

Pengaruh Pemberian *Lozenges* Kombinasi Kulit Pisang dan Kulit Nanas terhadap Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) galur Wistar

Adelita Ahyanurri^{1*}, Liza Pratiwi¹, Hadi Kurniawan¹, Inarah Fajriaty¹, Siti Nani Nurbaeti¹, Fajar Nugraha¹, Pratiwi Apridamayanti¹

¹Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinis, Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Jl. Prof. Dr. H. Hadari Nawawo Pontianak 78115, Indonesia

* Penulis Korespondensi. Email: adelitaahyanurri@gmail.com

ABSTRAK

Kulit pisang dan kulit nanas memiliki kandungan kalium yang tinggi. Kombinasi keduanya berpotensi untuk dimanfaatkan menjadi sediaan *lozenges* sebagai terapi suportif kalium. Keamanan *lozenges* kombinasi kulit pisang dan kulit nanas harus dipastikan melalui uji toksisitas akut. Salah satu parameter yang diamati selama pengujian toksisitas adalah indeks organ. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan dosis dan toksisitas pada pemberian oral secara akut *lozenges* kombinasi kulit pisang dan kulit nanas terhadap indeks organ jantung, paru-paru, hati, limpa, dan ginjal pada tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) galur Wistar. Pengujian toksisitas akut dilakukan dengan metode OECD 425 *Up-and-Down Procedure* (UDP). Tikus dikelompokkan menjadi kelompok dosis 2000 mg/KgBB dan kelompok dosis 5000 mg/KgBB sebanyak 5 ekor perkelompok. Data indeks organ masing-masing kelompok dianalisis menggunakan SPSS *Independent Sample T-test* dengan taraf kepercayaan 95% ($p>0,05$). Hasil penelitian menunjukkan indeks organ jantung, paru-paru, hati, limpa dan ginjal antar kelompok dosis 2000 mg/KgBB dan 5000 mg/KgBB tidak berbeda signifikan ($p>0,05$). Berdasarkan hasil yang diperoleh, dapat disimpulkan bahwa sediaan *lozenges* kombinasi kulit pisang dan kulit nanas tidak memberikan pengaruh terhadap indeks organ jantung, paru-paru, hati, limpa dan ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) galur Wistar.

Kata Kunci:

Indeks Organ, Kulit Nanas, Kulit Pisang, *Lozenges*, Toksisitas Akut

Diterima:
27-02-2022

Disetujui:
5-03-2022

Online:
10-03-2022

ABSTRACT

Banana peel and pineapple peel have high potassium content. The banana peel and pineapple peel combination can be used as lozenges in potassium supportive therapy. The safety of banana peel and pineapple peel combination lozenges must be ensured by the acute toxicity test. One of the parameters observed during toxicity testing is the organ index. This study aims to determine the relationship between dose and toxicity in acute oral administration of banana peel and pineapple peel combination lozenges on the heart, lungs, liver, spleen, and kidneys organ index in white rats (*Rattus norvegicus* L.) Wistar strain. Acute toxicity based on OECD 425 guidelines for the Up-and-Down Procedure (UDP) method. Rats were grouped into 2000 mg/kg BW and 5000 mg/kg BW dose groups, consisting of 5 rats. Organ indexes were analyzed using SPSS Independent Sample T-test with 95% confidence level ($p > 0.05$). The result showed no significant difference between both doses ($P > 0.05$) in heart, lungs, liver, spleen, and kidneys organ index. Based on the results, it can be concluded that banana peel and pineapple peel combination lozenges did not affect white rats' heart, lungs, liver, spleen, and kidney organ index.

Copyright © 2022 Jsscr. All rights reserved.

Keywords:

Organ Index, Pineapple Peel, Banana Peel, Lozenges, Acute Toxicity

Received:
2022-02-27

Accepted:
2022-03-5

Online:
2022-03-10

1. Pendahuluan

Indonesia merupakan negara tropis yang memiliki keanekaragaman hayati. Indonesia diperkirakan memiliki 30.000 spesies tanaman obat. Sebanyak 7.500 spesies diantaranya diketahui memiliki khasiat herbal. Namun, jenis tanaman obat yang telah dimanfaatkan menjadi obat herbal hanya 1.200 spesies. Tanaman obat dimanfaatkan oleh masyarakat menjadi bahan baku bumbu dapur dalam rumah tangga, bahan baku industri makanan dan minuman, obat tradisional, dan kosmetik[1]. Jenis tanaman obat yang dapat dimanfaatkan sebagai obat herbal adalah tanaman pisang kepok (*Musa paradisiaca* L.) dan nanas (*Ananas comosus*).

Tanaman pisang dan nanas merupakan komoditas unggulan di Indonesia. Berdasarkan data Badan Pusat Statistik pada tahun 2020, produksi nanas di Indonesia mencapai 2.447.243 ton. Sedangkan, produksi pisang di Indonesia mencapai 8.182.756 ton. Tingginya produksi nanas dan pisang di Indonesia disertai tingginya konsumsi pisang dan nanas di masyarakat [2]. Masyarakat biasanya mengonsumsi pisang dan nanas hanya bagian dagingnya saja, sedangkan bagian kulit tidak diolah yang akhirnya menjadi limbah. Limbah yang dibiarkan tanpa diolah menyebabkan pencemaran lingkungan. Salah satu bentuk optimalisasi limbah kulit pisang dan kulit nanas yaitu dengan mengolah limbah tersebut menjadi sediaan farmasi.

Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan tanaman pisang kepok dan nanas mengandung kalium dalam jumlah yang tinggi. Sumber kalium terdapat pada buah pisang dan buah nanas baik dari bagian daging maupun kulitnya. Bagian kulit mengandung kalium lebih tinggi daripada bagian daging. Kandungan kalium kulit pisang kepok sebesar $1.312,63 \pm 4,13$ mg/100 g dan kandungan kalium kulit nanas sebesar $1.349,5 \pm 28,9$ mg/100 g [3,4]. Hasil penelitian lainnya menunjukkan kombinasi kulit pisang dan kulit nanas memiliki kandungan kalium yang lebih tinggi yaitu $4.748,3$ g/100 g [5]. Oleh karena itu, kombinasi kulit pisang dan kulit nanas berpotensi untuk dimanfaatkan menjadi sediaan farmasi berupa *lozenges* sebagai terapi suportif kalium.

Pemanfaatan limbah kulit pisang dan kulit nanas menjadi sediaan farmasi harus terjamin aman [6]. Kulit pisang dan kulit nanas memiliki beberapa potensial toksik. Penelitian sebelumnya menunjukkan pada limbah kulit pisang dan kulit nanas terkandung logam Pb, bakteri patogen, dan senyawa saponin yang dapat menyebabkan hemolysis [7,8,9,10]. Pengujian terhadap toksisitas dari sediaan *lozenges* kombinasi kulit pisang dan kulit nanas perlu dilakukan untuk memastikan keamanan sediaan. Salah satu parameter yang diamati pada pengujian toksisitas suatu senyawa atau sediaan uji adalah indeks organ. [11]

Indeks organ dapat menjadi data pendukung sebagai indikator pengaruh senyawa uji terhadap organ hewan uji. Penelitian Ibrahim, dkk. (2012) menunjukkan pemberian timbal asetat pada hewan uji menyebabkan peningkatan secara signifikan berat dan indeks organ hati, ginjal, jantung, dan limpa tikus. Peningkatan indeks organ dapat disebabkan nekrosis dan apoptosis yang berhubungan dengan akumulasi lipid pada organ [12].

Data toksisitas akut pada parameter indeks organ jantung, paru-paru, hati, limpa, dan ginjal dari sediaan *lozenges* kombinasi kulit pisang dan kulit nanas belum tersedia. Oleh karena itu, uji toksisitas akut perlu dilakukan pada sediaan *lozenges* kombinasi kulit pisang dan kulit nanas untuk memastikan keamanan sediaan sebelum diberikan kepada manusia. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan dosis dan toksisitas pada pemberian oral secara akut *lozenges* kombinasi kulit pisang dan kulit nanas terhadap indeks organ jantung, paru-paru, hati, limpa, dan ginjal pada tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) galur Wistar.

2. Metode

Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmakologi dan Klinis Program Studi Farmasi, Universitas Tanjungpura, Pontianak, Kalimantan Barat.

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu alat bedah (M376108), ayakan 20 mesh, baskom, batang pengaduk, bejana infusa, blender (Philips), cawan penguap, corong buchner, corong kaca, erlenmeyer, gelas beker (Iwaki pyrex), hot plate (HP 10-2), kain flanel, kertas saring, kandang hewan uji, kapas, keranjang, kompor, mortar dan stamper, neraca analitik (Shimadzu AUY-220), oven, penjepit cawan, paralon, pinset, pisau, platform, sendok tanduk, sonde oral, spatula, spuit 3 cc (Terumo), talenan, termometer, timbangan tikus (Ohaus PioneerTM), tisu, dan toples.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu asam pikrat (Riedel-de Haën Chemical), akuades, glukosa c.p. (Pudak), kloroform p.a. (EMSURE), kulit nanas (*Ananas comosus*), kulit pisang (*Musa paradisiaca* L.), pakan hewan uji charoen pokphand 551, dan sukrosa c.p. (ROFA). Kulit pisang dan kulit nanas dikumpulkan pada Desember 2021 dari Pasar Teratai Kecamatan Pontianak Barat, Kota Pontianak, Provinsi Kalimantan Barat.

Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) betina galur Wistar yang memenuhi kriteria yaitu sehat, tingkah laku dan aktivitas normal, tidak ada kelainan anatomi yang tampak, rambut tidak kusam, rontok atau botak, tidak hamil,

berat badan minimal 120 gram dengan variasi berat badan tidak lebih dari 20%, dan umur 6 sampai 8 minggu. Hewan uji diaklimatisasi selama 7 hari di dalam kandang dengan 12 jam terang dan 12 jam gelap. Pemberian makanan sesuai standar laboratorium dan minuman diberikan tanpa batas (*ad libitum*). Kaji etik penggunaan hewan uji dalam penelitian ini telah dinyatakan lolos oleh Komite Kaji Etik Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak, Kalimantan Barat dengan nomor surat 227/UN22.9/PG/2022.

Preparasi Sampel

Kulit pisang dan kulit nanas disortir, dicuci, dirajang, kemudian dikeringkan dengan oven pada suhu 50°C sampai kering. Simplisia kulit pisang dan kulit nanas kering disortir dan dihaluskan menggunakan blender kemudian diayak dengan ayakan nomor mesh 20. Sebanyak 200 gram simplisia kulit pisang dan kulit nanas (3:1) diekstraksi menggunakan metode infusa. Campuran dipanaskan dalam pelarut akuades hingga suhu 90°C, kemudian direbus selama 15 menit. Setelah itu, infusa disaring menggunakan kertas saring. Ampas dari hasil penyaringan diekstraksi kembali dengan 3 kali pengulangan. Hasil infusa dipekatkan dengan oven pada suhu 50°C selama 24 jam. Ekstrak kombinasi kulit pisang dan kulit nanas selanjutnya digunakan dalam pembuatan lozenges. Sediaan uji dibuat dalam dua jenis dosis yaitu dosis 2000 mg/KgBB dan 5000 mg/KgBB. Glukosa dan sukrosa (70%:30%) dilarutkan dalam 100 mL air mendidih. Ekstrak dimasukkan ke dalam campuran dan dihomogenkan hingga larut.^[5]

Perlakuan Hewan Uji

Hewan uji dikelompokkan menjadi 2 kelompok yaitu kelompok dosis 2000 mg/KgBB dan dosis 5000 mg/KgBB dengan 5 ekor masing-masing kelompok. Sediaan uji diberikan dalam dosis tunggal oral. Pemberian sediaan uji disesuaikan dengan berat badan masing-masing tikus dengan ketentuan maksimal volume sediaan 1 ml/100 gBB. Kemudian, semua hewan uji diamati tanda-tanda efek toksik akut selama 14 hari. Pada akhir pengujian, hewan uji ditimbang dan diterminasi untuk dilakukan pengamatan indeks organ [11,13].

Pengamatan Indeks Organ

Organ yang diamati yaitu jantung, paru, hati, limpa, dan ginjal. Pengamatan dilakukan terhadap ada tidaknya kerusakan masing-masing organ. Organ dikeringkan terlebih dahulu dengan kertas penyerap, kemudian segera ditimbang untuk mendapatkan berat organ. Indeks organ dalam % diperoleh dengan membandingkan berat organ dengan berat badan hewan uji. Perhitungan indeks organ menggunakan rumus sebagai berikut [11]:

$$\text{Indeks organ} = \frac{\text{Berat organ (gram)}}{\text{Berat badan tikus (gram)}} \times 100\%$$

Analisis Data

Data indeks organ dianalisis menggunakan *software* SPSS (*Statistical Product and Service Solutions*) dengan analisis *Independent Sample T-test* dengan taraf kepercayaan

95% ($p > 0,05$) [14,15,16]. Variabel independen pada penelitian ini adalah dosis sediaan uji yaitu dosis 2000 mg/KgBB dan dosis 5000 mg/KgBB. Sedangkan, variabel dependen yaitu data indeks organ. Tujuannya untuk menganalisis ada tidaknya pengaruh dari perbedaan pemberian dosis terhadap indeks organ hati, ginjal, jantung, paru-paru, dan limpa.^[18] Hasil analisis dengan nilai signifikansi $> 0,05$ menunjukkan variabel independen mempunyai pengaruh yang signifikan terhadap variabel dependen. Sedangkan, hasil analisis dengan nilai signifikansi $< 0,05$ menunjukkan variabel independen tidak mempunyai pengaruh yang signifikan terhadap variabel dependen.^[18]

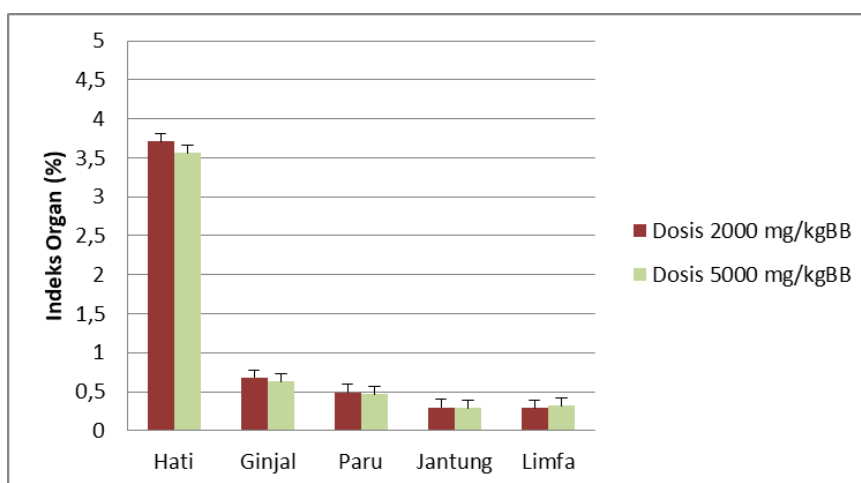
3. Hasil dan Pembahasan

Salah satu tujuan utama uji toksisitas praklinik adalah untuk mengidentifikasi organ target dari efek toksik senyawa uji. Data berat organ dan indeks organ dapat menjadi data pendukung sebagai indikator pengaruh senyawa uji terhadap organ hewan uji, namun tidak bisa menampilkan kerusakan pada organ. Oleh karena itu, dalam pengujian toksisitas dilakukan pengamatan indeks organ. Indeks organ merupakan perbandingan antara berat organ dengan berat badan hewan uji. Berat badan memiliki korelasi dengan berat organ. Perubahan berat badan dapat disertai dengan pembengkakan atau penyusutan organ [19,20]. Perbandingan indeks organ antara kelompok dosis 2000 mg/KgBB dan dosis 5000 mg/KgBB untuk melihat ada tidaknya perbedaan signifikan setelah pemberian sediaan dengan dosis yang berbeda.

Organ-organ yang diamati yaitu jantung, hati, paru-paru, ginjal, dan limpa. Berdasarkan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan, pengamatan organ dalam pengujian toksisitas sekurang-kurangnya dilakukan pada 5 organ utama yaitu jantung, paru, hati, limpa, dan ginjal [11]. Kelima organ tersebut merupakan organ vital yang memiliki peranan penting bagi tubuh. Jantung merupakan organ yang memiliki fungsi sebagai pemompa darah. Efek toksik dari zat xenobiotik pada jantung dapat menyebabkan degenerasi dan nekrosis miokard jantung. Hati dan ginjal merupakan organ yang penting dan sensitif terhadap aksi obat. Hati berperan dalam metabolisme obat, transportasi, dan pembersihan zat asing. Ginjal merupakan organ utama untuk ekskresi obat-obatan. Zat toksin dapat menyebabkan glomerulonefritis dan degenerasi granular tubulus epitel ginjal [20,21]. Limpa merupakan organ penting dalam pengaturan imunitas tubuh [22]. Kerusakan pada limpa dapat menyebabkan splenomegali dan gangguan kekebalan tubuh [23]. Paru-paru merupakan organ penting dalam sistem pernapasan dan pertukaran gas dalam tubuh. Paparan zat toksik yang bersifat pneumotoksitas ditandai dengan peningkatan secara signifikan kadar sel darah putih dan berat organ relatif paru-paru [24]. Pengamatan dilakukan terhadap berat organ dan indeks organ masing-masing kelompok yang dapat dilihat pada Tabel 1 dan Gambar 1.

Tabel 1. Rata-rata berat badan dan berat organ kelompok dosis 2000 mg/KgBB dan 5000 mg/KgBB

Kelompok Dosis	Berat Badan (g)	Jantung (g)	Paru (g)	Hati (g)	Ginjal (g)	Limpa (g)
2000 mg/KgBB	186,18	0,55	0,91	6,90	1,26	0,54
5000 mg/KgBB	201,29	0,58	0,95	7,19	1,28	0,64



Gambar 1. Indeks organ kelompok dosis 2000 mg/KgBB dan dosis 5000 mg/KgBB

Berdasarkan hasil perhitungan indeks organ kedua kelompok dosis, kelompok dosis 5000 mg/KgBB memiliki indeks organ limpa lebih tinggi daripada kelompok dosis 2000 mg/KgBB. Peningkatan indeks organ limpa dapat disebabkan adanya pengaruh sediaan uji terhadap sistem imun. Hasil ini perlu dianalisis lebih lanjut melalui histologi organ limpa. Pembesaran limpa dapat disebabkan meningkatnya jumlah sel langerhans yang berkaitan dengan adanya peningkatan sistem imun [25]. Peningkatan indeks organ secara signifikan dapat menjadi indikator adanya efek toksik senyawa atau sediaan uji. Penelitian Ibrahim, dkk. (2012) menunjukkan pemberian timbal asetat pada hewan uji menyebabkan peningkatan secara signifikan berat dan indeks organ hati, ginjal, jantung, dan limpa tikus dibandingkan kelompok normal. Peningkatan indeks organ dapat disebabkan nekrosis dan apoptosis yang berhubungan dengan akumulasi lipid pada organ. Pemberian timbal menyebabkan akumulasi lipid yang signifikan di dalam sel ginjal tikus [12].

Hasil analisis data indeks organ menunjukkkn nilai signifikansi yaitu $p > 0,05$, sehingga dapat disimpulkan bahwa indeks organ antara kelompok dosis 2000 mg/KgBB dan kelompok dosis 5000 mg/KgBB tidak berbeda signifikan. Perbedaan dosis pemberian sediaan uji tidak memberikan pengaruh terhadap perkembangan berat organ jantung, hati, paru-paru, limpa dan ginjal tikus. Hasil ini sejalan dengan penelitian Edenta, dkk (2017) yang menunjukkan pemberian ekstrak kulit pisang dosis 5000 mg/KgBB tidak menimbulkan kerusakan pada hati [26]. Penelitian lainnya oleh Ajayi, dkk. (2021) juga menunjukkan pemberian ekstrak kulit nanas dosis 5000 mg/KgBB tidak mempengaruhi indeks organ mencit [27].

4. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa sediaan *lozenges* kombinasi kulit pisang dan kulit nanas tidak mempengaruhi indeks organ tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) galur Wistar.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Laboratorium Farmakologi dan Farmasi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura yang telah menyediakan tempat dan alat untuk penelitian ini.

Referensi

- [1] Salim, Z., Munadi, E. (2017). Info Komoditi Tanaman Obat. Jakarta: Badan Pengkajian dan Pengembangan Perdagangan Kementerian Perdagangan Republik Indonesia.
- [2] Kementerian Pertanian. (2018). Statistik konsumsi pangan. Jakarta: Pusat Data dan Sistem Informasi Pertanian Sekretariat Jenderal Kementerian Pertanian.
- [3] Oyeyinka, B.O., Afolayan, A.J. (2019). Comparative evaluation of the nutritive, mineral, and antinutritive composition of *Musa sinensis* L. (Banana) and *Musa paradisiaca* L. (Plantain) fruit compartments. *Plants*. 8(12), 598.
- [4] Morais, D.R., Rotta, E.M., Sargi, S.C., Bonafe, E.G., Suzuki, R.M., Souza, N.E., dkk. (2017). Proximate composition, mineral contents and fatty acid composition of the different parts and dried peels of tropical fruits cultivated in Brazil. *J Braz Chem Soc*. 28(2),308-318.
- [5] Nugraha, F., Apridamayanti, P., Kurniawan, H., Fajriaty, I., Nurbaeti, S.N., Pratiwi, L., Anggraeni, S. (2021). Analisis kadar kalium ekstrak kombinasi kulit pisang (*Musa paradisiaca* L.) dan kulit nanas (*Ananas comosus* (L.) Merr) secara spektrofotometri serapan atom. *Jurnal Sains dan Kesehatan*. 3(6), 846-852.
- [6] BPOM RI. (2020). Peraturan BPOM Nomor 11 Tahun 2020 tentang kriteria dan tata laksana registrasi suplemen kesehatan. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- [7] Hammid, S.A., AINU, N., Selamanya, R. (2019). Anaerobic digestion of fruit wastes for biogas production. *IJARIIIE*. 5(4), 34-38.
- [8] Asquer, C., Pistis, A., Scanio, E.A. (2013). Characterization of fruit and vegetable wastes as a single substrate for the anaerobic digestion. *Environmental Engineering and Management Journal*. 12(S11), 89-92.
- [9] Sanatang, Lio T.M.P. (2021). Skrining bakteri pada kulit pisang dengan menggunakan media nutrient agar dan blood agar. *Bioma: Jurnal Biologi Makassar*. 6(1), 31-36.
- [10] Gunwantrao, B.B., Bhausahab, S.K., Ramrao, B.S., Subhash, K.S. (2016). Antimicrobial activity and phytochemical analysis of orange (*Citrus aurantium* L.) and pineapple (*Ananas comosus* L. Merr.) peel extract. *Annals of Phytomedicine*. 5(2), 156-160.

- [11] BPOM RI. (2014). Peraturan BPOM Nomor 7 Tahun 2014 Tentang Pedoman Uji Toksisitas Non Klinik secara In Vivo. Jakarta: BPOM RI.
- [12] Ibrahim, N.M., Eweis, E.A., Beltagi, H.S., Mobdy, Y.E. (2012). Effect of lead acetate toxicity on experimental male albino rat. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2(1), 41-46.
- [13] OECD/OCDE. (2008). Acute Oral Toxicity - Up-and-Down-Procedure (UDP). *Oecd Guidel Test Chem*. 425.
- [14] Hidayat, M., Prahastuti, S., Delima, E.R., Setiawati, L., Soemardji, A.A. (2017). High doses of soybean, jati belanda and their combination extracts have no acute toxic effects. *Heal Sci J Indones*. 8(2), 124-132.
- [15] Nugroho, R.A., Aryani, R., Manurung, H., Rudianto, R., Prahastika, W., Juwita, A., dkk. (2020). Acute and subchronic toxicity study of the ethanol extracts from *Ficus deltoidea* leaves in male mice. *Macedonian Journal of Medicinal Sciences*. 8(A), 76-83.
- [16] Amaral, L.A., Cavalcante, A.C.F.P.S., Almeida, T.S.F., Santos, M.M.R., Portugal, L.C., Santos, B.S., dkk. (2021). Acute and subacute (28 days) oral toxicity studies of tucum almond oil (*Bactris setosa* Mart.) in mice. *Drug and Chemical Toxicology*. 1-7.
- [17] Wati, H., Muthia, R., Kartini, Setiawan, F. (2021). Acute toxicity study of the ethanolic extract of *Eleutherine bulbosa* Urb in Wistar rats. *Pharmacy Education*. 21(2), 143-147.
- [18] Magdalena, R., Krisanti, M.A. (2019). Analisis penyebab dan solusi rekonsiliasi Finished Goods menggunakan hipotesis statistik dengan metode pengujian Independent Sample T-Test di PT.Merck, Tbk. *TEKNO*. 16(1), 35-48.
- [19] Nirogi, R., Goyal, V.K., Jana, S., Pandey, S.K., Gothi, A. (2014). What suits best for organ weight analysis: Review of relationship between organ weight and body/brain weight for rodent toxicity studie. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 5(4), 1525-1532.
- [20] Wang, W., Zhang, J., Zhou, X., Wei, X., Cheng, F., Li, B., dkk. (2019). Acute and subacute toxicity assessment of Oxyclozanide in wistar rats. *Frontiers in Veterinary Science*. 6(294).
- [21] Corsini, A., Bortolini, M. (2013). Drug-induced liver injury: the role of drug metabolism and transport. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 53(5), 463-474.
- [22] Cesta, M.F. (2006). Normal structure, function, and histology of the spleen. *Toxicologic Pathology*. 34, 455-465.
- [23] Less, J.G., White, D., Keating, B.A., Barki-Luke, M.E., Makker, P.G.S., Goldstein, D., Taylor, G.M. (2020). Oxaliplatin-induced haematological toxicity and splenomegaly in mice. *Plos One*.
- [24] Bouakkaz, I., Khelili, K., Rebai, T., Lock, A. (2018). Pulmonary toxicity induced by n-hexane in wistar male rats after oral subchronic exposure. *Dose-Response: An International Journal*. 1-8.

- [25] Chen, Y., Chen, S., Song, C., Yin, Z., Chen, Z., dkk. (2015). Acute and subchronic toxicity as well as evaluation of safety pharmacology of traditional Chinese medicine "Huhezi". *Int. J Clin Exp Med.* 8(8), 14553-14584.
- [26] Edenta, C., Okoduwa, S.I.R., Okpe, O. (2017). Effect of aqueous extract of three cultivars of banana (*Musa acuminata*) fruit peel on kidney and liver function indices in Wistar rats. *Medicines.* 4(77), 1-7.
- [27] Ajayi, A.M., Coker, A.I., Oyebanjo, O.T., Adebajo, I.M., Ademowo, O.G. (2021). *Ananas comosus* (L.) Merrill (pineapple) fruit peel extract demonstrates antimalarial, anti-nociceptive and anti-inflammatory activities in experimental models. *Journal of Ethnopharmacology.* 282(114576), 1-8.