

**UJI TOKSISITAS SUBAKUT EKSTRAK ETANOL 96% DAUN BOROCO
MERAH (*Celosia argentea* L.) TERHADAP KADAR SGOT (*Serum Glutamic
Oxaloacetic Transaminase*) DAN SGPT (*Serum Glutamic Pyruvic
Transaminase*) DAN HISTOPATOLOGI HATI PADA TIKUS PUTIH**

Skripsi

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

**Oleh:
AYU DIAN LESTARI
1604015010**

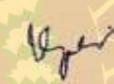
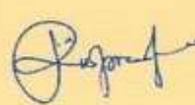


**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2021**

Skripsi dengan Judul

UJI TOKSISITAS SUBAKUT EKSTRAK ETANOL 96% DAUN BOROCO MERAH (*Celosia argentea* L.) TERHADAP KADAR SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*) DAN SGPT (*Serum Glutamic Pyruvic Transaminase*) DAN HISTOPATOLOGI HATI PADA TIKUS PUTIH

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh
Ayu Dian Lestari, NIM 1604015010

| | Tanda Tangan | Tanggal |
|---|--|--------------------------|
| Ketua <u>Wakil Dekan I</u> Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si. |  | <u>18/11/21</u> |
| <u>Penguji I</u> apt. Numlil Khaira Rusdi, M.Si. |  | <u>07 September 2021</u> |
| <u>Penguji II</u> Dra. Hayati, M.Farm. |  | <u>24 Agustus 2021</u> |
| <u>Pembimbing I</u> apt. Kriana Effendi, M.Farm. |  | <u>09 September 2021</u> |
| <u>Pembimbing II</u> Maharadingga, M.Si. |  | <u>08 September 2021</u> |
| Mengetahui: | | |
| Ketua Program Studi Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si. |  | <u>10 September 2021</u> |

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

ABSTRAK

UJI TOKSISITAS SUBAKUT EKSTRAK ETANOL 96% DAUN BOROCO MERAH (*Celosia argentea* L.) TERHADAP KADAR SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*) DAN SGPT (*Serum Glutamic Pyruvic Transaminase*) DAN HISTOPATOLOGI HATI PADA TIKUS PUTIH

Ayu Dian Lestari
1604015010

Daun boroco merah dapat digunakan sebagai sebagai antioksidan, antidiare, antipiretik, antidiabetes, dan sebagai tonik darah. Pada uji toksisitas akut dengan dosis 2400 mg/kgBB tidak menimbulkan kematian. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efek toksik yang tidak terdeteksi pada uji toksisitas akut. Tikus dibagi menjadi kelompok normal, kelompok ekstrak dosis 200 mg/kgBB, 600 mg/kgBB dan 1800 mg/kgBB. Ekstrak daun boroco merah diberikan secara oral selama 30 hari. Dari data yang didapat diuji secara statistik menggunakan *one way* (ANOVA). Hasil kadar *Serum Glutamic Oxaloacetate Transaminase* (SGOT) dan *Serum Glutamic Pyruvate Transaminase* (SGPT) menunjukkan bahwa kelompok normal dan 3 kelompok ekstrak dosis tidak terdapat perbedaan bermakna ($p > 0.05$). melalui pengamatan histopatologi hati ekstrak 96% daun boroco merah tidak menunjukkan adanya efek toksik dan kerusakan organ. Dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak etanol 96% daun boroco merah tidak menimbulkan efek toksik.

Kata Kunci: Daun Boroco Merah, Histopatologi Hati, SGOT, SGPT, Toksisitas Subakut

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah, puji syukur kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi, dengan judul **“UJI TOKSISITAS SUBAKUT EKSTRAK ETANOL 96% DAUN BOROCO MERAH (*Celosia argentea* L.) TERHADAP KADAR SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*) DAN SGPT(*Serum Glutamic Pyruvic Transaminase*) DAN HISTOPATOLOGI HATI PADA TIKUS PUTIH”**. Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana farmasi pada Program Studi Farmasi FFS UHAMKA, Jakarta.

Pada kesempatan yang baik ini penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Bapak apt. Dr. Hadi Sunaryo, M.Si., selaku Dekan FFS UHAMKA, Jakarta.
2. Bapak apt. Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., selaku Wakil Dekan I FFS UHAMKA, Jakarta.
3. Ibu Dra. Sri Nevi Gantini, M.Si., selaku Wakil Dekan II FFS UHAMKA, Jakarta.
4. Ibu apt. Ari Widayanti, M.Farm., selaku Wakil Dekan III FFS UHAMKA, Jakarta.
5. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag., selaku Wakil Dekan IV FFS UHAMKA, Jakarta.
6. Ibu apt. Dr. Rini Prastiwi, M.Si., selaku Ketua Jurusan FFS UHAMKA, Jakarta.
7. Bapak Apt. Kriana Efendi, M.Si., selaku pembimbing I dan Ibu Maharadinda, M.Si., selaku pembimbing II yang telah banyak membimbing dan membantu penulis baik motivasi, moril maupun materil sehingga segera terselesaikan skripsi ini dengan baik dan dengan kesabarannya yang tiada batas.
8. Ibu Dra. Hurip Budi Riyanti, M.Si., Apt. atas bimbingan dan nasihatnya selaku Pembimbing Akademik, dan para dosen yang telah memberikan ilmu dan masukan-masukan yang berguna selama penulis mengikuti perkuliahan di kampus FFS UHAMKA.
9. Kedua orang tua tercinta mama Hj.Sopiyah dan ayah H.Sofyan, Adik-adik penulis Bayu Dwi Indra Cahya dan Candra Wijaya Sofyan serta seluruh keluarga besar. Terimakasih untuk kasih sayang, nasehat, semangat, doa dan dukungan yang tiada henti kepada penulis.
10. Teman penelitian yaitu, Eka Muistikasari yang telah berjuang bersama, saling memberikan semangat dan membantu dalam penelitian dan penyelesaian skripsi.

11. Seluruh teman-teman UHAMKA yang tidak dapat disebutkan satu per satu, serta semua pihak luar yang turut membantu dalam penyelesaian skripsi.
12. Pimpinan dan seluruh staf kesekretariatan yang telah membantu segala administrasi yang berkaitan dengan skripsi ini, serta staf gudang Farmasi yang telah membantu dalam penelitian.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu pengetahuan dan kemampuan penulis. Untuk itu segala kritik dan saran dari pembaca sangat penulis harapkan. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak yang memerlukan, Aamiin.

Jakarta, 04 Agustus 2021



Penulis

DAFTAR ISI

| | Hlm. |
|--|-------------|
| HALAMAN JUDUL | i |
| LEMBAR PENGESAHAN | ii |
| ABSTRAK | iii |
| KATA PENGANTAR | iv |
| DAFTAR ISI | vi |
| DAFTAR TABEL | viii |
| DAFTAR GAMBAR | ix |
| DAFTAR LAMPIRAN | x |
| 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. Daun Boroco Merah (<i>Celosia argentea</i> L.) | 4 |
| 2. Simplisia | 5 |
| 3. Ekstrak | 5 |
| 4. Ekstraksi | 5 |
| 5. Uji Toksisitas Subakut | 5 |
| 6. Hati | 6 |
| 7. SGOT dan SGPT | 7 |
| B. Karangka Berfikir | 8 |
| BAB III METODOLOGI PENELITIAN | 10 |
| A. Tempat dan Waktu Penelitian | 10 |
| 1. Tempat Penelitian | 10 |
| 2. Waktu Penelitian | 10 |
| B. Bahan dan Alat Penelitian | 10 |
| 1. Simplisia | 10 |
| 2. Hewan Uji | 10 |
| 3. Alat Penelitian | 10 |
| 4. Bahan Penelitian | 10 |
| C. Prosedur Penelitian | 11 |
| 1. Pengumpulan Bahan | 11 |
| 2. Determinasi Tanaman | 11 |
| 3. Pembuatan Serbuk Simplisia | 11 |
| 4. Pembuatan Ekstrak Daun Boroco Merah | 11 |
| 5. Perhitungan Rendemen | 11 |
| 6. Pemeriksaan Mutu Ekstrak | 12 |
| 7. Skrining Fitokimia Dengan Reaksi Warna | 13 |

| | |
|---|-----------|
| 8. Pembuatan Sediaan | 13 |
| 9. Penyiapan Hewan Uji | 14 |
| 10. Penentuan Uji Toksisitas Subakut | 14 |
| 11. Pemeriksaan SGOT dan SGPT | 15 |
| 12. Pemeriksaan Histopatologi | 15 |
| 13. Pengamatan sediaan histopatologi | 17 |
| 14. Analisis data | 17 |
| BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN | 18 |
| A. Hasil Determinasi Tanaman | 18 |
| B. Hasil Ekstraksi Daun Boroco Merah | 18 |
| C. Hasil Pemeriksaan Mutu Ekstrak Daun Boroco Merah | 19 |
| D. Hasil Uji Toksisitas Subakut | 22 |
| E. Hasil Uji Kadar SGOT dan SGPT | 23 |
| F. Hasil Makroskopis Hati | 25 |
| G. Hasil Pengamatan Histopatologi | 26 |
| BAB V SIMPULAN DAN SARAN | 28 |
| A. Simpulan | 28 |
| B. Saran | 28 |
| DAFTAR PUSTAKA | 29 |
| LAMPIRAN | 32 |



DAFTAR TABEL

| | | Hlm. |
|---------|--|-------------|
| Tabel 1 | Skrining Fitokimia Dengan Preaksi Warna | 13 |
| Tabel 2 | Hasil Ekstraksi Daun Boroco Merah | 18 |
| Tabel 3 | Hasil Rendemen dan Penetapan Kadar | 20 |
| Tabel 4 | Hasil Penapisan Fitokimia Daun Boroco Merah | 21 |
| Tabel 5 | Hasil Rata-Rata Kadar SGOT dan SGPT | 24 |
| Tabel 6 | Hasil Pengamatan Warna dan Bentuk Organ Hati | 25 |
| Tabel 7 | Hasil Penimbangan Bobot Organ Hati | 25 |
| Tabel 8 | Hasil Pengukuran Diameter Vena Sentralis | 27 |



DAFTAR GAMBAR

| | | Hlm. |
|----------|---|-------------|
| Gambar 1 | Daun Boroco Merah | 4 |
| Gambar 2 | Grafik Monitoring Berat Badan | 23 |
| Gambar 3 | Gambaran Histopatologi Hati Tikus Perbesaran 200x | 26 |



DAFTAR LAMPIRAN

| | | Hlm. |
|-------------|--|------|
| Lampiran 1 | Hasil Determinasi Daun Boroco Merah | 32 |
| Lampiran 2 | Surat Kode Etik | 33 |
| Lampiran 3 | Surat Sertifikat Hewan | 34 |
| Lampiran 4 | Skema Kerja Penelitian | 35 |
| Lampiran 5 | Skema Pembuatan Ekstrak Daun Boroco Merah | 36 |
| Lampiran 6 | Skema Pengukuran Kadar SGOT dan SGPT | 37 |
| Lampiran 7 | Hasil Perhitungan Rendemen, Kadar Abu dan Susut Pengerinan | 38 |
| Lampiran 8 | Hasil Penapisan Fitokimia | 39 |
| Lampiran 9 | Perhitungan Pembuatan Sediaan dan Volume Pemberian Sediaan | 42 |
| Lampiran 10 | Hasil Monitoring Berat Badan | 43 |
| Lampiran 11 | Hasil Pemeriksaan Kadar SGPT | 45 |
| Lampiran 12 | Hasil Statistika Kadar SGPT | 46 |
| Lampiran 13 | Hasil Pemeriksaan Kadar SGOT | 48 |
| Lampiran 14 | Hasil Statistika Kadar SGOT | 49 |
| Lampiran 15 | Hasil Bobot Organ Hati | 51 |
| Lampiran 16 | Hasil Statistika Bobot Organ Hati | 52 |
| Lampiran 17 | Hasil Diameter Vena Sentralis | 54 |
| Lampiran 18 | Hasil Statistik Diameter Vena Sentralis | 55 |
| Lampiran 19 | Cara Pengukuran Diameter Vena Sentralis | 57 |
| Lampiran 20 | Alat dan Bahan Penelitian | 58 |

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Indonesia sebagai negara terkaya di dunia dalam kekayaan hayati, dengan luas yang hanya 1,3% dari luas total daratan dunia, Indonesia dianugerahi dengan kekayaan alam yang beraneka ragam. Salah satu bentuknya adalah tumbuh-tumbuhan yang dapat dimanfaatkan sebagai obat-obatan. Masyarakat secara turun temurun menggunakannya berupa ramuan untuk pengobatan. Meskipun obat tradisional sudah dimanfaatkan sejak lama namun tidak sepenuhnya aman, karena obat tradisional merupakan senyawa asing bagi tubuh, sehingga sangatlah penting mengetahui potensi ketoksikannya. Untuk mengetahui itu maka perlu dilakukan suatu uji untuk mendeteksi efek toksik suatu zat pada sistem biologi dan untuk memperoleh data dosis respon yang khas dari sediaan uji. Data yang diperoleh dapat digunakan untuk memberi informasi mengenai derajat bahaya sediaan uji tersebut bila terjadi pemaparan pada manusia, sehingga dapat ditentukan dosis penggunaannya demi keamanan manusia (BPOM 2014).

Salah satu tanaman yang banyak terdapat di Indonesia dan belum banyak dimanfaatkan sebagai obat herbal adalah boroco merah. Boroco merah merupakan tumbuhan herba tahunan yang termasuk ke dalam famili Amaranthaceae. Di Indonesia tanaman boroco merah tumbuh dan tersebar di berbagai daerah. Tanaman ini dapat tumbuh baik pada ketinggian 1-1.700 m dari permukaan laut. Boroco merah mengandung senyawa alkaloid, saponin, tanin, polifenol, flavonoid, dan asam amino yang berperan sebagai antioksidan, sifat utama antioksidan adalah melindungi sistem sel dan organ tubuh dari spesies oksigen reaktif (ROS) karena mampu menangkap radikal bebas yang dapat mengoksidasi asam nukleat, protein, lipid maupun DNA (Preety J 2015).

Tanaman boroco merah memiliki banyak manfaat. Daun dimakan sebagai sayuran dan dianggap ramuan yang sangat baik. Batang dan daun boroco merah dapat digunakan untuk penyembuhan luka yang terinfeksi. Akar boroco merah

dapat digunakan untuk kolik abdomen, gonore. Boroco merah terkadang digunakan sebagai gangguan menstruasi yang berlebihan. Seluruh tanaman boroco merah dapat digunakan untuk obat penawar racun ular. Boroco merah juga dapat digunakan sebagai pengobatan tradisional untuk luka, borok, dan erupsi kulit. (Malemo *et al*). Uji toksisitas terdiri atas 2 jenis yaitu toksisitas umum (akut, subakut/subkronis, kronis) dan uji toksisitas khusus (teratogenik, mutagenik, dan karsinogenik) (Depkes RI 2000).

Hati menjadi organ yang sangat berpotensi mengalami peradang atau kerusakan akibat senyawa toksik. Peradangan atau kerusakan sel hati pada umumnya ditunjukkan dengan peningkatan enzim transaminase seperti *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT) dan *Serum Glutamic Oxaloasetic Transaminase* (SGOT). Enzim penyebab detoksifikasi pada hati menyebabkan enzim tersebut dapat digunakan sebagai parameter kerusakan hati. Kerusakan membrane sel menyebabkan enzim *Glutamat Oksaloasetat Transaminase* (GOT) keluar dari sitoplasma sel yang rusak, dan jumlahnya meningkat dalam darah, sehingga dapat dijadikan indikator kerusakan hati (Ronald 2002). Uji toksisitas subakut pada ekstrak daun boroco merah dilakukan untuk mengetahui adanya gejala ketoksikan ekstrak etanol 96% daun boroco merah (*Celosia argentea* L.) Yang tidak terdeteksi pada uji toksisitas akut serta pengaruhnya terhadap kadar *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT) dan *Serum Glutamic Oxaloasetic Transaminase* (SGOT) dan hispatologi organ hati pada tikus putih galur *Sprague-Dawley*. Uji toksisitas subakut adalah uji yang menentukan target sasaran (organ yang rentan) dilakukan selama 4 minggu – 3 bulan (Priyanto 2015).

Beberapa penelitian mengenai daun boroco merah (*Celosia argentea* L) sudah dilakukan. Penelitian yang dilakukan oleh Urmila GH (2014) menyatakan bahwa ekstrak daun boroco merah (*Celosia argentea* L.) pada dosis 200 mg/kgBB dan 400mg/kgBB efektif sebagai agen anti hiperlipidemik pada tikus yang diberi diet kolesterol tinggi. Penelitian Pretty J dan Saranya V.T.K (2015), menyatakan bahwa ekstrak daun boroco merah (*Celosia argentea* L.) dengan dosis 100 mg memiliki aktivitas antioksidan serta digunakan sebagai perlindungan terhadap kerusakan oksidatif pada sel tubuh.

Penelitian yang lainnya dilakukan oleh Rukhsana A (2015) menyatakan bahwa ekstrak daun boroco merah (*Celosia argentea* L.) Pada dosis 50 mg/kgBB dan 100 mg/kgBB berpotensi sebagai agen immunomodulator dan dapat diberikan sebagai alternatif untuk terapi yang membutuhkan immunomodulator.

Berdasarkan uraian di atas, pada penelitian ini dilakukan uji toksisitas subakut dari ekstrak etanol 96% daun boroco merah (*Celosia argentea* L.) dengan jangka waktu 30 hari dan pemberian secara berulang-ulang yaitu pemberian ekstrak setiap hari dengan dosis yang sama untuk melihat adanya gejala efek toksik yang terjadi serta pengaruhnya terhadap kadar *Serum Glutamic Oxaloacetat Transaminase* (SGPT), kadar *Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase* (SGOT), dan histopatologi hati.

B. Permasalahan Penelitian

Apakah pemberian ekstrak etanol 96% daun boroco merah (*Celosia argentea* L.) dapat menunjukkan gejala ketoksikan serta mempengaruhi kadar SGPT-SGOT dan histopatologi hati dalam jangka waktu yang lebih lama dan pemberian secara berulang pada tikus putih galur *Sprague-Dawley*.

C. Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui adanya gejala ketoksikan ekstrak etanol 96% daun boroco merah (*Celosia argentea* L.) yang tidak terdeteksi pada uji toksisitas akut serta pengaruhnya terhadap kadar SGPT-SGOT dan histopatologi organ hati pada tikus putih galur *Sprague-Dawley*.

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi dan pengetahuan kepada masyarakat tentang keamanan dari penggunaan ekstrak etanol 96% daun boroco merah (*Celosia argentea* L.)

DAFTAR PUSTAKA

- Badan Pengawasan Obat dan Makanan RI. 2005. *Penyiapan simplisia Untuk Sediaan Herbal*. Indonesia. Jakarta. Hlm : 1, 8-16
- Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM). 2014. *Pedoman Uji Toksisitas Nonklinik Secara In Vivo*. Jakarta : Badan Pengawaa Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM).
- Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM RI). 2014. *Persyaratan Mutu Obat Tradisional*. Jakarta : Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM).
- Bangun, Abednego. 2012. *Ensiklopedia Tanaman Obat Indonesia*. Indonesia Publishing House. 2012
- Corwin, Elizabeth J. 2009. *Buku Saku Patofisiologi*. Edisi 3. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hlm 646 – 673, 715-729
- Departemen Kesehatan RI. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat Tradisional. Jakarta. Hlm 14, 15, 17, 31.
- Departemen kesehatan RI. 2008. *Farmakope Herbal Indonesia (Edisi 1)*. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia
- Department of Medical Biochemistry. 2014. *Transminase Enzym Activities*. Semmelweis University. Hungaria. Hal : 39 - 45
- 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 Hispatologi Hati dan Ginjal Pada Tikus Putih*. Skripsi. Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka. Jakarta
- Hariana, Arief. 2013. *Tumbuhan Obat dan Khasiatnya*. Jakarta. Hal 62
- Helni Jafar, Yunlis Silintowe Kenta, Nurhaeni. 2019. *Uji Anti Hiperkolesterolemia Ekstrak Etanol Daun Boroco Merah Terhadap Tikus Putih Jantan Hiperkolestrolemia- Diabetes*. Jurnal Farmasi Vol.16
- Kemenkes RI. 2011. *Pedoman Interpretasi Data Klinik*. Jakarta. Hlm 58-59
- Listianingtias AT. 2018. *Uji Toksisitas Subkronis Fraksi Etanol 70% Akar Seledri*

- (*Apium graveolens* L.) Terhadap Parameter SGOT, SGPT dan Histopatologi Hati Tikus Putih. Skripsi. Universitas Muhammadiyah Prof. DR. Hamka.
- Loeb, W. F. and F. W. Quimby. 1989. *The Clinical Chemistry of Laboratory Animals*. Pergamon Press Inc. London
- Malomo, Chioma L, Kanu, Olatunde Owoeye, Innocent O, Imosemi, and Adefolarin. 2017. *Usefulness Of Celosia argentea Linn. European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*. Hal 72-79
- Marjoni Riza. 2016.. *Dasar-Dasar Fitokimia Untuk Diploma III Farmasi*. Trans Info Media. Jakarta. Hlm 11, 12, 13, 18, 39-47, 88, 93, 94, 102
- Mitruka, B.M. dan Rawnsley, H.M. 1981. *Clinical Biochemical and Hematological Reference values in Normal Experimental Animal and Normal Humans* 2nd Ed. Year Book Medical Publisher Inc., Chicago. Hal : 81-83.
- Pretty J, dan Saranya V.T.K. 2015. *Phytochemical analysis on Leaf Extract of Celosia Argentea Land its Efficacy of Antioxidant and Anti Bacterial Activity*. International Journal of Pharm Teach Research. Vol.8, No.4
- Price Sylvia A. Wilson, Lorraine M. 2006. *Patofisiologi : Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. Edisi 6. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hlm 475, 479
- Priyanto. 2015. *Toksikologi, Mekanisme, Terapi Antidotum, dan Penilaian Resiko*. Jakarta. Hlm 69.
- Ronald A, Sacher, dan Richard A. McPherson. 2002. *Tinjauan Klinis Hasil. Pemeriksaan Laboratorium*, e/11. Jakarta : EGC.
- Sudoyo, Aru W. 2009. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid 2*. Edisi V. Jakarta: Interna Publishing.
- Tandi J, Amelia, J., Ayu, G., & Irwan. 2017. *Effect Extract Of Kenikir (Cosmos caudantus kunth). Leaves in Blood Glucose, Cholesterol And Towrd Histopathology Pancreas Descriptiom In male White Rats (Rattus norvegicus). The Second International Seminar And Expo On Jamu*. Hal 43-45

Wijiasih, Kusmardi, Elya B. 2017. *The Effect Of Soybean and Soybean Meal Extract on COX-2 and Inos Expression in Colon Preneoplasia of Mice Insuced by Azoxymethane and Dextran Sodium Sulfate*. International Journal of Chem Tech Research. Universitas Indonesia. Jakarta.

