

PENGARUH EKSTRAK ETANOL BUAH PINANG YAKI (*Areca vestiaria*) TERHADAP GAMBARAN MAKROSKOPIS ORGAN JANTUNG PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR (*Rattus norvegicus*)

I Dewa Ayu Rake Anggraeni¹⁾, Widdhi Bodhi¹⁾, Herny Simbala¹⁾

¹⁾Program Studi Farmasi FMIPA UNSRAT Manado, 95115

ABSTRACT

Crowshaft palm nuts (Areca vestiaria), from the Arecaceae family, have been used by the people of North Sulawesi for cancer medicine, diabetes, and male contraception. This study aims to see the effect of the consumption of crowshaft palm nuts extract on macroscopic description of cardiac organ in white mouse. The study was conducted using 12 male wistar rats, divided into four groups of doses, administered with ethanol extract of crowshaft palm nuts orally (7,2 mg/mL, 14,4 mg/mL, 21,6mg/mL), and one group as negative control group for a comparison. The testing period was conducted for 40 days, with observations made in the form of rat body weight, macroscopic observation of cardiac organ and observation of organ weight. The results showed that the administered of crowshaft palm nuts extracts did not cause significant changes in macroscopic description of cardiac organ. In the analysis of the research using One Way ANOVA test, the result of the test showed that there was no significant difference in the average of body weight weighing and rat organ weight ($p > 0.05$). It can be concluded that the ethanol extract of crowshaft palm nuts did not affect the macroscopic description of cardiac organ.

Keywords: *Crownshaft palm (Areca vestiaria), cardiac macroscopic, white rat (Rattus norvegicus)*

ABSTRAK

Pinang yaki (*Areca vestiaria*) termasuk familia Arecaceae, telah digunakan oleh masyarakat Sulawesi Utara sebagai obat kanker, diabetes, dan kontrasepsi pria. Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh yang ditimbulkan dari konsumsi ekstrak Pinang yaki terhadap gambaran makroskopis organ jantung pada tikus putih. Penelitian dilakukan menggunakan hewan percobaan tikus putih jantan galur wistar berjumlah 12 ekor, yang dibagi dalam empat kelompok dosis yang diberi ekstrak etanol buah Pinang yaki secara oral yaitu (7,2mg/mL, 14,4mg/mL, 21,6mg/mL) dan satu kelompok kontrol negatif sebagai pembandingan. Masa pengujian dilakukan selama 40 hari, dengan pengamatan yang dilakukan berupa pengamatan berat badan tikus, pengamatan makroskopis organ jantung dan pengamatan berat organ. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak buah Pinang yaki tidak menimbulkan perubahan yang signifikan pada gambaran makroskopis organ jantung. Pada analisis penelitian menggunakan uji One way ANOVA hasil pengujian tersebut menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna pada hasil penimbangan rata-rata berat badan dan berat organ jantung tikus ($p > 0.05$). dapat disimpulkan ekstrak etanol buah Pinang yaki tidak berpengaruh pada gambaran makroskopis organ jantung.

Kata Kunci : *Pinang yaki (Areca vestiaria), makroskopis jantung, tikus putih (Rattus norvegicus)*

PENDAHULUAN

Tumbuhan Pinang yaki (*Areca vestiaria*) di Indonesia digunakan oleh masyarakat sebagai bahan obat tradisional. Di Sulawesi utara masyarakat setempat menggunakan buah Pinang yaki (*Areca vestiaria*) untuk pengobatan penyakit seperti diabetes dan diare, juga suatu obat kontrasepsi pria. Hasil analisis Fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak buah Pinang yaki (*Areca vestiaria*) mengandung senyawa tanin, flavonoid dan triterpenoid. Senyawa-senyawa tersebut berpotensi sebagai agen pendamping kemoterapi (Simbala 2007).

Merujuk dari potensi anti kanker yang dimiliki oleh buah Pinang yaki (*Areca vestiaria*) yang sudah digunakan sebagai obat tradisional oleh sebagian masyarakat menyebabkan ketertarikan untuk mengembangkan obat tradisional Pinang yaki (*Areca vestiaria*) menjadi Fitofarmaka. Karena biaya untuk pengobatan kemoterapi sangat mahal mengakibatkan beberapa pengobatan kini mulai diarahkan pada pengobatan tradisional menggunakan bahan alam yang berpotensi sebagai agen kemopreventif dan berpotensi sebagai agen pendamping kemoterapi.

Obat tradisional telah banyak digunakan oleh masyarakat dalam usaha pengobatan sendiri (*self-medication*), profesi kesehatan/dokter umumnya masih enggan untuk meresepkan ataupun menggunakannya. Alasan utama keengganan profesi kesehatan untuk meresepkan atau menggunakan obat tradisional karena bukti ilmiah mengenai khasiat dan keamanan obat tradisional pada manusia masih kurang. (Pramono 2002).

Berdasarkan hal tersebut diatas, peneliti tertarik mengembangkan obat tradisional Pinang yaki (*Areca vestiaria*) menjadi Fitofarmaka. Dimana pengembangan obat tradisional menjadi Fitofarmaka harus melalui beberapa tahapan-tahapan seperti : seleksi, uji preklinik, terdiri atas uji toksisitas dan uji farmakodinamik standarisasi sederhana, penentuan identitas, pembuatan sediaan terstandar dan uji klinik. (Anonim, 2000). Pada penelitian ini dilakukan uji farmakodinamik secara in vivo terhadap hewan coba yang bertujuan untuk melihat pengaruh dari obat tradisional ekstrak buah Pinang yaki (*Areca vestiaria*) terhadap gambaran makroskopis organ jantung pada tikus putih. pengamatan makroskopis yang dimaksud ialah pengamatan organ yang bisa dilihat dengan mata telanjang tanpa bantuan alat pembesar.

METODOLOGI PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ialah Alat: beaker gelas 500mL, batang pengaduk, blender (Philips), kertas saring, ayakan 200mesh, aluminium foil, rotary evaporator (Bunchi), timbangan analitik (ADAM,KERN), oven (ecocell), corong pisah, gelas ukur, botol kecil, hot plate, sonifikator Janres ultra 8060D-H), kulkas pendingin, cawan petri, rak penelitian, kandang tikus, wadah makanan tikus, botol minuman tikus, kawat kasa, dadak padi, sonde oral, sarung tangan lateks, dispersible 10 cc (One Med), tempat otopsi, jarum pentul, gunting, pinset, pisau bedah dan toples.

Bahan yang digunakan ialah buah Pinang yaki (*Areca vestiaria*) yang sudah masak, etanol 96 % akuades, larutan CMC, eter, makanan (pellet) ayam dan

tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*).

Prosedur Kerja

Pembuatan Simplisia

Tahap awal dilakukan pengumpulan bahan baku buah Pinang yaki (*Areca vestiaria*). Buah Pinang yaki (*Areca vestiaria*) di sortasi basah untuk memisahkan kotoran dan bahan-bahan asing dari buah. Selanjutnya buah Pinang yaki (*Areca vestiaria*) dicuci dibawah air yang mengalir, ditiriskan kemudian dirajang kecil-kecil dengan menggunakan pisau, selanjutnya dikeringkan dengan cara diangin-anginkan selama 7 hari. Sampel kering kemudian dihaluskan menggunakan blender dan diayak menggunakan ayakan 200mesh dan didapatkan serbuk simplisia halus.

Pembuatan Ekstrak Buah Pinang yaki (*Areca vestiaria*)

Serbuk dari buah Pinang yaki (*Areca vestiaria*) ditimbang sebanyak 400 gr kemudian dimasukkan didalam wadah dan dimaserasi dengan pelarut etanol 96% sebanyak 1000 selama 5 hari dan di remaserasi selama 2 hari, larutan tersebut disaring menggunakan kain sifon kemudian disaring dengan kertas Whatman No 42 dan dimasukkan kedalam gelas erlenmeyer untuk dipisahkan residu dari filtrat (Frengki et al., 2014). filtrat kemudian diuapkan menggunakan vacuum rotary evaporator pada suhu 40o C sampai diperoleh ekstrak etanol yang pekat. Ekstrak etanol pekat kemudian diuapkan didalam oven dengan suhu 40o C sampai kental 1 x 24 jam, ekstrak kental dari buah Pinang yaki (*Areca vestiaria*) di timbang dan disimpan.

Pembuatan Larutan CMC 0,5 %

Larutan CMC dibuat dengan melarutkan 1g CMC ke dalam 30 mL

aquadest dipanaskan sambil diaduk sampai homogen kemudian ditambahkan dengan aquadest sampai volume 100mL, kemudian didinginkan.

Pembuatan Larutan Ekstrak Buah Pinang yaki (*Areca vestiaria*)

Dosis pemakaian ekstrak buah Pinang yaki (*Areca vestiaria*) dengan factor konversi dosis dari manusia (70kg) ke hewan uji (200g) dengan dikalikan 0,018 yaitu 7,2mg, 14,4mg dan 21,6mg. Ekstrak buah Pinang yaki (*Areca vestiaria*) ditimbang sesuai dengan dosis (0,72g, 1,44g, dan 2,16g) disuspensikan dengan larutan CMC 0,5% dalam labu ukur 100mL. Kemudian disonifikasi hingga homogen.

Perlakuan

Penelitian dilakukan perlakuan selama 40 hari, masing- masing konsentrasi menggunakan 3 hewan uji. Ekstrak buah Pinang yaki (*Areca vestiaria*) diberikan sesuai dengan dosis, yang diberikan secara oral dengan menggunakan sonde lambung metal dan dispo 10 mL dengan dosis perhari 1cc sonde lambung dimasukkan melalui mulut sampai esophagus, dimasukkan perlahan-lahan untuk menghindari refluks.

Pembedahan

Tikus yang akan dibedah dimatikan dengan cara memasukkan tikus kedalam toples yang sudah ditetesi cairan eter. Kemudian Setelah beberapa saat tikus di pindahkan di letakkan diatas baki parafin keempat kaki tikus ditusuk dengan jarum untuk mencegah gerakan-gerakan yang mengganggu pada saat pembedahan kemudian tikus siap di otopsi pembedahan diawali dengan membelah bagian perut bawah tikus hingga bagian dada, kemudian organ diambil keluar dari dalam tubuh organ yang diambil ialah organ jantung.

HASIL DAN PEMBAHASAN
Gambaran Makroskopis Tikus Putih
Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*)

Gambaran makroskopis tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) dapat dilihat pada Tabel 1 dibawah:

Tabel 1. Gambaran makroskopis jantung tikus putih jantan galur wistar

Kelompok Hewan Uji	Warna	Konsistensi	Berat Tikus	Berat Organ Jantung
Kontrol	Merah kecokelatan	Kenyal	165,333	0,682
A400	Merah kecokelatan	Kenyal	131,666	0,571
A800	Merah kecokelatan	Kenyal	137,666	0,623
A1200	Merah kecokelatan	Kenyal	133,333	0,584

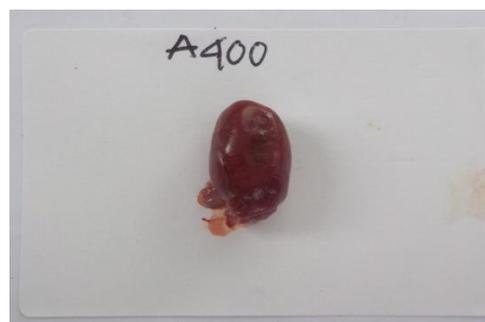
Pada tabel 1. Menunjukkan bahwa gambaran makroskopis organ jantung kelompok perlakuan memperlihatkan warna merah kecokelatan sama dengan kelompok kontrol. Konsistensi jantung sama yaitu kenyal sedangkan berat dan ukuran bervariasi antara satu kelompok dan kelompok lainnya.

Gambaran makroskopis tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) kelompok kontrol negatif tidak

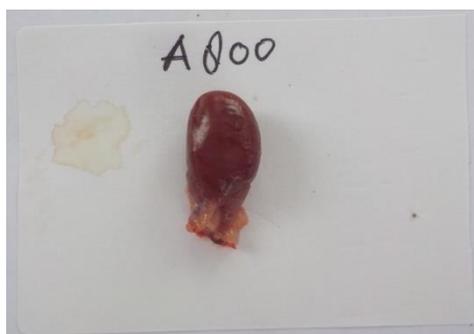
menunjukkan perubahan ataupun kelainan, jantung tidak mengalami pengerasan, permukaan halus dan berwarna merah kecokelatan. Pada kelompok perlakuan dosis I, dosis II, dan dosis III. gambaran makroskopis jantung tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) tidak menunjukkan perubahan ataupun kelainan yang bermakna. Jantung tidak mengalami pengerasan, permukaannya halus dan warnanya terlihat merah kecokelatan.



Gambar 1. Kontrol



Gambar 2. Dosis A400



Gambar 3. Dosis A800



Gambar 4. Dosis A1200

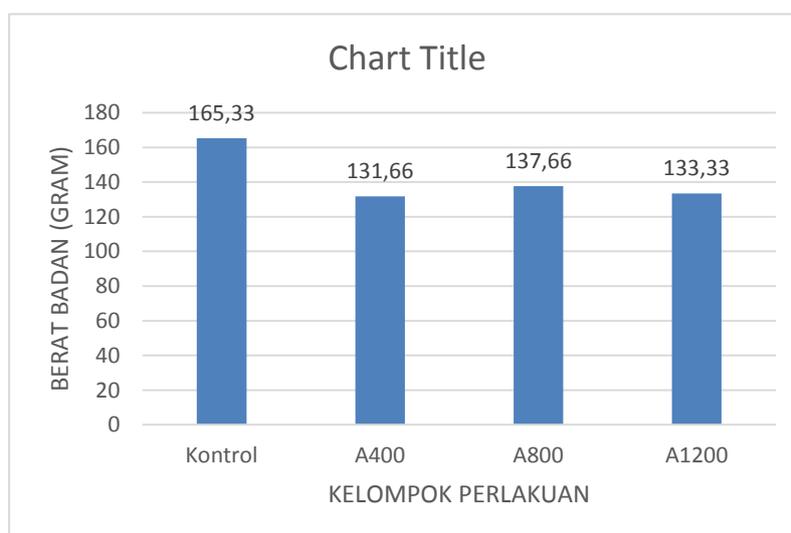
Salah satu organ yang memiliki fungsi terpenting adalah jantung. Jantung berfungsi sebagai alat pompa untuk mengedarkan darah, baik ke paru-paru maupun seluruh organ tubuh manusia yang lain. Karna pentingnya fungsi jantung ini maka jika terjadi suatu gangguan atau kerusakan pada organ ini akan mengakibatkan terganggunya seluruh kinerja sistem yang ada didalam tubuh manusia. pada penelitian ini pemberian ekstrak etanol buah Pinang yaki (*Areca vestiaria*) selama 40 hari tidak menimbulkan perubahan yang signifikan, gambaran makroskopis jantung tampak normal dan tidak berbeda bila dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif . Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol buah Pinang yaki (*Areca vestiaria*) tidak memberi efek yang dapat merusak jantung.

Pada Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Klausena (*Clausena anisata Hook.f.*) Hasil pemeriksaan mikroskopis terhadap organ jantung hewan percobaan

pada kelompok yang mendapatkan perlakuan secara deskriptif dapat dikatakan tidak ditemukan adanya perubahan yang berarti (Yusuf, 2011). Di dukung juga oleh hasil penelitian Soeksmanto (2010), pada Uji Toksisitas Akut Ekstrak Air Tanaman Sarang semut (*Myrmecodia pendans*). Berdasarkan pengamatan patologi anatomi yang dilakukan, umumnya pemberian dosis ekstrak air tanaman sarang semut tidak menimbulkan kelainan yang menyebabkan hewan sakit. Penampakan organ jantung yang diamati tampak normal. Demikian pula pada pengamatan mikroskopis, menunjukkan pemberian ekstrak tanaman sarang semut, tidak menyebabkan adanya kelainan yang berarti pada organ.

Hasil Penimbangan Berat Badan tikus Putih Jantan Galur Wistar(*Rattus norvegicus*)

Data rata-rata hasil penimbangan berat badan tikus wistar setelah perlakuan dapat dilihat pada gambar 5.



Gambar 5. Grafik rata- rata hasil penimbangan berat badan tikus wistar

Dari grafik hasil penimbangan berat badan tikus di atas dapat di lihat

bahwa dari keempat kelompok perlakuan yang menunjukkan penurunan berat

badan paling rendah terdapat pada dosis A400, sedangkan berat badan yang paling tinggi terdapat pada kelompok kontrol negatif . Akan tetapi perubahan berat badan pada tikus wistar yang mendapat perlakuan tidak begitu berbeda, bila dibandingkan dengan kelompok kontrol, untuk itu karena data berat yang didapat belum bisa memberikan hasil yang pasti, maka perlu dilakukan pengujian secara statistic untuk melihat apakah terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan terhadap kelompok kontrol negatif.

Pengukuran berat badan tikus adalah salah satu data pendukung guna melihat pengaruh toksisitas. Penimbangan berat badan hewan uji bertujuan untuk mengetahui kesehatan hewan uji serta memantau perubahan berat badan pada hasil rata rata penimbangan berat badan tikus tiap kelompok perlakuan diatas terdapat perubahan berat badan antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol negatif, terjadinya perubahan berat badan tikus dapat dikarenakan adanya proses pertumbuhan yang dialami oleh tikus, dan juga adanya pengaruh pemberian ekstrak etanol buah Pinang yaki (*Areca vestiaria*).

Uji toksisitas buah Pinang yaki (*Areca vestiaria*). menggunakan Metode BSLT (Brine Shrimp Lethality Test) (Simbala, 2007). pada penelitian tersebut konsentrasi ekstrak Pinang yaki (*Areca vestiaria*). yang digunakan dalam uji toksisitas yaitu 400, 600, 800, dan 1000ppm. dan hasil penelitian menunjukkan ekstrak biji pinang yaki (*Areca vestiaria*). memiliki potensi bioaktif, dalam hal ini berada pada nilai LC50 sebesar 334.99 ppm, berarti pada konsenrasi tersebut menyebabkan kematian 50% hewan uji Nilai tersebut

menunjukkan bahwa secara farmakologis bersifat toksik terhadap hewan uji.

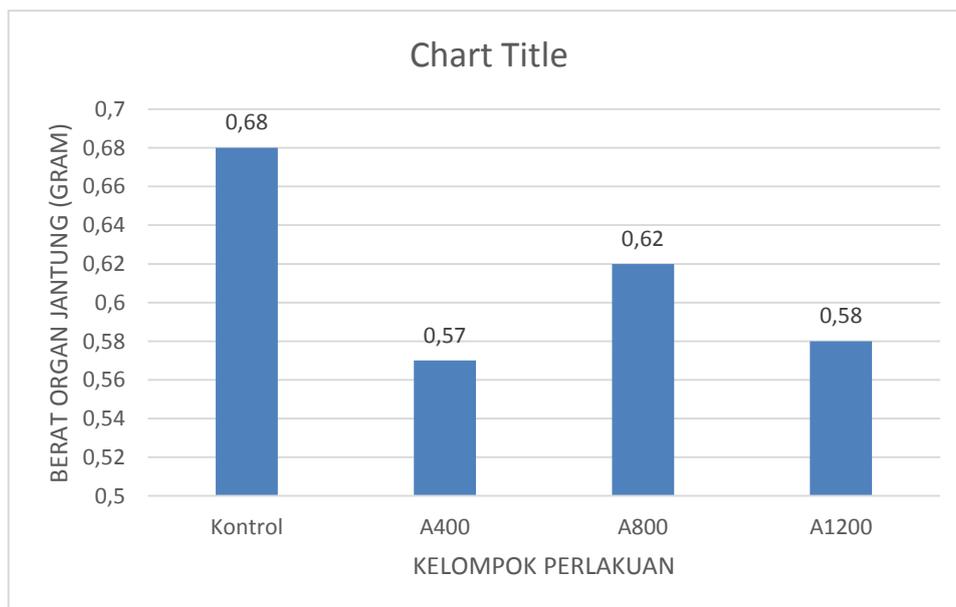
penelitian National Centre Institut (NCI) Amerika Serikat, suatu ekstrak atau fraksi dari suatu tanaman dianggap mempunyai potensi bioaktif terhadap kematian hewan uji jika dinilai $LC50 < 1000$ ppm, hanya spektrum keaktifannya masih sangat luas, semakin kecil nilai LC50nya, maka ekstrak tadi akan semakin toksik. Hal inilah yang menjadi dasar adanya penurunan berat badan paling rendah pada kelompok perlakuan A400 (Meyer et al. 1982, Solis et al. 1983). Didukung oleh hasil penelitian Kuncarli and Djunarko (2014), uji toksisitas subkronis infusa daun Sirih merah terhadap gambaran makroskopis jantung pada hasil penelitiannya pada pengukuran berat badan tikus jantan menunjukkan hasil yang berbeda bermakna antara kelompok perlakuan dan kontrol *aquadest*, terjadinya perubahan berat badan dapat dikarenakan proses pertumbuhan yang dialami oleh tikus jantan maupun betina dan adanya pengaruh dari pemberian infusa daun sirih merah, dan disimpulkan bahwa pemberian infusa daun Sirih merah maupun kontrol pemberian *aquadest* menunjukkan peningkatan dan penurunan, namun tidak menunjukkan hasil perbedaan yang bermakna.

Dari hasil pengujian anova pada pengujian berat badan tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) menunjukkan nilai Sig 0,208 ($p > 0.05$) artinya tidak ada perbedaan diantara perlakuan secara statistic. Tidak ada perbedaan secara statistik menunjukkan bahwa variasi atau keragaman diantara kontrol negatif, perlakuan dosis A400, perlakuan dosis A800 dan perlakuan dosis 1200. Sehingga dari hasil uji statistik ini,

tidak ada perbedaan secara bermakna pada berat badan tikus kelompok perlakuan terhadap berat badan tikus kelompok kontrol negatif.

Hasil Penimbangan Berat Organ Jantung Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*)

Data rata-rata hasil penimbangan berat organ jantung tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) setelah perlakuan dapat dilihat pada gambar 6 di bawah



Gambar 6 . Grafik rata- rata hasil penimbangan berat organ jantung tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*)

hasil penimbangan di atas menunjukkan bahwa hasil rata rata perubahan berat organ jantung pada kelompok perlakuan A400, A800 dan A1200 tidak begitu berbeda Bila dibandingkan dengan data sebelumnya pada rata-rata berat badan tikus wistar, yaitu dari keempat kelompok perlakuan yang menunjukkan penurunan berat badan paling rendah terdapat pada dosis A400, sedangkan berat badan paling tinggi terdapat pada kelompok kontrol negatif Akan tetapi perubahan berat badan pada tikus wistar yang mendapat perlakuan tidak begitu berbeda, bila dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif, untuk itu karena data berat yang didapat belum bisa memberikan hasil yang pasti, maka perlu dilakukan pengujian secara statistic

untuk melihat apakah data rata-rata hasil yang didapatkan terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan terhadap kelompok kontrol negatif.

Dari hasil pengujian anova pada pengujian berat organ jantung tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) menunjukkan nilai Sig menunjukkan nilai Sig 0,683 ($p > 0.05$) artinya tidak ada perbedaan secara statistic. Tidak ada perbedaan secara statistic menunjukkan bahwa variasi atau keragaman diantara kontrol negatif, perlakuan dosis A400, perlakuan dosis A800 dan perlakuan dosis 1200.. Sehingga dari hasil uji statistik ini, tidak ada perbedaan secara bermakna pada berat organ Jantung tikus terhadap berat organ Jantung tikus kontrol negatif.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang didapatkan bahwa ekstrak etanol buah Pinang yaki (*Areca vestiaria*) tidak berpengaruh terhadap gambaran makroskopis organ jantung pada tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) dan pada hasil penimbangan rata-rata berat badan dan berat organ Jantung tikus di uji menggunakan uji *One way* ANOVA Hasil pengujian tersebut menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna pada taraf uji 0,05 antara berat organ kelompok kontrol, dosis A400, dosis A800, dan dosis A1200 ($p > 0,05$) Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol buah Pinang yaki (*Areca vestiaria*) tidak memberi efek yang dapat merusak jantung.

SARAN

Apabila melakukan penelitian yang sama atau sejenis perlu dilakukan pengamatan histopatologi pada organ jantung tikus wistar, agar potensi keamanan suatu zat kimia lebih jelas serta dilakukan *second observer* oleh ahli patologi anatomi.

Apabila melakukan penelitian yang sama perlu dilakukan pengamatan makroskopis dan histopatologi pada organ organ vital seperti hati, ginjal dan lambung agar potensi ketoksikan suatu zat kimia lebih jelas.

DAFTAR PUSTAKA

Amaliyah, R.F.2015.Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Air Daun Katuk (*Sauropus androgynus*(L.) Merr.) Terhadap Berat Jantung dan histology jantung tikus putih (*Rattus norvegicus*) Betina. Skripsi, Malang : Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

- Anonim. 2005. Kebijakan Obat Nasional. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Anonim. 2006. Kebijakan Obat Tradisional Indonesia. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Kuncarli,I. Djunarko,I.2014. Uji Toksisitas Subkronis Infusa Daun Sirih Merah (*Piper Crocatum Ruiz & Pav*) Pada Tikus: Studi Terhadap Gambaran Mikroskopis Jantung dan Kadar Sgot Darah. Vol 11 No 2.
- Listyorini, I. Pugh.2012. Uji Keamanan Ekstrak Kayu Jati (*Tectona Grandis L.F*) Sebagai Bio-Larvasida Aedes Aegypti Terhadap Mencit.Skripsi, Semarang: Universitas Negeri Semarang.
- Mulyaningsih,B. 1999. Uji Toksisitas Minyak Atsiri jahe (*Zingiber officinale*) sebagai antiparasitis pada hewan uji mencit dan tikus. Vol 31 No 2.
- Pramono E.2002. The commercial use of traditional knowledge and medicinal plants in Indonesia. Submitted for multi-stakeholder dialogue on trade, intellectual property and biological resources in Asia.
- Sajoyono, R. 2011. Efek Perlindungan Ekstrak Meniran (*Phyllanthus niruri Linn.*) Terhadap Kerusakan Histologi Lambung Mencit (*Mus musculus*) Yang Diinduksi Aspirin, Skripsi, Surakarta : FK UNS
- Simbala., Rondonuwu S., de Queljoe E. 2004. Keanekaragaman Tumbuhan Obat di Kabupaten Bolaang Mongondow.
- Simbala, 2006.Kajian Etnobotani, Proksimat dan Fitokimia Pinang yaki (*Areca vestiaria Giseke*). Eugenia 2006;12:173-183.
- Simbala, H.E.I. 2007. Keanekaragaman Floristik dan pemanfaatan Sebagai Tumbuhan Obat di Kawasan

- Konservasi II Taman Nasional Bogani Nani Wartabone (Kabupaten Bolaang Mongondow, Sulawesi Utara). [Disertasi].* Institut Pertanian Bogor : Bogor.
- Simbala, H.E.I. 2007. Uji Toksisitas dan Uji Preklinik Areca vestiaria/Pinang yaki sebagai antifertilitas.
- Soeksmanto, A. 2009. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Air Tanaman Sarang Semut (*Myrmecodia pendans*) Terhadap Histologi Organ Hati Mencit. Vol 12 No 2.
- Sumiwi Adi,S. Uji Toksisitas Subkronis Minyak Atsiri Kulit Batang Sintok (*Cinnamomum sintoc Bl.*) Pada Tikus Putih Galur Wistar.
- Permata Sari, W. 2010 . *uji toksisitas akut campuran ekstrak etanol daun sirih (Piper betle L.) dan ekstrak kering gambir (Uncaria gambir R.) terhadap Mencit putih Jantan.* Skripsi, Jakarta: Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah.
- Yusuf, H. 2011. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Klausena (*Clausena anisata Hook.f.*). Vol 11 No 1.