

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 70% DAUN KETEPENG
CINA (*Senna alata* (L.) Roxb.) PADA UJI SUBKRONIK TERHADAP
BIOKIMIA DAN HISTOPATOLOGI GINJAL PADA TIKUS PUTIH
*Galur Sprague Dawley***

Skripsi

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



**Disusun Oleh:
Rizka Annisa
1704015187**



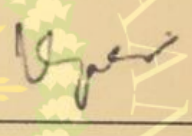


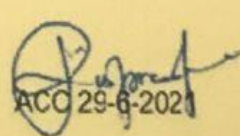


**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2021**

Skripsi dengan Judul

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 70% DAUN KETEPENG
CINA (*Senna alata* (L.) Roxb.) PADA UJI SUBKRONIK TERHADAP
BIOKIMIA DAN HISTOPATOLOGI GINJAL PADA TIKUS PUTIH
Galur Spargue Dawley**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh
Rizka Annisa, NIM 1704015187

	Tanda Tangan	Tanggal
Ketua <u>Wakil Dekan I</u> Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.		<u>5/6 21</u>
<u>Penguji I</u> apt. Kriana Efendi, M.Farm.		<u>21-06-21</u>
<u>Penguji II</u> Dra. Hayati, M.Farm.		<u>22-06-21</u>
<u>Pembimbing I</u> apt. Elly Wardani, M.Farm.		<u>28-06-21</u>
<u>Pembimbing II</u> Dr. apt. Marissa Angelina, M.Farm.		<u>24-06-21</u>
Mengetahui:		
Ketua Program Studi Dr. apt Rini Prastiwi, M.Si.	 ACC 29-6-2021	<u>29-06-21</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 BIODINAMIS DAN HISTOPATOLOGI GINJAL PADA TIKUS PUTIH Galur *Sprague Dawley*

Rizka Annisa
1704015187

Senna alata (L.) Roxb. atau dikenal dengan ketepeng cina merupakan tanaman yang terbukti berkhasiat sebagai antivirus, antibakteri dan antipiretik. Ketepeng cina memiliki nilai LD50 > ± 3000 mg/kgBB tidak memberikan efek toksik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui suatu keamanan ekstrak etanol 70% daun ketepeng cina (*Senna alata* (L.) Roxb). Dengan menentukan suatu efek pemberian ekstrak jangka panjang (toksisitas subkronis) selama 90 hari terhadap ginjal tikus. Pengujian ini menggunakan hewan uji tikus putih jantan dan betina galur *Sprague Dawley* dengan parameter keamanan yang diamati yaitu terkait fungsi ginjal Bun, Kreatinin serta Histopatologi organ ginjal. Tikus dibagi dalam 6 kelompok perlakuan masing-masing terdiri dari 10 tikus dengan kelompok kontrol normal, kelompok dosis 250 mg/kgBB, kelompok dosis 500 mg/kgBB, kelompok dosis 1000 mg/kgBB, kelompok satelit normal dan kelompok satelit dosis 1000 mg/kgBB. Analisa data untuk melihat perbedaan antar kelompok menggunakan uji *one way* ANOVA dan dilanjutkan dengan uji Bonferroni. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna terhadap nilai biokimia dan histopatologi terhadap fungsi ginjal

Kata Kunci: Toksisitas subkronis, Daun ketepeng cina , Kreatinin, BUN, Histopatologi

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 **“PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 70% DAUN KETEPENG CINA (*Senna alata* (L.) Roxb.) TERHADAP BIOKIMIA DAN HISTOPATOLOGI GINJAL PADA TIKUS PUTIH Galur *Sprague Dawley*”**

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana farmasi di Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.

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

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si. selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.
2. Bapak Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si. selaku Wakil Dekan I Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.
3. Ibu apt. Kori Yati, M.Farm. selaku selaku Wakil Dekan II Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.
4. Bapak apt. Kriana Efendi, M.Farm. selaku selaku Wakil Dekan III Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.
5. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag. selaku selaku Wakil Dekan IV Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.
6. Ibu Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si. Selaku ketua program studi Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.
7. Ibu apt. Elly Wardani M.Farm. selaku Pembimbing I Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA yang telah memberikan bimbingan, petunjuk, perhatian, pengarahan, kritik, saran, dan motivasi dan nasehat kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
8. Ibu Dr. apt. Marissa Angelina, M.Farm. selaku Pembimbing II Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia yang telah memberikan bimbingan, arahan, motivasi, saran dan nasehat kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi dengan baik.
9. Bapak apt. Fahjar Prisiska, M.farm. selaku Pembimbing Akademik Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA dan dosen yang telah memberikan arahan, ilmu, dan masukan yang berguna selama penulisan skripsi
10. Ibu Drh. Dewi dwijanty selaku Pembimbing III Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia yang telah memberikan bimbingan, arahan, motivasi, saran dan nasehat kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi dengan baik
11. Ayahanda Darkon Antoni dan Ibunda Andriana sebagai orang tua yang telah memberikan cinta dan kasih sayang, perhatian, motivasi dukungan baik moril maupun material, serta doa yang tulus agar dapat menyelesaikan skripsi tepat waktu.
12. Kepada Kakak Seniorku Onisa Triwal Wafa L yang telah membimbing, memberikan pelajaran berharga, memberikan semangat dalam membantu selama penelitian dan penyelesaian skripsi ini.

13. Kepada support systemku Ridho Ilhami yang telah membantu dalam hal apapun, menyemangati, dan mensupport sampai akhir penyelesaian skripsi ini.
14. Teman penelitianku Allinda, Rini Lelasari, Eka Hariyanti Putri yang telah berjuang bersama, memberikan semangat dan saling membantu dalam penelitian.
15. Sahabatku Melissa, Fatma, Ririn, Titis, Sunia, Sindi, Icha, Nadia, Luky, Mita dan Kelvin sahabat seperjuangan yang tidak pernah lelah untuk memberikan dukungan moril, motivasi, dan terima kasih untuk segala moment yang indah bersama kalian, susah, senang sedih yang kita lewati bersama serta motivasi yang kalian berikan kepada penulis.
16. Guru-guru saya yang telah mengajarkan saya mulai dari Sekolah Dasar hingga Sekolah Menengah Atas.
17. Seluruh Staf Laboratorium Terpadu FFS UHAMKA.
18. Teman seperjuangan mahasiswa-mahasiswi Program Studi Farmasi.
19. Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI) yang telah mendanai penelitian ini dan membantu kelancaran penelitian ini.
20. Serta semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah banyak membantu dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penelitian ini masih banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis. Untuk itu saran dan kritik dari pembaca sangat penulis harapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat berguna bagi semua yang memerlukan, Aamiin.

Jakarta, 28 April 2021

Penulis

DAFTAR ISI

	Hlm.
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN 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	2
C. Tujuan Penelitian	2
D. Manfaat Penelitian	2
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Landasan Teori	4
1. Deskripsi Tanaman Ketepeng Cina	5
2. Simplisia	5
3. Ekstrak & Ekstraksi	6
4. Maserasi	6
5. Ginjal	6
6. Hewan Uji	9
7. Uji Toksisitas	10
B. Kerangka Berfikir	12
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	13
A. Tempat dan Waktu Penelitian	13
1. Tempat Penelitian	13
2. Waktu Penelitian	13
B. Alat dan Bahan Penelitian	13
1. Alat Penelitian	13
2. Bahan Penelitian	13
C. Prosedur Penelitian	13
1. Determinasi dan Kaji Etik	13
2. Pengumpulan Bahan	14
3. Pembuatan Serbuk Simplisia	14
4. Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Ketepeng Cina	14
5. Penapisan Fitokimia dengan Uji Warna	14
6. Standarisasi Ekstrak	16
7. Perlakuan Hewan Uji	18
8. Penetapan Dosis Sediaan Uji	19
9. Pengamatan Hewan Uji	20
10. Parameter Yang Diteliti	20
11. Pengambilan Sampel Darah	20
12. Pemeriksaan Kreatinin dan BUN	21
13. Penganbilan Organ Ginjal	21
14. Pembuatan Sediaan Histopatologi	21

15. Pemeriksaan Histopatologi	23
D. Analisis Data	23
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
D. Penapisan Fitokimia	27
E. Karakteristik Ekstrak Daun Ketepeng Cina	30
F. Perlakuan dan Pengamatan Uji Toksisitas Subkronis pada Hewan Uji	31
G. Hasil Monitoring Berat Badan	33
H. Data Kematian Hewan Uji	35
I. Pemilihan Organ Ginjal	35
1. Pemeriksaan Kreatinin	36
2. Hasil Pemeriksaan BUN (Blood Urea Nitrogen)	38
3. Pengambilan Organ Ginjal	41
4. Hasil Berat Organ	42
5. Histopatologi Organ Ginjal	45
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	51
A. Simpulan	51
B. Saran	51
DAFTAR PUSTAKA	52
LAMPIRAN	56



DAFTAR TABEL

	Hlm.
Tabel 1. Hasil Serbuk Daun Ketepeng Cina	26
Tabel 2. Hasil Rendemen Ekstrak Etanol 70% Daun Ketepeng Cina	27
Tabel 3. Hasil Penapisan Fitokimia Ekstrak Etanol 70% Daun Ketepeng Cina	27
Tabel 4. Karakteristik Organoleptis Daun Ketepeng Cina	30
Tabel 5. Hasil Parameter Spesifik Ekstrak etanol 70% Daun Ketepeng Cina	31
Tabel 6. Hasil Pengamatan Gejala Toksik Tikus Jantan dan Betina	33
Tabel 7. Hasil Data Kematian Hewan Uji	35
Tabel 8. Hasil Pemeriksaan Kadar Kreatinin Tikus Jantan (mg/dL)	36
Tabel 9. Hasil Pemeriksaan Kadar Kreatinin Tikus Betina (mg/dL)	37
Tabel 10. Hasil Pemeriksaan Kadar BUN Tikus Jantan (mg/dL)	38
Tabel 11. Hasil Pemeriksaan Kadar BUN Tikus Betina (mg/dL)	39
Tabel 12. Hasil Makroskopis Ginjal Tikus Jantan	42
Tabel 13. Hasil Makroskopis Ginjal Tikus Betina	42
Tabel 14. Hasil Berat Organ Relatif Ginjal Tikus Jantan	43
Tabel 15. Hasil Berat Organ Relatif Ginjal Tikus Betina	44
Tabel 16. Hasil Histopatologi Ginjal Tikus Jantan	46
Tabel 17. Hasil Histopatologi Ginjal Tikus Betina	47



DAFTAR GAMBAR

	Hlm.
Gambar 1. Daun Ketepeng Cina	4
Gambar 2. Struktur Umum Histopatologis Ginjal	7
Gambar 3. Grafik Hasil Monitoring Berat Badan Tikus Jantan	33
Gambar 4. Grafik Hasil Monitoring Berat Badan Tikus Betina	34
Gambar 5. Grafik Hasil Kreatinin Tikus Jantan	37
Gambar 6. Grafik Hasil Kreatinin Tikus Betina	37
Gambar 7. Grafik Hasil BUN Tikus Jantan	39
Gambar 8. Grafik Hasil BUN Tikus Betina	39
Gambar 9. Grafik Hasil Berat Organ Relatif Tikus Jantan	43
Gambar 10. Grafik Hasil Berat Organ Relatif Tikus Betina	44
Gambar 11. Hasil Histopatologi Ginjal Tikus Jantan	46
Gambar 12. Hasil Histopatologi Ginjal Tikus Betina	47
Gambar 13. Hasil Histopatologi Sel Ginjal Tikus Jantan	49
Gambar 14. Hasil Histopatologi Sel Ginjal Tikus Betina	50



DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm.
Lampiran 1. Surat Determinasi Tanaman	56
Lampiran 2. Sertifikat Hewan	57
Lampiran 3. Hasil Kaji etik	58
Lampiran 4. Skema Prosedur Penelitian	59
Lampiran 5. Skema Pembuatan Ekstrak Etanol 70% Daun Ketepeng Cina	60
Lampiran 6. Skema Perlakuan Terhadap Hewan Uji	61
Lampiran 7. Skema Pengambilan Darah dan Pengukuran Kadar Kreatinin	62
Lampiran 8. Hasil Prosedur Reaksi Metode Pengukuran Kreatinin	63
Lampiran 9. Skema Pengambilan Darah dan Pengukuran Kadar Bun	64
Lampiran 10. Hasil Prosedur Reaksi Pengukuran Metode BUN	65
Lampiran 11. Perhitungan Hasil Parameter Spesifik	66
Lampiran 12. Perhitungan Sediaan & Volume Sediaan Tikus Betina	70
Lampiran 13. Perhitungan Sediaan dan Volume Sediaan Tikus Jantan	71
Lampiran 14. Perhitungan Dosis Anestesi	72
Lampiran 15. Hasil Pemeriksaan Kadar Kreatinin Tikus Jantan	73
Lampiran 16. Hasil Pemeriksaan Kadar BUN Tikus Jantan	74
Lampiran 17. Hasil Statistik Kadar Kreatinin Tikus Jantan	75
Lampiran 18. Hasil statistik Kadar BUN Tikus Jantan	78
Lampiran 19. Hasil Statistik Kadar Kreatinin Tikus Betina	81
Lampiran 20. Hasil statistik Kadar BUN Tikus Betina	84
Lampiran 21. Hasil Penapisan Fitokimia Ekstrak Daun Ketepeng Cina	97
Lampiran 22. Data Monitoring Berat Badan Tikus Jantan	89
Lampiran 23. Data Monitoring Berat Badan Tikus Betina	92
Lampiran 24. Hasil Statistik Berat Badan Tikus Jantan	95
Lampiran 25. Hasil Statistik Berat Badan Tikus Betina	96
Lampiran 26. Data Histopatologi Tikus Jantan	97
Lampiran 27. Data Histopatologi Tikus Betina	97
Lampiran 28. Hasil Statistik Histopatologi Tikus Jantan	98
Lampiran 29. Hasil Statistik Histopatologi Tikus Betina	99
Lampiran 30. Data Berat Organ Relatif Jantan	100
Lampiran 31. Data Berat Organ Relatif Betina	100
Lampiran 32. Hasil Statistik Berat Organ Relatif Tikus Jantan	101
Lampiran 33. Hasil Statistik Berat Organ Relatif Tikus Betina	104
Lampiran 34. Dokumentasi	107

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Keanekaragaman hayati tumbuhan herbal di Indonesia sangat melimpah. Terdapat lebih dari 1000 jenis tumbuhan berkhasiat obat yang dimanfaatkan masyarakat untuk meningkatkan kesehatan sebagai obat tradisional. Penggunaan obat secara empiris banyak dipilih masyarakat Indonesia untuk menangani masalah kesehatan. Obat tradisional adalah rempah atau bahan ramuan yang terdiri dari campuran berupa tumbuhan yang dapat dijadikan sediaan dalam berbagai bentuk seperti kapsul, pil, serbuk dan lain-lain (BPOM, 2019).

Salah satu tanaman yang sudah digunakan menjadi obat tradisional adalah Ketepeng Cina, atau yang disebut dengan (*Senna alata* (L.) Roxb.). Kandungan kimia dari daun senna alata adalah alkaloid, tanin, asam kresofanat, senyawa glikosida, aloemodina, zat pahit, zat samak, dan flavonoid. Daun *S. alata* juga mengandung minyak atsiri, sterol, triterpen, kumarin, flavon aglikon, tanin, saponin, polifenol, dan antrakuinon (Soetjipto *dkk.*, 2007).

Ketepeng Cina (*Senna alata* (L.) Roxb.) merupakan jenis tanaman yang banyak ditemukan di Indonesia. Ketepeng Cina memiliki khasiat sebagai antivirus (Angelina *et al.*, 2017) memiliki aktivitas antibakteri (Yacob dan Endriani, 2012) dan memiliki khasiat sebagai antipiretik (Sy *et al.*, 2012). Ketepeng Cina juga sudah menjalani uji toksisitas akut yang diamati selama 15 hari untuk melihat adanya ketoksikan. Uji toksisitas akut tersebut memberikan hasil aman sampai dosis 3000 mg/kgBB tanpa ada kondisi letal pada hewan uji (Roy *et al.*, 2017). Tanaman ini memiliki berbagai aktivitas farmakologi yang didasari oleh penelitian. Berdasarkan penelitian tersebut dilakukan uji toksisitas subkronis agar dapat mengetahui informasi kemungkinan adanya efek toksik setelah pemaparan sediaan uji secara berulang dalam jangka waktu lama (BPOM, 2014).

Toksisitas merupakan salah satu uji pra-klinik yang dirancang untuk menentukan efek toksik suatu bahan obat, sehingga dihasilkan suatu bahan obat yang dapat dipertanggungjawabkan penggunaannya secara ilmiah dan aman terhadap organ-organ tubuh. Toksisitas dari bahan obat dapat menyebabkan kerusakan pada organ tubuh, salah satunya adalah ginjal.

Ginjal merupakan organ yang mempunyai peran penting dalam tubuh yang berfungsi untuk membuang sisa zat dari metabolisme dan racun tubuh dalam bentuk urin (Corwin, 2000). BUN dan Kreatinin sebagai produk akhir metabolisme protein mengalami proses yang sama karena keduanya akan bersifat toksik apabila terlalu tinggi kadarnya dalam tubuh dari kadar normal, kadar yang terlalu tinggi merupakan indikasi adanya kegagalan fungsi ginjal (Thomson dan Cotton, 1997).

Uji toksisitas subkronis oral adalah suatu pengujian untuk melihat efek toksik yang muncul setelah pemberian sediaan uji dengan dosis berulang yang diberikan secara oral pada hewan uji selama 28 - 90 hari, tetapi tidak lebih dari 10% seluruh umur hewan. Hewan uji yang digunakan dalam uji toksisitas yaitu tikus putih dengan rentang umur 6 - 8 minggu (BPOM, 2014).

Pada penelitian ini kami melakukan pengujian toksisitas subkronis dengan parameter toksik yang dilakukan dengan melihat yaitu pada organ ginjal melalui pengukuran kadar (*Blood Urea Nitrogen*) BUN, kreatinin, dan Histopatologi ginjal.

B. Permasalahan Penelitian

Pada penelitian ini menggunakan ekstrak daun ketepeng cina dikarenakan pada penelitian Roy et al (2017) daun ketepeng cina sudah dilakukan uji toksisitas akut selama 15 hari dan memberikan hasil aman sampai dosis 3000 mg/kgBB tanpa ada kondisi letal pada hewan uji dan sudah memiliki khasiat sebagai antivirus (Angelina *et al.*, 2017) dengan demikian dapat dirumuskan masalah apakah setelah diberikan ekstrak etanol 70% daun ketepeng cina selama 90 hari tidak ada pengaruh efek toksik terhadap organ ginjal dengan melihat kadar nitrogen urea (BUN), kreatinin ginjal dan histopatologi ginjal?.

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun ketepeng cina etanol 70% secara berulang selama 90 hari terhadap organ ginjal pada hewan uji yang dilihat dari hasil biokimia serta histopatologi organ ginjal tikus putih jantan dan betina.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai manfaat daun ketepeng cina (*Senna alata* (L.) Roxb.) dalam keamanan penggunaannya selama

90 hari yang dapat dijadikan upaya untuk mengembangkan obat tradisional Indonesia.



DAFTAR PUSTAKA

- Al, Verdiansah. 2016. Pemeriksaan Fungsi Ginjal. Politeknik Negeri Samarinda : Jurnal Farmasi dan Kesehatan. Hlm. 54 -148.
- Angelina Marissa, Nouban ,F. Abazid, M. 2017. Plastic Degrading Fungi *Trichoderma Viride* and *Aspergillus Nomius* Isolated From Local Landfill Soil in Medan : *Iopscience.Iop*. Hlm.68–74.
- Anton Kuswoyo. 2019. Efektifitas Ekstrak Etanol Daun Ketepeng Cina (*Cassia alata* L.) Terhadap Jamur Penyebab Kurap (*Microsporum canis*). Hlm 1-10.
- Arifin, Bustanul, and Sanusi Ibrahim. 2018. Struktur, Bioaktivitas Dan Antioksidan Flavonoid. *Jurnal Zarah*. Hlm. 21–29.
- Bagus, Ida, Oka Winaya, and Universitas Udayana. 2013. “Histopatologi Ginjal Tikus Putih Akibat Pemberian Ekstrak Pegagan (*Centella Asiatica*) Peroral. Hlm. 63–69.
- BPOM RI. 2019. Peraturan BPOM Nomor 32 Tahun 2019 Persyaratan Keamanan Dan Mutu Obat Tradisional. Jakarta : Badan Pengawas Obat dan Makanan. Hlm.1–37.
- BPOM RI. 2014. Tentang Pedoman Uji Klinik Obat Herbal. Jakarta : Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Hlm.7,8,34-43.
- Baumgartner C, Bollerhey M, Ebner J, LaackeSinger L, Schuster T, Erhardt W. 2010. Effects of ketamine–xylazine intravenous bolus injection on cardiovascular function in rabbits. *Can J Vet Res*. Hlm. 200-208.
- Cronin, J.R. (2004). Comparing Antioxidant Vales with The ORAC Method. *The Biochemistry of Alternative Medicine*. Hlm. 167-170.
- Corwin,E.J. 2001. Buku Saku Patofisiologi. Jakarta : Buku Kedokteran EGC. Hlm. 678-682.
- 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 Edisi I. Jakarta: Depkes RI. Hlm.169, 171, 174, 175.

- Delwatta, S. L., Gunatilake, M., Baumans, V., Seneviratne, 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 Sprague-Dawley rats at the Animal House, Faculty of Medicine, University of Colombo, Sri Lanka. *Animal Models and Experimental Medicine*. Hlm. 250–254.
- Ermayanti, Ni Gusti Ayu Manik., Dwi, Ariani Yulihastuti., Ni Wayan, Sudatri. 2011. Struktur Histologi Hati Mencit (Mus Musculus L .) Setelah Perlakuan Monosodium Glutamat (MSG). Hlm. 298–303.
- Feher, J. 2017. Textbook Of Medical Physiology In Quantitative Human Phisiology. Hlm. 467 – 469.
- Fernandes, Andrian. 2017. Jurnal Farmasi Dan Kesehatan.” *Scientia Jurnal Farmasi dan Kesehatan* . Hlm. 134–40.
- Gerrit, Bevelander. 1988. Dasar-Dasar Histologi. Jakarta : Erlangga
- Giknis, ML.A, and CB Clifford. 2008. Clinical Laboratory Parameters For Crl:WI(Han) Rats. *Charles River Laboratories*. Hlm. 1–14.
- Guyton, A.C & Hall, J.E. 2008. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 2. Jakarta . Buku Kedokteran EGC. Hlm 325-343.
- Guyton, A.C. 1991. Buku teks fisiologi kedokteran. EGC. Jakarta.
- Hanani E. 2015. Analisis Fitokimia. Jakarta: EGC. Hlm. 10-11, 69, 75, 83, 114, 123, 148-149, 150, 177, 191, 202, 235, 247.
- Hariana H, Arief. 2011. Tumbuhan obat dan khasiatnya. Jilid 2. Jakarta: Penebar Swadaya. Hlm 180-181
- Hascheck, W.H., Rousseaux, C.g and wallig, M.A. 2002. *Handbook of Toxicologic Pathologic*. edisi II. USA : Academic Press. Hlm. 233-249.
- Husein, A.T.T dan Trihono. 1996. Buku Ajar Nefrologi Anak . Ikatan Dokter Anak Indonesia . Jakarta
- Himawan, S. 1996. Kumpulan Kuliah Patologi. Jakarta : UI Press
- Japaries Willie. 1993. Penyakit Ginjal. Jakarta : ARCAN. Hlm. 29.
- Janssen, W.J dan Henson, O.M. 2012. Cellular Regulation of the Inflammatory Respons. *Toxicol Pathologic*. Hlm. 166-173.
- Junqueira L. C. and Carneriro J. 2007. Histologi Dasar Teks dan Atlas Edisi 10 : Jakarta : EGC.
- Lu, Frank C. 1995. Toksikologi Dasar, Asas, Organ Sasaran, dan Penilaian Resiko : Jakarta : UI
- Malangngi, Liberty, Meiske Sangi, and Jessy Paendong. 2012. “Penentuan

Kandungan Tanin Dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Biji Buah Alpukat (Persea Americana Mill.) : *Jurnal MIPA*. Hlm. 1-5.

Malaka, Muhammad Hajrul. 2017. Pemanfaatan Tumbuhan Ketepeng Cina(*Cassia Alata* L .) Sebagai Obat Sariawan Dan Bau Mulut. Jakarta: Pharmauho. Hlm. 29-32.

Mayori, Riska et al. 2013. “Pengaruh Pemberian Rhodamin B Terhadap Struktur Histologis Ginjal Mencit Putih (Mus Musculus L.) Effects of Rhodamin B on the Kidney Histological Structure of White Mice (Mus Musculus L.)” *Jurnal Biologi Universitas Andalas (J. Bio. UA.)*. Hlm. 43–49.

Nugraha, Adi, and Dj Anwar. 2015. “Manfaat Daun Ketepeng Cina (*Cassia Alata* L .) Sebagai Antifungi Pada Tinea Pedis Benefits Ketepeng Cina (*Cassia Alata* L .) as an Antifungal on Tinea Pedis.

Moore, K.L. and Anne M.R., 2012. *Anatomi Klinis Dasar* : Jakarta. Hipokrates. Hlm. 278-279.

Pasolini MP, Lamagna B, Meomartino L, Mennonna G, Auletta L, Esposito L, Cuomo A. 2013. Acepromazine-dexmedetomidineketamine for injectable anaesthesia in captive European brown hares (*Lepus europaeus*). *Vet Anaesth Analg* 40(6): 610- 614

Pearce, Evelyn C. 2006. *Anatomi dan Fisiologis Untuk Para Medis*, Cetakan ke-29: Jakarta. PT. Gramedia Pustaka Utama. Hlm. 141-144.

Priyanto. 2009. *Toksikologi: Mekanisme Terapi Antidotum, Dan Penilaian Resiko*. Lenskonfi Depok.

Ressang, A.A. 1984. *Patologi Khusus Veteriner Edisi II*. Direktorat Pembinaan dan Pengabdian Masyarakat. Dirjen Pendidikan Tinggi Dedikbud Jakarta. Bekerjasama dengan Balai Penelitian hewan Wilayah IV. Denpasar

Rizky TA dan Suyatno. 2014. Aktivitas Antioksidan dan Antikanker Ekstrak Metanol Tumbuhan Paku (*Adantum Philippensis* L.). Unesa. *Jurnal of Chemistry*. Hlm. 89-95

Roy, S., B. Ukil, and L.M. Lyndem. 2016. Acute and Sub-Acute Toxicity Studies on the Effect of Senna Alata in Swiss Albino Mice. Dalam : *Cogent Biology*. Hlm. 2

Sangi MS, Momuat LI, Kumaunang M. 2012. Uji Toksisitas dan Skrining Fitokimia Tepung Gabah Pelepah Aren (*Arenga Pinnata*). Dalam : *Jurnal Ilmiah Sains*. Hlm. 127.

Schnellmann,R. 2008. *Toxic Respons of the Kidney edisi VII*. New York : MC Graw Hill. Hlm 1185-1187

Simaremare ES. 2014. Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Gatal (*Laportea decumana* (Roxb.) Wedd). *Pharmacy*. Hlm. 98-107

- Soetjipto Hartati. 2007. Toksisitas Ekstrak Kasar Bunga dan Daun Ketepeng Cina (Senna alata L. Roxb). Terhadap Larva Udang Artemia Salina Leach : Jurnal Ilmiah. Hlm. 78-82
- Snell, Richard S. 2006. Anatomi Klinik untuk Mahasiswa Kedokteran edisi VI. Jakarta : EGC
- Sy, Timothy et al. 2012. "Comparative Study on the Effects of Aqueous and Ethanol Leaf Extracts of Cassia Alata Linn on Some Pathogenic Bacteria and Fungi." *International Research Journal of Pharmacy* 3(8): 125–27.
- Tumbol, Michael V L. 2018. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Batang Pakoba (*Tricalysia Minahassae*) Terhadap Gambar Histopatologi Hepar dan Ginjal Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*). Hlm 1-16.
- Thomson, A.D., and R.E. Cotton. 1997. Catatan Kuliah Patologi. Ed III. Jakarta: EGC. Hlm. 419-421 .
- Underwood, J.C.E. 1999. Patologi Umum dan Sistemik. Vol 1 Edisi II : Jakarta . EGC
- Van Duin, C.F. 1954. Buku Penuntun Ilmu Resep dalam Praktek dan Teori. Soeroengan : Jakarta. Hlm 24-28
- Wahyuni, F.S. Putri, I.N & Anstanti, D. 2017. Sub-chronic Toxicity Evaluation of Ethyl Acetate Fraction of Fruitrind of Asam Kandis (*Garcinia Cowa* Roxb.) against Liver and Kidney Function of Female White Mice. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*. Hlm. 202-212
- World Health Organization. 1998. Monographs On Selected Medical Plants. Jakarta . Hlm. 37
- Yacob, Taswin, and Rita Endriani. 2012. "Daya Antibakteri Ekstrak Etanol Ketepeng Cina (Senna Alata) Terhadap Staphylococcus Aureus Dan Escherichia Coli Secara In Vitro : *Jurnal Natur Indonesia*. Hlm. 63.
- Yudaniayanti IS, Triakoso N, Galijono D. 2012. Analisis Gas Darah pada Kucing yang Mengalami Laparohisterotomi dengan Anestesi Xylazin-Ketamin dan XylazinPropofol. *J Veteriner*. Hlm. 13-18.
- World Health Organization. 1998. Medical Plants in the South Pacific : USA. Hlm. 37
- Zeiler GE, Brighton TD, Geoffrey TF, Frik GS, Frans JV, Eva R. 2014. Anaesthetic, analgesic, and cardiorespiratory effects of intramuscular medetomidine ketamine combination alone or with morphine or tramadol for orchietomy in cats. *Vet Anaesth Analg* 41. Hlm. 411- 420.