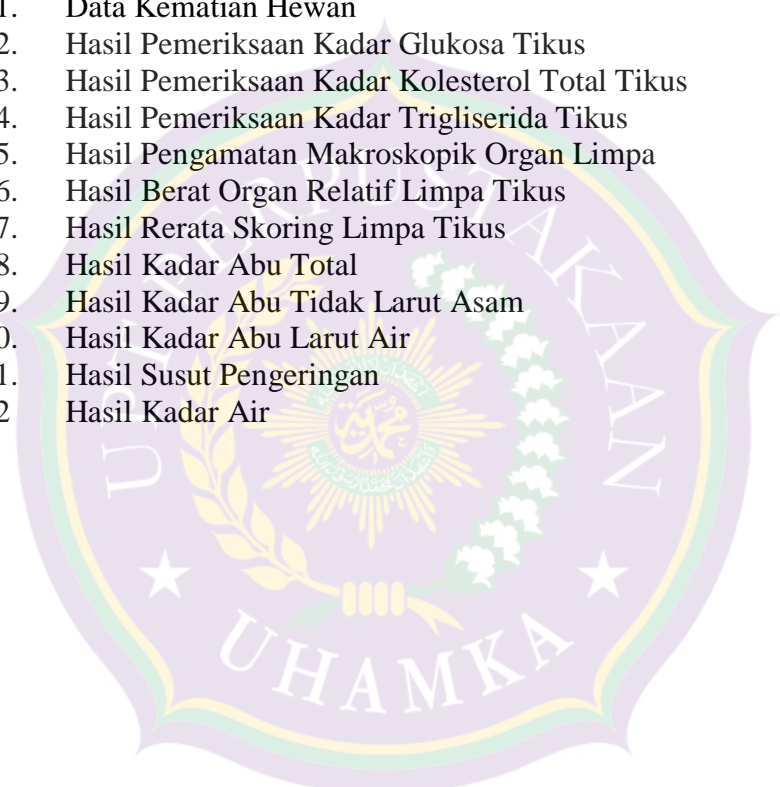
	Hlm.
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Landasan Teori	4
1. Deskripsi Tanaman	4
2. Tinjauan Umum Simplisia	5
3. Uji Toksisitas Subkronik	6
4. Hewan Uji	6
5. Gangguan Metabolisme Lipid	7
6. Gangguan Metabolisme Karbohidrat	8
7. Histopatologi Limpa	10
B. Kerangka Berfikir	12
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	14
A. Tempat dan Waktu Penelitian	14
1. Tempat Penelitian	14
2. Waktu Penelitian	14
B. Alat dan Bahan Penelitian	14
1. Alat Penelitian	14
2. Bahan Penelitian	14
C. Prosedur Penelitian	14
1. Pengumpulan Bahan	14
2. Deterinasi Tumbuhan, Identifikasi Hewan Uji dan Kaji Etik	15
3. Pembuatan Simplisia	15
4. Pembuatan Ekstrak Etanol 7% Daun Ketepeng Cina	15
5. Skrining Fitokimia dengan Pereaksi Warna	15
6. Standarisasi Mutu Ekstrak	16
7. Pengelompokan Hewan Uji	19
8. Perhitungan Dosis	20
9. Pembuatan Sediaan Uji	20
10. Perlakuan dan Pengamatan Hewan Uji	21
11. Pengukuran Biokimia	21
12. Pengambilan Organ Limpa	22
13. Pembuatan Sediaan Histopatologi	22

14. Pemeriksaan Histopatologi	24
15. Analisis Data	24
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	25
A. Determinasi Tanaman dan Kaji Etik	25
B. Pembuatan Simplisia	25
C. Pembuatan Ekstrak Etanol 70% Daun Ketepeng Cina	26
1. Ekstraksi	26
2. Perhitungan Rendemen	27
D. Skrining Fitokimia dengan Pereaksi Warna	28
E. Pemeriksaan Karakteristik Mutu Ekstrak	32
F. Perlakuan dan Pengamatan Hewan Uji	33
G. Pemilihan Organ Limpa	37
H. Hasil Pemeriksaan Biokimia	38
1. Pemeriksaan Kadar Glukosa	38
2. Pemeriksaan Kadar Kolesterol Total	41
3. Pemeriksaan Kadar Triglicerida	44
I. Pengambilan Organ Limpa	48
J. Hasil Pengamatan Histopatologi Limpa	51
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	54
A. Simpulan	54
B. Saran	54
DAFTAR PUSTAKA	60
LAMPIRAN	



DAFTAR TABEL

	Hlm.
Tabel 1. Susunan lipoprotein (Hatch & Lees)	7
Tabel 2. Gangguan Metabolisme	9
Tabel 3. Skrining Fitokimia dengan Pereaksi Warna	16
Tabel 4. Kelompok Hewan Uji	19
Tabel 5. Hasil Serbuk Daun Ketepeng Cina	26
Tabel 6. Hasil Rendemen Ekstrak	27
Tabel 7. Hasil Skrining Fitokimia dengan Pereaksi Warna	28
Tabel 8. Hasil Pemeriksaan Organoleptis Ekstrak	32
Tabel 9. Hasil Pemeriksaan Karakteristik Mutu Ekstrak	33
Tabel 10. Hasil Pengamatan Gejala Toksisitas	35
Tabel 11. Data Kematian Hewan	35
Tabel 12. Hasil Pemeriksaan Kadar Glukosa Tikus	39
Tabel 13. Hasil Pemeriksaan Kadar Kolesterol Total Tikus	42
Tabel 14. Hasil Pemeriksaan Kadar Trigliserida Tikus	45
Tabel 15. Hasil Pengamatan Makroskopik Organ Limpa	49
Tabel 16. Hasil Berat Organ Relatif Limpa Tikus	50
Tabel 17. Hasil Rerata Skoring Limpa Tikus	53
Tabel 18. Hasil Kadar Abu Total	69
Tabel 19. Hasil Kadar Abu Tidak Larut Asam	70
Tabel 20. Hasil Kadar Abu Larut Air	71
Tabel 21. Hasil Susut Pengeringan	72
Tabel 22. Hasil Kadar Air	72



DAFTAR GAMBAR

	Hlm.
Gambar 1. Daun ketepeng china (<i>Senna alata</i> (L.) Roxb.)	4
Gambar 2. Reaksi Flavonoid dengan Logam Mg dan HCl	29
Gambar 3. Reaksi Alkaloid dengan Mayer	30
Gambar 4. Reaksi Alkaloid dengan Bouchardat	30
Gambar 5. Reaksi Hidrolisis Bismuth	30
Gambar 6. Reaksi Alkaloid dengan Dragendorff	31
Gambar 7. Grafik Hasil Monitoring Berat Badan Tikus Jantan	36
Gambar 8. Grafik Hasil Monitoring Berat Badan Tikus Betina	36
Gambar 9. Grafik Hasil Rerata Glukosa Jantan (mg/dl)	39
Gambar 10. Grafik Hasil Rerata Kadar Glukosa Betina (mg/dl)	40
Gambar 11. Grafik Hasil Rerata Kadar Kolesterol Total Jantan (mg/dl)	42
Gambar 12. Grafik Hasil Rerata Kadar Kolesterol Total Betina (mg/dl)	43
Gambar 13. Grafik Hasil Rerata Kadar Trigliserida Jantan (mg/dl)	45
Gambar 14. Grafik Hasil Rerata Kadar Trigliserida Betina (mg/dl)	46
Gambar 15. Grafik Hasil Berat Organ Limpa Jantan	50
Gambar 16. Grafik Hasil Berat Organ Limpa Betina	51
Gambar 17. Hasil Histopatologi Limpa Tikus Jantan Dosis 250 mg/kg BB	52

DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm.
Lampiran 1. Hasil Determinasi Tanaman	60
Lampiran 2. Sertifikat Hewan	61
Lampiran 3. Hasil Kaji Etik	62
Lampiran 4. Protokol Pengukuran Kolesterol	63
Lampiran 5. Protokol Pengukuran Triglicerida	63
Lampiran 6. Protokol Pengukuran Glukosa	63
Lampiran 7. Skema Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Ketepeng Cina	64
Lampiran 8. Skema Perlakuan Terhadap Hewan Uji	65
Lampiran 9. Skema Pengambilan Darah dan Pengukuran Kadar Kolesterol Total	66
Lampiran 10. Skema Pengukuran Kadar Triglicerida	67
Lampiran 11. Skema Pengukuran Kadar Glukosa	68
Lampiran 12. Perhitungan Karakteristik Mutu Ekstrak	69
Lampiran 13. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak	74
Lampiran 14. Perhitungan Pembuatan Sediaan dan Volume Pemberian Sediaan Tikus Jantan	75
Lampiran 15. Perhitungan Pembuatan Sediaan dan Volume Pemberian Sediaan Tikus Betina	76
Lampiran 16. Pembuatan Larutan Anastesi	77
Lampiran 17. Data Monitoring Berat Badan Tikus Betina	78
Lampiran 18. Data Monitoring Berat Badan Tikus Jantan	81
Lampiran 19. Hasil Statistik Berat Badan Tikus	84
Lampiran 20. Data Berat Relatif Limpa	86
Lampiran 21. Hasil Statistik Berat Relatif Limpa	87
Lampiran 22. Data Glukosa, Kolesterol Total dan Triglicerida Tikus Jantan	90
Lampiran 23. Data Glukosa, Kolesterol Total dan Triglicerida Tikus Betina	92
Lampiran 24. Hasil Statistik Kadar Glukosa, Kolesterol Total & Triglicerida Tikus Betina	94
Lampiran 25. Hasil Statistik Kadar Glukosa, Kolesterol Total & Triglicerida Tikus Jantan	100
Lampiran 26. Hasil Skoring Jaringan Limpa	106
Lampiran 27. Gambaran Histopatologi Limpa Jantan	107
Lampiran 28. Gambaran Histopatologi Limpa Betina	108
Lampiran 29. Dokumentasi	109

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Indonesia memiliki banyak tanaman obat, sejak dahulu nenek moyang kita banyak menggunakannya sebagai obat tradisional untuk mengobati berbagai jenis penyakit (Octarya dan Saputra, 2015). Tanaman obat adalah tumbuhan yang memiliki kandungan zat aktif berkhasiat pada salah satu atau seluruh bagiannya dan digunakan untuk menyembuhkan penyakit (Dalimartha, 2000). Salah satu tanaman yang dapat digunakan sebagai obat yaitu ketepeng cina (*S. alata*).

Ketepeng cina (*S. alata*) secara tradisional banyak digunakan untuk mengobati kurap, penyakit kulit, diare, anti-cacing, parasit, skabies dan eksim. Daun dan getah kayunya digunakan sebagai obat sembelit, sedangkan infus daun ketepeng cina dapat digunakan untuk memurnikan darah (WHO, 1998). Tanaman ini juga merupakan salah satu pengobatan antidiabetik alami paling populer di India (Khan dan Yadava, 2010). Kandungan kimia yang terkandung dalam ketepeng cina diantaranya antrakuinon glikosida, polifenol, flavonoid, polisakarida, aloe-emodin, emodin, rein, crysopanol (Angelina *et al.*, 2017).

Menurut Angelina *et al* (2017) dalam penelitiannya keluarga *Fabaceae* dan *Caesalpiniaceae*, yaitu *S. alata* memiliki kemampuan sebagai antivirus. Ekstrak daun ketepeng cina (*S. alata*) mengandung bahan kimia yang sangat mungkin dikembangkan sebagai antivirus, berupa turunan fitosterol seperti stigmasterol dan β -sitosterol, kaempferol dan turunannya, turunan antrakuinon seperti aloe-emodin dan chrysophanol, rhein, ellagitinnin, asam fenolat, adenin, dan xanthone. Kelompok fitosterol diketahui mampu menghambat penyerapan kolesterol, pertumbuhan karsinogenik sel, angiogenesis, invasi dan metastasis dengan tambahan trypanocidal, larvasida nyamuk serta agen penetral untuk bisa ular, antioksidan kuat. Stigmasterol memiliki aktivitas antivirus yang terbukti melawan HSC-1 sementara β -Sitosterol telah digunakan sebagai obat herbal untuk kemampuan pencegahan kemo dan perlindungan saraf terhadap BPH serta kanker prostat melalui mekanisme stres oksidatifnya.

Menurut Roy *et al* (2016) pengujian akut dan sub-akut ekstrak etanol 70% daun *S. alata* selama periode studi toksisitas 15 hari, tikus tidak menunjukkan tanda-tanda gangguan perilaku atau perubahan warna kulit, tidak ada perubahan pada kelopak mata, tidur, asupan makan dan minum, dan tidak ada gejala toksisitas atau kematian yang dapat diamati. Hal ini menandakan tidak ada gangguan metabolisme karbohidrat, protein, atau lemak. Dengan demikian untuk mengetahui apakah ketepeng cina (*S. alata*) aman apabila digunakan dalam jangka waktu lama, maka perlu dilakukan uji lebih lanjut seperti uji toksisitas subkronis dan uji histologi pada organ limpa.

Uji toksisitas subkronis digunakan sebagai pengujian untuk mendeteksi efek toksik yang muncul setelah pemberian sediaan uji dengan dosis berulang secara oral pada hewan uji selama sebagian umur hewan, tetapi tidak lebih dari 10% seluruh umur hewan. Sediaan uji dalam beberapa tingkat dosis diberikan setiap hari pada beberapa kelompok hewan uji dengan satu dosis per kelompok selama 28 atau 90 hari (BPOM RI, 2014). Pengujian toksisitas pada hewan dapat digunakan untuk melihat adanya reaksi biokimia, fisiologik dan patologik yang mungkin akan muncul sebelum penggunaan pada manusia. Pemeriksaan biokimia salah satunya pemeriksaan glukosa, total kolesterol dan trigliserida.

Kolesterol adalah senyawa lemak yang kompleks dan dihasilkan oleh tubuh yang berfungsi sebagai pembentuk hormon seks, adrenal, dan dinding sel (Soeharto, 2001). Trigliserida dapat digunakan sebagai transpor dan penyimpanan lemak, trigliserida juga dapat digunakan sebagai sumber energi utama didalam tubuh salah satunya untuk menyediakan energi bagi proses metabolik (Wowor dkk., 2014). Diabetes mellitus merupakan gangguan metabolisme. Penderita ini berhubungan dengan suatu kekurangan insulin absolut atau relatif (Mutschler, 1999).

Limpa merupakan organ pertahanan sekunder yang berfungsi memproduksi sel-sel limfosit dan berperan penting dalam menahan agen yang berhasil mencapai sirkulasi darah guna menahan invansi organisme atau toksin sebelum menyebar lebih luas.

Pada penelitian ini kami melakukan pengujian toksisitas subkronis ekstrak etanol 70% daun ketepeng cina (*S. alata*) selama 90 hari untuk melihat adanya

efek toksik atau pengaruh terhadap fungsi metabolisme seperti kadar glukosa, total kolesterol, trigliserida dan histologi pada limpa tikus (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley* jantan dan betina.

B. Permasalahan Penelitian

Daun ketepeng cina memiliki potensi sebagai antivirus (Angelina *et al.*, 2017), dan sudah dilakukan uji toksisitas akut selama 15 hari dan memberikan hasil aman sampai dosis 3000 mg/kgBB tanpa ada gangguan metabolisme karbohidrat, protein, atau lemak dan tanpa ada kondisi letal pada hewan uji (Roy *et al.*, (2017). Dengan demikian apakah ketepeng cina (*S. alata*) aman apabila digunakan dalam jangka waktu 90 hari terhadap fungsi metabolisme dan organ limpa.

C. Tujuan Penelitian

Memperoleh informasi adanya efek toksik pemberian jangka panjang ekstrak etanol 70% daun ketepeng cina terhadap fungsi metabolisme meliputi glukosa, kolesterol total, trigliserida dan organ limpa.

D. Manfaat Penelitian

1. Bagi Institusi

Bagi Institusi, penelitian ini dapat berguna untuk menambah pengetahuan juga untuk menambah sumber pustaka tentang uji toksisitas subkronis ketepeng cina.

2. Bagi Mahasiswa

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai manfaat daun ketepeng cina (*S. alata*) dan pengetahuan kepada mahasiswa dan penulis mengenai data keamanan dari ekstrak etanol 70% daun ketepeng cina dalam pengujian toksisitas subkronis pada tikus.

DAFTAR PUSTAKA

- Andriyani D, Utami PI, Dhiani BA. 2010. Penetapan Kadar Tanin Daun Rambutan (*Nephelium Lappaceum*. L) Secara Spektrofotometri Ultraviolet Visible. Dalam : *Pharmacy*. Hlm. 1–11.
- Angelina M, Hanafi M, Suyatna FD, Mirawati ST, Ratnasari S, Dewi BE. 2017. Antiviral Effect of Sub Fraction Cassia Alata Leaves Extract to Dengue Virus Serotype-2 Strain New Guinea C in Human Cell Line Huh-7 It-1. Dalam : *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*.
- Anggarasari Y, Luqman EM, Poernomo B, Handijatno D, Pengaruh Pemaparan Karbofuran Terhadap Gambaran Diameter Pulpa Putih Limpa Mencit (Mus Musculus), Veteran Medika, 2014.
- Armando R. 2009. *Memproduksi 15 Minyak Asiri Berkualitas*. Penebar Swadaya. Jakarta.
- Aziza, R.Z. 2010. Gambaran Histomorfologi Hati, Usus Halus dan Limpa pada Tikus Hiperlipidemia yang Diberi Ekstrak Sambiloto [Skripsi]. Fakultas Kedokteran Hewan. Institut Pertanian Bogor.
- Baud GS, Sangi MS, Koleangan HSJ. 2014. Analisis Senyawa Metabolit Sekunder Dan Uji Toksisitas Ekstrak Etanol Batang Tanaman Patah Tulang (*Euphorbia Tirucalli* L.) Dengan Metode Brine Shrimp Lethality Test (Bslt) Analysis Of Secondary Metabolite Compounds And Toxicity Test Of Stem Plant Etha. Dalam : *Jurnal Ilmiah Sains*. Hlm. 1–8.
- Benson, G. J., J. C. Thurmon., W. J. Tranquilli., and C. W. Smith. 1985. Cardiopulmonary Effects of an Intravenous Infusion of Quiafenesin, Ketamine, and Xylazine In Dog. *Am. J. Vet. Res.* Vol. 46 (9) : 1896-1898.
- Berata IK, Winaya IBW. 2011. Adnyana Patologi Veteriner Umum Denpasar : Swasta . Nulus.
- BPOM RI. 2014. *Pedoman Uji Toksisitas Nonklinik Secara In Vivo*. Badan Pengawas Obat Dan Makanan. Hlm. 1689–99.
- Bresnahan, J. 2004. *Biological and Physiological Data on Laboratory Animal*. USA : Kansas State University.
- Dalimartha S. 2000. *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia: Menguak Kekayaan Tumbuhan Indonesia*. Unggaran : Trubus Agriwidya. Jakarta.
- Dalimartha S. 2011. *36 Resep Tumbuhan Obat Untuk Menurunkan Kolesterol*. Penebar Swadaya. Jakarta.
- Delwatta, S. L., Gunatilake, M., Baumans, V., Seneviratnae, M. D., Dissanayaka,

- M. L., B., Batagoda, S. S., Udagedara, A. H., & Walpola, P. B. 2018. Reference values for selected hematological, biochemical and physiological parameters of Spargue-Dawley rats at the Animal Models and Experimental Medicine. Hlm. 250-254.
- Departemen Kesehatan RI. 1979. *Farmakope Indonesia* Edisi III. Jakarta : Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. XI
- Departemen Kesehatan RI. 1985. *Cara Pembuatan Simplisia*. Jakarta : Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 7,10
- Departemen Kesehatan RI. 1986. *Sediaan Galenik*. Jakarta : Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 2,3,6
- Departemen Kesehatan RI. 1995. *Materia Medika Indonesia*. Edisi VI. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 336
- Departemen Kesehatan RI. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Jakarta : Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 10, 13, 17
- Departemen Kesehatan RI. 2008. *Farmakope Herbal Indonesia*. Jakarta : Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 169, 171, 174, 175
- Departemen Kesehatan RI. 2014. *Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 12 Tahun 2014 Tentang Persyaratan Mutu Obat Tradisional*. Jakarta : Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan.
- Ergina, Nuryanti S, Pursitasari ID. 2014. Uji Kualitatif Senyawa Metabolit Sekunder Pada Daun Palado (*Agave Angustifolia*) Yang Diekstraksi Dengan Pelarut Air Dan Etanol. Dalam : *Jurnal Akademika Kimia*. Hlm. 165–72.
- Fadilah MF, Berata IK, Kardena IM. 2015. Studi histopatologi Limpa Anjing Penderita Distemper Dikaitkan Dengan Sebaran Sel-Sel Radang Pada Otak Dan Paru. *Bul. Vet. Udayana*. 7(2): 194-201.
- Guyton AC, Hall EJ. 1996. *Buku ajar fisiologi kedokteran*. Jakarta : EGC. Hlm. 1103-1106.
- Hall, L. W and K. W. Clarke. 1983. *Veterinary Anaesthesia* 9th. Ed. Bailliere Tindall. London. 58, 60, 308.
- Hanani E. 2015. *Analisis Fitokimia*. Jakarta: EGC. Hlm. 10-11,69, 75, 83, 114, 123, 148-149, 150, 177, 191, 202, 235, 247
- Harborne, J. B. 1987. *Metode Fitokimia: Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*. Institut Teknologi Bandung. Bandung.
- Haschek WM, Voss KA, Beasley VR. 2002. *Mycotoxins*. In *Handbook of*

- Toxicologic Pathology. 2nd edn. Haschek WM, Rousseaux CG, Walling, MA (eds). Vol. 1. Academic Press. San Diego, PP. 645-699.
- Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH, Kapita Selekt Hematologi (ed. 4), Jakarta, Penerbit Buku Kedokteran EGC, 2012.
- Illing I, Safitri W, Erfiana. 2017. Uji Fitokimia Ekstrak Buah Dengan. Dalam : *Jurnal Dinamika*. Hlm. 66–84.
- Jones, L. M., N. H, Booth, and L. E. McDonald. 1997. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Oxford and IBH Pub. Co. New Delhi. Pp292365.
- Jones, TC. Ronald, DH. Norval, WK. 2007. *Veterinary Pathologi*. 6th Edition. SA: Blackwell Publishing Profesional.
- Jubb, KVF. Kennedy, PC. Palmer, N. 1993. *Pathology of Domestic Animals*. 4th Vol 2. London: Academic Press.
- Khan MH, Yadava PS. 2010. Antidiabetic Plants Used in Thoubal District of Manipur, Northeast India. Dalam : *Indian Journal of Traditional Knowledge*. Hlm. 510–514.
- Khan S. et al., , 2011. Role and clinical significance of lymphocyte mitochondrial dysfunction in type 2 Diabetes Mellitus. *Science*, 158(6), hal.344-359.
- Kodama S et al., , 2009. Association Between Serum Uric Acid and Development of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, pp: 1737-42.
- Malaka MH, Wahyuni W, Dharmadi HD, Hamid M. 2019. Pemanfaatan Tumbuhan Liar Ketepeng Cina (*Cassia Alata L.*) Sebagai Obat Sariawan Dan Bau Mulut. Dalam : *Jurnal Kesehatan Farmasi dan Sains*.
- Matheos C, Lintong P, Kairupan C. 2013. Gambaran Histologik Jaringan Limpa Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Yang Diinfeksi *Eschericia coli* dan Diberi Madu. Dalam : *J. e-Biomedik*
- Marjoni R. 2016. *Dasar-Dasar Fitokimia*. Jakarta: Trans Info Media. Hlm. 1-35.
- McMurry J, Fay RC. 2004. *Chemistry*. Pearson Education International. Belmont, CA.
- Miroslav V. 1971. *Detection and Identification of Organic Compound*. Planum Publishing Corporation and SNTC Publishers of Technical Literatur. New York.
- Mutschler E. 1999. *Dinamika Obat*. ITB. Bandung.
- Murray, et al., , 2009. Carbohydrates of Physiologic Significance di dalam: Harper's Illustrated Biochemistry. Edisi ke 28. USA: The Mc GrawHill Companies.

- Octarya Z, Saputra R. 2015. Pengaruh Jenis Pelarut Terhadap Jumlah Ekstrak Dan Daya Antifungi Daun Ketepeng Cina (*Cassia Alata* L.) Terhadap Jamur Trychophyton Sp. Dalam: *Photon : Jurnal Sain Dan Kesehatan*. Hlm. 15–21.
- Perkeni. 2019. *Pedoman Pengelolaan Dislipidemi Di Indonesia*. Pb. Perkeni. Hlm. 9.
- Powers, A.C., 2006. *Harrison's Endocrinology: Diabetes Mellitus*. New York: McGrawHill.
- Prasetyo, Inorih E. 2013. *Pengelolaan Budidaya Tanaman Obat-Obatan (Bahan Simplisia)*. Dalam: Badan Penerbitan Fakultas Pertanian UNIB. Bengkulu.
- Ramadhan AJ. 2010. *Mencermati Berbagai Gangguan Pada Darah Dan Pembuluh Darah*. Diva Press. Yogyakarta.
- Ressang, A. 1984. *Patologi Khusus Veteriner*. Edisi kedua. Direktorat Pembinaan dan Pengabdian Masyarakat. Dirjen Pendidikan Tinggi Debdikbud Jakarta. Bekerjasama dengan Balai Penelitian Hewan Wilayah IV, Denpasar
- Robinson T. 1995. *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi*. ITB Press. Bandung.
- Roy S, Ukil B, Lyndem LM. 2016. Acute and Sub-Acute Toxicity Studies on the Effect of Senna Alata in Swiss Albino Mice. Dalam: *Cogent Biology*.
- Sardjana, I. K. W dan D. Kusumawati. 2004. *Anestesi Veteriner Jilid I*. Gadjah Mada University Press. Bulaksumur, Yogyakarta 1-49.
- Sangi MS, Momuat LI, Kumaunang M. 2012. Uji Toksisitas dan Skrining Fitokimia Tepung Gabah Pelelah Aren (*Arenga Pinnata*). Dalam: *Jurnal Ilmiah Sains* Hlm. 127.
- Sektiari, B dan M. Y. Wiwik. 2001. Pengaruh Premedikasi Acepromazine Terhadap Tekanan Intraokuler pada Anjing yang di Anestesi Ketamin HCl. *Media Kedokteran Hewan*. 17 (3) : 120-122.
- Setiasih NLE, Suwiti NK, Suastika P, Piraksa IW, Susari NNW. 2011. Studi Histologi Limpa Sapi Bali. Dalam : *Bul. Vet. Udayana*. Hlm. 9-15
- Snyder CR, Kirkland JJ, Glajach JL. 1997. *Practical HPLC Method Development*. John Wiley and Sons, Lnc. New York.
- Soeharto I. 2001. *Kolesterol dan Lemak Jahat Kolesterol dan Lemak Baik dan Proses Terjadinya Serangan Jantung dan Stroke*. PT. Gedia Utama. Jakarta.
- Suckow MA. Weisbroth SH. Franklin CL. 2006. *The Laboratory Rat*. Elseveir. Amsterdam Bostom.
- Sudarmadji SB, Haryono S. 1997. *Prosedur Analisis Untuk Bahan Makanan Dan*

- Pertanian*. Liberty. Yogyakarta.
- Suttie. *Histopathology of the Spleen, Toxicologic Pathology*, Society of Toxicologists Pathology, 2006.
- Svehla G. 1990. *Analisis Anorganik Kualitatif Makro Dan Semimikro*. PT Kalman Media Pusaka. Jakarta.
- Triajayanti A, Oktarlina RZ. 2017. Peran Antioksidan Pada Buah Delima Dan Buah Merah (*Pandanus Conoideus*) Terhadap Splenomegali Pada Penderita Malaria. Dalam: *Medula*. Hlm. 94–100.
- Tizard, I. R. 2004. *Immunology An Introduction. Cytokins and The Immune System*. Seventh Edition. USA: Elsevier.
- Van Duin, C.F. 1954, *Buku Penuntun Ilmu Resep dalam Praktek dan Teori*, Soeroengan, Jakarta.
- Volk dan Wheeler. 1993. *Mikrobiologi Dasar Jasad V*. Jakarta : Erlangga.
- Walter H. Hsu. 1985. Effect of Yohimbine and Xylazine-Induced Central Nervous Sistem Depression in Dogs. *JAVMA*. 182 (7) : 698699.
- Warren, R. G. 1983. *Small Animal Anaesthesia*. Mosby Co. U.S.A.
- Winangsih, Prihastanti E, Parman S. 2013. Pengaruh Metode Pengeringan Terhadap Kualitas Simplisia. Dalam: *Buletin Anatomi Dan Fisiologi*. Hlm. 19–25.
- World Health Organization. 1998. *Medical Plants in the South Pacific*. USA : WHO
- Wowor FJ, Ticoalu SHR, Wongkar. 2014. Perbandingan Kadar Trigliserida Darah Pada Pria Perokok dan Bukan Perokok. Dalam : *Jurnal E-Biomedik*.