

**UJI TOKSISITAS SUBAKUT EKSTRAK ETANOL 70% DAUN COCOR  
BEBEK (*Kalanchoe pinnata* Pers.) TERHADAP KADAR SGOT, SGPT,  
DAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI TIKUS PUTIH**

**Skripsi**

**Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi**

**Oleh:**

**AULIA PARAMITHA HENINGTYAS  
1704015032**



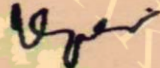
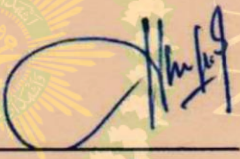

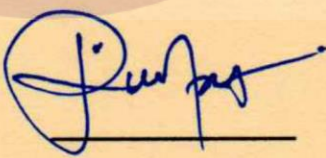


**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA  
JAKARTA  
2021**

Skripsi dengan judul

**UJI TOKSISITAS SUBAKUT EKSTRAK ETANOL 70% DAUN COCOR BEBEK (*Kalanchoe pinnata Pers.*) TERHADAP KADAR SGOT, SGPT, DAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI TIKUS PUTIH**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:  
**Aulia Paramitha Heningtyas, NIM 1704015032**

	Tanda Tangan	Tanggal
Ketua <u>Wakil Dekan I</u> <b>Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.</b>		<u>27/12<sup>21</sup></u>
<u>Penguji I</u> <b>apt. Elly Wardani, M.Farm.</b>		<u>14 / 12 21</u>
<u>Penguji II</u> <b>Dra. Hayati, M.Farm.</b>		<u>14 Desember 2021</u>
<u>Pembimbing I</u> <b>apt. Kriana Efendi, M.Farm.</b>		<u>21 Desember 2021</u>
<u>Pembimbing II</u> <b>Maharadingga, M.Si.</b>	 acc 20/12/2021	<u>20 Desember 2021</u>
Mengetahui :		
Ketua Program Studi Farmasi <b>Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si.</b>		<u>25-12-2021</u>

**Dinyatakan Lulus Pada Tanggal : 1 Desember 2021**

## ABSTRAK

### UJI TOKSISITAS SUBAKUT EKSTRAK ETANOL 70% DAUN COCOR BEBEK (*Kalanchoe pinnata* Pers.) TERHADAP KADAR SGOT, SGPT, DAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI TIKUS PUTIH

Aulia Paramitha Heningtyas  
1704015032

Daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata* Pers.) merupakan salah satu tanaman yang lazim digunakan di masyarakat sebagai obat tradisional penurun panas, meredakan sakit kepala, dan obat batuk. Kandungan yang terdapat pada cocor bebek diantaranya adalah fenol, flavonoid, steroid, dan tanin. Untuk mengetahui keamanan dari daun cocor bebek maka diperlukan adanya uji toksisitas. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek toksik yang mungkin diakibatkan dari penggunaan daun cocor bebek setelah pemberian berulang pada organ hati. Penelitian ini menggunakan 32 ekor tikus yang dibagi menjadi 4 kelompok yaitu 1 kelompok normal dan 3 kelompok uji. Pada kelompok normal diberikan suspensi NaCMC dan kelompok uji diberikan ekstrak dengan dosis 50 mg/KgBB, 200 mg/KgBB, dan 800 mg/KgBB secara berulang selama 30 hari. Pengamatan dilakukan terhadap kadar SGOT, SGPT, dan histopatologi hati tikus. Data hasil penelitian dianalisis menggunakan uji Anova *one-way* dan dilanjutkan dengan uji Tukey, hasil analisis menunjukkan adanya perbedaan bermakna ( $p < 0.05$ ) antara kelompok normal dengan kelompok uji. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan ekstrak etanol daun cocor bebek menyebabkan ketoksikan tetapi tidak sampai menyebabkan kematian, gejala toksik ditunjukkan dengan adanya peningkatan kadar SGOT dan SGPT serta mempengaruhi histopatologi hati tikus.

**Kata kunci :** Toksisitas subakut, daun cocor bebek, SGOT, SGPT, Histopatologi Hati

## KATA PENGANTAR

*Bismillahirrahmanirrahim*

Dengan memanjatkan puji dan syukur kehadiran Allah SWT, Alhamdulillah atas izin-Nya serta limpahan nikmat dan rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi dengan judul **“UJI TOKSISITAS SUBAKUT EKSTRAK ETANOL 70% DAUN COCOR BEBEK (*Kalanchoe pinnata* Pers.) TERHADAP KADAR SGOT, SGPT, DAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI TIKUS PUTIH”**.

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana farmasi pada Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.

Melalui skripsi ini, penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Ibunda tercinta Angraini Lestari dan Ayahanda tercinta Amir, kakakku Mas Fajri dan adikku Aisyah yang tak pernah berhenti mencurahkan kasih sayang serta doa, berbagai dukungan baik moril, materil, maupun spiritual sehingga penulisan skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.
2. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si., selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
3. Ibu Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si., selaku Ketua Program Studi Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
4. Bapak apt. Kriana Efendi, M.Farm selaku pembimbing I dan ibu Maharadingga, M.Si selaku pembimbing II yang telah banyak membantu dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
5. Bapak dan Ibu dosen Farmasi UHAMKA, pimpinan dan seluruh staf kesekretariatan yang telah membantu segala administrasi yang berkaitan dengan skripsi ini.
6. Sahabatku tersayang Salsabila Kinanti Wardini yang telah berjuang bersama menyelesaikan penelitian dan skripsi ini.
7. Seluruh teman-teman, kakak-kakak, dan adik-adik di lingkungan Fakultas Farmasi dan Sains khususnya teman-teman angkatan 2017

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan ini masih memiliki banyak kekurangan. Untuk itu, saran dan kritik dari pembaca sangat penulis harapkan demi melengkapi skripsi ini. Penulis berharap skripsi ini dapat berguna bagi semua pihak yang memerlukan.

Jakarta, Oktober 2021

Penulis



## DAFTAR ISI

	Hlm.
<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>LEMBAR PENGESAHAN .....</b>	<b>ii</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>iii</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>iv</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>v</b>
<b>DAFTAR TABEL.....</b>	<b>vii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>ix</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
A.Latar Belakang .....	1
B.Permasalahan Penelitian.....	2
C.Tujuan Penelitian .....	2
D.Manfaat Penelitian .....	3
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>4</b>
A.Landasan Teori.....	4
1. Daun Cocor Bebek ( <i>Kalanchoe pinnata Pers.</i> ) .....	4
2. Simplisia .....	5
3. Ekstrak dan Ekstraksi .....	6
4. Ekstraksi .....	6
5. Organ Hati .....	7
6. Uji Toksisitas.....	10
7. Uji Toksisitas Subakut .....	11
8. Hewan Uji.....	11
9. Histopatologi Hati .....	12
B. Kerangka Berpikir .....	13
C. Hipotesis.....	14
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>15</b>
A. Tempat dan Waktu Penelitian .....	15
1. Tempat Penelitian .....	15
2. Waktu Penelitian .....	15
B. Alat dan Bahan Penelitian .....	15

1. Alat Penelitian .....	15
2. Bahan Penelitian .....	15
C. Prosedur Penelitian.....	16
1. Determinasi Tanaman .....	16
2. Pembuatan Ekstrak Daun Cocor Bebek .....	16
3. Pemeriksaan Karakteristik Ekstrak .....	16
4. Persiapan Hewan Uji.....	18
5. Pembuatan Sediaan .....	18
6. Uji Toksisitas Subakut .....	18
7. Pemeriksaan Kadar SGOT dan SGPT .....	19
8. Histopatologi Hati .....	20
E. Analisa Data .....	22
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>23</b>
A. Hasil Penelitian.....	23
1. Determinasi Tanaman .....	23
2. Ekstraksi.....	23
3. Karakteristik Ekstrak.....	23
4. Penapisan Fitokimia Ekstrak.....	24
5. Hasil Uji Toksisitas Subakut.....	24
6. Pengamatan Gejala Toksik.....	25
7. Pemeriksaan Kadar SGOT dan SGPT .....	25
8. Hasil Pemeriksaan Hati Secara Makroskopik.....	26
9. Hasil Pengamatan Histopatologi.....	27
10. Pengukuran Diameter Vena Sentralis .....	27
B. Pembahasan .....	28
<b>BAB V SIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>34</b>
A. Simpulan.....	34
B. Saran .....	34
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>35</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>38</b>

## DAFTAR TABEL

		Hlm.
Tabel 1.	Hasil Ekstraksi Daun Cocor Bebek ( <i>Kalanchoe pinnata</i> Pers.)	23
Tabel 2.	Karakteristik Ekstrak Etanol 70% Daun Cocor Bebek	24
Tabel 3.	Hasil Rendemen dan Susut Pengerinan Ekstrak Etanol 70% Daun Cocor Bebek	24
Tabel 4.	Hasil Penapisan Fitokimia Ekstrak Etanol 70% Daun Cocor Bebek	24
Tabel 5.	Pengamatan Gejala Toksik	25
Tabel 6.	Hasil Pemeriksaan Kadar SGOT (UI/L)	25
Tabel 7.	Hasil Pemeriksaan Kadar SGPT (UI/L)	26
Tabel 8.	Hasil Pengamatan Organ Hati Secara Makroskopik	26
Tabel 9.	Bobot Organ Hati (gram)	27
Tabel 10.	Hasil Pengamatan Histopatologi Hati	27
Tabel 11.	Hasil Pengukuran Diameter Vena Sentralis ( $\mu\text{m}$ )	28



## DAFTAR GAMBAR

	<b>Hlm.</b>
Gambar 1. Daun Cocor Bebek	4
Gambar 2. Histologi Hati Kelompok Normal (pembesaran 10x40)	48
Gambar 3. Histopatologi Hati Kelompok Dosis 50 mg/KgBB (pembesaran 10x40)	48
Gambar 4. Histopatologi Hati Kelompok Dosis 200 mg/KgBB (pembesaran 10x40)	48
Gambar 5. Histopatologi Hati Kelompok Dosis 800 mg/KgBB (pembesaran 10x40)	48
Gambar 6. Daun Cocor Bebek	57
Gambar 7. Serbuk Daun Cocor Bebek	57
Gambar 8. Ekstraksi Maserasi	57
Gambar 9. Ekstrak Daun Cocor Bebek	57
Gambar 10. <i>Vacuum Rotary Evaporator</i>	57
Gambar 11. Penangas Air	57
Gambar 12. Penapisan Fitokimia	58
Gambar 13. Timbangan Analitik	58
Gambar 14. Sentrifuge	58
Gambar 15. Vortex	58
Gambar 16. Spektrofotometer Klinikal (Varta-506)	58
Gambar 17. Mikropipet	58
Gambar 18. Sampel Darah	59
Gambar 19. Serum	59
Gambar 20. Reagen SGOT	59
Gambar 21. Reagen SGPT	59
Gambar 22. Pipa Kapiler	59
Gambar 23. Hewan Uji	59
Gambar 24. Mikrotom	60
Gambar 25. Embedding	60
Gambar 26. Parafin Dispenser	60
Gambar 27. Preparat Histopatologi	60



## DAFTAR LAMPIRAN

	<b>Hlm.</b>	
Lampiran 1.	Hasil Determinasi	38
Lampiran 2.	Surat Persetujuan Etik	39
Lampiran 3.	Surat Keterangan Kesehatan Hewan	40
Lampiran 4.	Skema Ekstraksi	41
Lampiran 5.	Hasil Karakteristik Ekstrak Daun Cocor Bebek	42
Lampiran 6.	Pembuatan Sediaan Ekstrak Daun Cocor Bebek	43
Lampiran 7.	Perhitungan Dosis Ketamin	44
Lampiran 8.	Skema Uji Toksisitas Subakut	45
Lampiran 9.	Prosedur Pemisahan Serum Darah	46
Lampiran 10.	Prosedur Pemeriksaan Kadar SGOT dan SGPT	47
Lampiran 11.	Hasil Pengamatan Preparat Histopatologi Hati	48
Lampiran 12.	Uji Statistik Kadar SGOT	49
Lampiran 13.	Uji Statistik Kadar SGPT	51
Lampiran 14.	Uji Statistik Bobot Hati	53
Lampiran 15.	Uji Statistik Diameter Vena Sentralis	55
Lampiran 16.	Alat dan Bahan Penelitian	57



# BAB I PENDAHULUAN

## A. Latar Belakang

Sejak dahulu kala, Indonesia sudah mengenal dan memanfaatkan tanaman obat karena khasiatnya secara turun temurun. Sekarang ini banyak tanaman obat yang digunakan sebagai obat herbal baik dalam bentuk tradisional yaitu berupa jamu maupun dalam bentuk modern yang telah diolah menjadi pil, kapsul, dan puyer (Widaryanto & Azizah, 2018).

Setiap penggunaan obat baik dari bahan kimia maupun obat tradisional tentunya memiliki efek samping. Adanya efek samping dari suatu obat tradisional maka diperlukan uji pra-klinik berupa uji toksisitas. Pengetahuan akan adanya toksisitas diperlukan dengan maksud mengevaluasi keamanan zat yang akan digunakan untuk pengobatan (Priyanto, 2015).

Uji toksisitas adalah suatu pengujian yang dilakukan untuk mengetahui adanya efek toksik suatu zat pada sistem biologi dan untuk mendapatkan data dosis-respon dari suatu sediaan uji (BPOM, 2014)

Salah satu tanaman obat yang terdapat di Indonesia yang berkhasiat sebagai obat adalah daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata* Pers.). Tanaman cocor bebek secara empiris sudah banyak dimanfaatkan sebagai penurun panas, meredakan sakit kepala, dan obat batuk (Depkes 2000). Khasiat lainnya dari ekstrak daun cocor bebek yaitu mempunyai aktivitas antiinflamasi pada tikus yang diinduksi dengan karagenan yang diberikan ekstrak daun cocor bebek dengan dosis 200 mg, 400 mg, dan 600 mg, dimana dari ketiga variasi dosis ekstrak yang digunakan, dosis yang paling efektif dalam mengurangi radang atau antiinflamasi ialah ekstrak etanol daun cocor bebek dengan dosis 400 mg (Maulia et al., 2020). Senyawa yang diduga berperan mempunyai efek antiinflamasi pada daun cocor bebek adalah flavonoid dengan mekanisme diduga dapat menghambat jalur siklooksigenase pada jalur metabolisme asam arakidonat.

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Sylvia dan Pratiwi (2020) menunjukkan bahwa daun cocor bebek mengandung senyawa flavonoid, fenol, steroid, dan tanin. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Amiyati (2015) ekstrak etanol daun cocor bebek dengan dosis 100 mg/KgBB, 200 mg/KgBB, dan 300 mg/KgBB mempunyai aktivitas analgetik terhadap mencit yang diinduksi asam

asetat dimana pada perlakuan dosis 100 mg/KgBB sudah menunjukkan aktivitas analgetik yang sebanding dengan kontrol positif. Daun cocor bebek juga diketahui mempunyai efek antidiabetes seperti yang dibuktikan oleh penelitian yang dilakukan Hariani (2015) bahwa ekstrak daun cocor bebek dengan dosis 5,8 mg/100 gBB menurunkan kadar gula darah pada tikus sebesar 53%.

Penelitian mengenai uji toksisitas akut ekstrak etanol daun cocor bebek dengan dosis 450 mg/kgBB, 900 mg/kgBB, 1800 mg/kgBB, dan 3600 mg/kgBB tidak ditemukan adanya gejala toksisitas akut pada tikus (Nativity, 2018).

Dengan adanya aktivitas analgetik serta antiinflamasi dari daun cocor bebek maka daun cocor bebek dapat dijadikan dasar acuan pada perkembangan obat analgetik yang berasal dari bahan alam. Karena tidak ditemukannya gejala toksisitas pada ekstrak etanol daun cocor bebek maka dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk menunjang keamanan dari obat yang digunakan. Uji keamanan yang dilakukan adalah uji toksisitas subakut untuk memastikan efek toksik suatu obat terhadap organ sasaran.

Hati merupakan salah satu target organ efek toksik karena hati sebagai tempat utama untuk metabolisme obat (Siswandono, 2020). Uji toksisitas subakut yang akan dilakukan terhadap daun cocor bebek dengan mengamati kadar enzim SGOT, SGPT dan gambaran histopatologi tikus putih.

## **B. Permasalahan Penelitian**

Daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata* Pers.) dapat dimanfaatkan sebagai obat tradisional yaitu sebagai analgetik dan antiinflamasi. Maka dari itu untuk mengetahui keamanan dari ekstrak etanol 70% daun cocor bebek perlu dilakukan uji toksisitas. Berdasarkan uraian tersebut, dirumuskan suatu masalah yaitu apakah ekstrak etanol 70% daun cocor bebek mempunyai efek toksik dan berpengaruh terhadap kadar SGOT, SGPT, dan histopatologi hati tikus putih yang diberikan secara berulang.

## **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek toksik dari ekstrak etanol 70% daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata* Pers.) terhadap kadar SGOT, SGPT dan warna hati, bobot hati serta gambaran histopatologi pada tikus putih.

#### **D. Manfaat Penelitian**

Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat atas informasi mengenai keamanan dari penggunaan ekstrak etanol 70% daun cocor bebek untuk perencanaan penelitian selanjutnya dari ekstrak daun cocor bebek.



## DAFTAR PUSTAKA

- Afzal, M., Gupta, G., Kazmi, I., Rahman, M., Afzal, O., Alam, J., Hakeem, K. R., Pravez, M., Gupta, R., & Anwar, F. (2012). Anti-inflammatory and analgesic potential of a novel steroidal derivative from *Bryophyllum pinnatum*. *Fitoterapia*, 83(5), 853–858. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2012.03.013>
- Agoes, G. (2009). *Teknologi Bahan Alam (Serial Farmasi Industri-2) ed. Revisi*. Penerbit ITB.
- Aliftiyo, W. T. (2015). *Pengaruh Pemberian Madu Terhadap Fungsi Hati Tikus Wistar Jantan Yang Diinduksi Monosodium Glutamat*. Universitas Diponegoro.
- Amiyati, L. (2015). *Uji Aktivitas Analgetik Ekstrak Etanol Daun Cocor Bebek (Kalanchoe pinnata (Lam.) Pers.) Terhadap Mencit (Mus musculus) Jantan Galur Swiss*.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan. (2014). *Pedoman Uji Toksisitas Nonklinik Secara In Vivo*. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia.
- BPOM. (2014). Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indonesia Nomor 7 Tahun 2014. *Tentang Pedoman Uji Toksisitas Nonklinik Secara in Vivo*.
- Departemen Kesehatan dan Kesejahteraan Sosial RI. (2000). *Inventaris Tanaman Obat Indonesia I (Jilid 1)*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Departemen Kesehatan RI. (1994). *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor: 661/MENKES/SK/VII/1994 tentang Persyaratan Obat Tradisional*.
- Departemen Kesehatan RI. (2000a). *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Departemen Kesehatan RI. (2000b). *Pedoman Pelaksanaan Uji Klinis Obat Tradisional*. Dirjen Pengawasan Obat dan Makanan.
- Departemen Kesehatan RI. (2008). *Farmakope Herbal Indonesia (Edisi 1)*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Departemen Kesehatan RI. (2020). *Farmakope Indonesia Edisi VI*. Kementerian Kesehatan RI.
- Emilan, T., Kurnia, A., Utami, B., Diyani, L. N., & Maulana, A. (2011). *Konsep Herbal Indonesia: Pemastian Mutu Produk Herbal*.
- Hanani, E. (2015). *Analisis Fitokimia*. EGC.
- Hariani, P. (2015). *Uji Efek Antidiabetes Pada Ekstrak Daun Dan Batang Cocor*



*Bebek Kalanchoe pinnata (Lam) Terhadap Tikus Galur Sprague dawley Yang Diinduksi Aloksan.* STIK Siti Khadijah.

Hasrianti, Nururrahmah, & Nurasia. (2016). Pemanfaatan Ekstrak Bawang Merah dan Asam Asetat Sebagai Pengawet Alami. *Dinamika*, 07(1), 9–30.

Hodgson, E. (Ed.). (2010). *A Textbook Of Modern Toxicology* (4th editio). John Wiley & Sons, Inc.

Indriansyah, S. (2017). *Pengaruh Pemberian Air Alkali Terhadap Kadar Kolesterol Total Pada Tikus Putih Jantan Galur Sprague dawley.* Sekolah Tinggi Farmasi Muhammadiyah.

Jayanegara. (2013). *Potensi Tanin Sebagai Bahan Untuk Mitigasi Gas Metana dari Ruminansia.* Badan Litbang Pertanian.

Kacew, S., & Lee, B.-M. (2012). *Lu's Basic Toxicology Fundamentals, Target Organs, and Risk Assessment* (6th ed.).

Kee, J. L. (2005). *Laboratory and Diagnostic Tests with Nursing Implications* (7th editio). Pearson Education.  
<https://ezproxy.uttyler.edu/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat00742a&AN=utt.176297&site=eds-live&scope=site&scope=cite>

Kemenkes RI. (2011). *Pedoman Interpretasi Data Klinik.*

Kresnadipayana, D., Soebiyanto, Subianto, R. H., & Faradilla, R. (2019). *Efek Subkronik Pemberian Ekstrak Etanol Kunyit (Curcuma domestica Val) terhadap Hati Tikus Galur Wistar dengan Pemeriksaan SGOT dan SGPT.* Jurnal Biotek Medisiana Indonesia, 8(1), 77–85.

Madihah. (2017). *Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Kulit Buah Jengkol (Archidendron pauciflorum) Terhadap Tikus Wistar Betina. March 2017.* <https://doi.org/10.13057/psnmbi/m030107>

Maulia, A., Safitri, A. T., & Perdana, A. F. (2020). *Uji Aktifitas Antiinflamasi Estrak Daun Cocor Bebek (Kalanchoe pinnata L).* 18(2), 164–168.

Maulina, M. (2018). *Zat-zat Yang Mempengaruhi Histopatologi Hepar (Al-Muqsith (Ed.)).* Unimal Press.

Myers, P., & Armitage, D. (2004). *Rattus norvegicus.* Animal Diversity Web. [https://animaldiversity.org/accounts/Rattus\\_norvegicus/](https://animaldiversity.org/accounts/Rattus_norvegicus/)

Najiha, A. L. (2016). *Toksisitas Akut Tablet Fraksi Etil Asetat-96 Herba Sambilotto (Andrographis paniculata Nees) Pada Hati dan Ginjal Tikus Wistar Jantan.* Universitas Airlangga.

Nativity, G. (2018). *Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Cocor Bebek (Bryophyllum pinnatum) terhadap Tikus (Rattus norvegicus) strain Wistar.* Universitas Brawijaya.

- Prasetyo, Y. E., Merdana, I. M., Kardena, I. M., & Sudira, I. W. (2019). *Perubahan Histopatologi Hati Mencit Yang Diberikan Ekstrak Etanol Tanaman Sarang Semut*. *Buletin Veteriner Udayana*, 21, 44. <https://doi.org/10.24843/bulvet.2019.v11.i01.p08>
- Priyanto. (2015). *TOKSIKOLOGI; Mekanisme, Terapi Antidotum, dan Penilaian Risiko* (H. Sunaryo (Ed.)). Lembaga Studi dan Konsultasi Farmakologi (Leskonfi).
- Purwitasari, H., Yuliet, Y., & Ihwan, I. (2017). *Efek Antipiretik Kombinasi Ekstrak Daun Cocor Bebek (Kalanchoe pinnata L.) Dan Ekstrak Daun Tembelekan (Lantana camara L.) Pers. Terhadap Marmut (Cavia porcellus) Dengan Demam Yang Diinduksi Pepton*. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 3(1), 43–48. <https://doi.org/10.22487/j24428744.2017.v3.i1.8138>
- Sari, W. N., & Dhanardhono, T. (2018). *Pengaruh Pemberian Butylated Hydroxytoluene (2,6-Di-Tert-Butyl-4-Methylphenol) Per Oral Dosis Bertingkat Terhadap Gambaran Histopatologis Hepar Tikus Wistar*. *Diponegoro Medical Journal (Jurnal Kedokteran Diponegoro)*, 7(2), 1154–1165.
- Setiati, S., Alwi, I., Sudoyo, A. W., K, M. S., Setiyohadi, B., & Syam, A. F. (2014). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi Keenam Jilid II*. InernaPublishing.
- Siswandono, E. (2020). *Kimia Medisinal 1* (Siswandono (Ed.); Edisi Kedua). Airlangga University Press.
- Sylvia, D., & Pratiwi, D. (2020). *Perbandingan Aktivitas Antioksidan Beberapa Ekstrak Daun Cocor Bebek (Kalanchoe pinnata) Dengan Menggunakan Metode DPPH*. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 11(1), 21–31.
- Tsani, R., Setiani, O., & Dewanti, N. (2017). *Hubungan Riwayat Paparan Pestisida Dengan Gangguan Fungsi Hati Pada Petani Di Desa Sumberejo Kecamatan Ngablak Kabupaten Magelang*. *Jurnal Kesehatan Masyarakat (e-Journal)*, 5(3), 411–419.
- Widaryanto, E., & Azizah, N. (2018). *Perspektif Tanaman Obat Berkhasiat: Peluang, Budidaya, Pengolahan Hasil, dan Pemanfaatan*. Universitas Brawijaya Press.
- Widiyanto, M. A. (2013). *Statistika Terapan*. Elex Media Komputindo.