

Pengaruh Pemberian Kombinasi Ekstrak Kulit Pisang dan Kulit Nanas terhadap Indeks Organ Tikus Wistar

Melania Niken Safira^{1*}, Pratiwi Apridamayanti¹, Hadi Kurniawan¹, Inarah Fajriaty¹, Fajar Nugraha¹, Siti Nani Nurbaeti¹, Liza Pratiwi¹

¹ Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura,
Jl. Prof. Dr. H. Hadari Nawawi, Pontianak 78124, Indonesia

* Penulis Korespondensi. Email: i1021181073@student.untan.ac.id

ABSTRAK

Kulit pisang dan kulit nanas mengandung kalium yang berpotensi untuk dikembangkan menjadi suplemen kesehatan. Pengembangan kulit pisang dan kulit nanas sebagai bahan suplemen kalium harus memenuhi aspek keamanan yang dapat dibuktikan dengan uji toksisitas subkronis. Penelitian uji toksisitas subkronik ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian kombinasi ekstrak kulit pisang dan kulit nanas secara berulang selama 28 hari terhadap indeks organ hati, ginjal, anak ginjal, paru-paru, jantung, dan limpa tikus putih galur Wistar. Penelitian ini menggunakan tikus putih jantan dan betina yang dibagi menjadi enam kelompok perlakuan yakni kelompok kontrol, dosis bawah, dosis tengah, dosis atas, kontrol satelit, dan dosis atas satelit. Hasil penelitian menunjukkan adanya peningkatan indeks organ hati dan ginjal, serta penurunan indeks organ anak ginjal yang signifikan setelah pemberian kombinasi ekstrak kulit pisang dan kulit nanas. Kesimpulan dari penelitian ini adalah kombinasi ekstrak kulit pisang dan kulit nanas memberikan pengaruh terhadap indeks organ hati, ginjal, dan anak ginjal pada tikus putih galur Wistar.

Kata Kunci:

Indeks Organ, Kulit Pisang, Kulit Nanas, Toksisitas Subkronik

Diterima:
3-03-2022

Disetujui:
10-03-2022

Online:
22-03-2022

ABSTRACT

Banana peel and pineapple peel contain potassium which may be developed into health supplements. The development of banana peels and pineapple peels as ingredients for potassium supplements must meet safety aspects that can be proven by subchronic toxicity tests. This subchronic toxicity test aimed to determine the effect of repeated administration of a combination of banana peel and pineapple peel extract for 28 days on the liver, kidney, kidney, lung, heart, and spleen index of Wistar rats. This research used male and female white rats which were divided into six treatment groups, namely the control group, low dose, middle dose, high dose, satellite control, and high dose satellite. The results showed that there was a significant increase in the liver and kidney organ index, and a significant decrease in the adrenal gland organ index after administration of a combination of banana peel and pineapple peel extract. This research concludes that the combination of banana peel and pineapple peel extract has an effect on the liver, kidney, and adrenal gland organ index in Wistar white rats.

Copyright © 2022 Jsscr. All rights reserved.

Keywords:

Banana Peel, Organ Index, Pineapple Peel, Subchronic Toxicity

Received:

Accepted:

Online:

1. Pendahuluan

Kalium merupakan mikronutrien yang memiliki fungsi yang sangat esensial bagi tubuh. Kalium berfungsi dalam mengatur keseimbangan volume cairan tubuh sehingga dapat mencegah peningkatan tekanan darah [1,2]. Oleh karena itu, lembaga kesehatan dunia (WHO) merekomendasikan asupan kalium minimal sebanyak 3.510 mg/hari untuk orang dewasa. Namun pada kenyataannya, sebagian besar populasi di dunia tidak memenuhi asupan kalium seperti yang dianjurkan. Bahkan prevalensi hipokalemia pada pasien rawat inap mencapai angka 21 persen [3].

Badan Pusat Statistik (BPS) mencatat Indonesia memproduksi 8,18 juta ton pisang dan 2,45 juta ton nanas pada tahun 2020. Pemanfaatan buah pisang dan nanas yang hanya sebatas buah konsumsi menyebabkan banyaknya limbah kulit pisang dan kulit nanas [4]. Padahal diketahui kulit pisang dan kulit nanas mengandung kalium yang bahkan lebih tinggi dibandingkan bagian buahnya [1,5]. Kalium yang terkandung di dalam kulit pisang sebesar 78,10 mg/g, sedangkan pada kulit nanas sebesar 0,93 mg/g [1,6]. Oleh karena itu, kombinasi kulit pisang dan kulit nanas berpotensi untuk dikembangkan menjadi suplemen dalam memenuhi kebutuhan kalium harian. Pernyataan ini sejalan dengan hasil penelitian Pratama (2021) yang menunjukkan pemberian kombinasi ekstrak kulit pisang dan kulit nanas selama 14 hari mampu meningkatkan kadar kalium pada serum darah tikus galur Wistar [7].

Selain kalium, kulit pisang dan kulit nanas juga mengandung senyawa lain seperti saponin. Menurut penelitian Rajemiarmoelisoa, *et al.* (2015), saponin dapat menyebabkan lesi pada organ hati, ginjal, dan paru-paru tikus [8]. Selain itu, kulit pisang dan kulit nanas juga mengandung cemaran logam berat Pb dan Cd. Berdasarkan uji pendahuluan, diketahui bahwa kombinasi ekstrak kulit pisang dan kulit nanas mengandung Pb dan Cd dengan kadar masing-masing di bawah 0,04 mg/ kg dan 0,02 mg/ kg. Walaupun dalam jumlah yang kecil, paparan berulang dari cemaran logam berat tersebut dikhawatirkan dapat terakumulasi di dalam tubuh. Hati dan ginjal merupakan organ yang paling terdampak karena menjadi tempat terakumulasinya logam Pb dan Cd [9-11].

BPOM dalam dalam PerBPOM No. 18 Tahun 2021 tentang Pedoman Uji Farmakodinamik Praklinik Obat Tradisional mempersyaratkan produk berbahan dasar obat tradisional harus memenuhi aspek keamanan, khasiat, dan mutu. Khususnya dalam aspek keamanan, produk berbahan dasar obat tradisional harus terbukti secara ilmiah aman digunakan [12]. Penentuan aspek keamanan dapat dilakukan dengan uji toksisitas subkronik yang berpedoman pada PerKaBPOM No. 7 Tahun 2014 tentang Pedoman Uji Toksisitas Nonklinis Secara *In Vivo*. Uji toksisitas subkronik bertujuan untuk menentukan keamanan sediaan uji dan mengkarakterisasi efek toksik yang ditimbulkan [13]. Indeks organ merupakan salah satu parameter pengujian toksisitas subkronik [14]. Pengamatan indeks organ dapat membantu mengidentifikasi pengaruh pemberian kombinasi ekstrak kulit pisang dan kulit nanas selama 28 hari terhadap ukuran dan fungsi organ pada tikus putih galur Wistar.

2. Metode

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat bedah, alat-alat gelas

(Iwaki-Pyrex), ayakan mesh 20, blender (Philips), cawan porselin, corong buchner, gunting, hot plate (HP 10-2), kandang tikus, keranjang, lemari pendingin (Toshiba), mortar dan stamper, oven, panci infus, pinset, pisau, pot salep, saringan kopi, sendok penyus, sonde oral, spatula, spuit injeksi 3 mL, timbangan analitik (Labtronics), timbangan tikus (Ohaus Pioneer), toples kaca, dan toples plastik. Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah aquadest, asam pikrat, glukosa, kain flanel, kapas, kloroform, kulit nanas, kulit pisang kepok, pakan tikus, dan sukrosa.

Pembuatan Sediaan Uji

Simplisia kulit pisang dan kulit nanas dihaluskan dengan blender kemudian diayak menggunakan ayakan *mesh* 20. Sebanyak 150 gram serbuk simplisia kulit pisang dan 50 gram serbuk simplisia kulit nanas diekstraksi dengan metode infusa menggunakan 2.000 ml aquadest selama 15 menit terhitung saat suhu mencapai 90°C. Proses infusasi diulangi sebanyak tiga kali. Hasil infusa disaring menggunakan vakum buchner yang permukaannya telah dilapisi kain flanel. Filtrat dipekatkan menggunakan oven pada suhu 50°C hingga diperoleh ekstrak kental [15]. Pembuatan sediaan uji dilakukan dengan cara meleburkan glukosa dan sukrosa dengan perbandingan 70%:30% menggunakan 100 ml aquadest [16]. Kombinasi ekstrak kulit pisang dan kulit nanas ditambahkan ke dalam basis glukosa dan sukrosa, lalu diaduk hingga homogen. Sediaan uji dibagi menjadi tiga tingkatan dosis yakni dosis 100 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, dan 1000 mg/kgBB [17].

Penyiapan Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) galur Wistar. Tikus harus dalam keadaan sehat, berumur antara 6-8 minggu, variasi bobot badan tidak melebihi 20% dari bobot rata-rata, dan tikus betina harus dalam keadaan nulipara dan tidak hamil. Tikus diaklimatisasi di Laboratorium Farmakologi dan Klinik Fakultas Farmasi Universitas Tanjungpura selama 7 hari. Tikus dikelompokkan secara acak menjadi 6 kelompok jantan dan 6 kelompok betina yang terdiri dari 5 ekor tikus per kelompok perlakuan. Tikus ditempatkan di dalam ruangan dengan suhu 22±3°C, kelembaban relatif antara 30-70%, pencahayaan 12 jam terang dan 12 jam gelap, terlindung dari kebisingan, dan diberi makan dan minum sesuai standar laboratorium (*ad libitum*) [13]. Pengelompokkan hewan uji dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Pengelompokkan hewan uji

Kelompok	Perlakuan
Kontrol	Basis Glukosa dan Sukrosa
Dosis Bawah	Kombinasi Ekstrak Kulit Pisang dan Kulit Nanas Dosis 100 mg/KgBB dengan Basis Glukosa dan Sukrosa
Dosis Tengah	Kombinasi Ekstrak Kulit Pisang dan Kulit Nanas Dosis 400 mg/KgBB dengan Basis Glukosa dan Sukrosa
Dosis Atas	Kombinasi Ekstrak Kulit Pisang dan Kulit Nanas Dosis 1000 mg/KgBB dengan Basis Glukosa dan Sukrosa
Kontrol Satelit	Basis Glukosa dan Sukrosa
Dosis Atas Satelit	Kombinasi Ekstrak Kulit Pisang dan Kulit Nanas Dosis 1000 mg/KgBB dengan Basis Glukosa dan Sukrosa

Uji Toksisitas Subkronik

Tikus ditimbang setiap hari selama 29 hari pada kelompok kontrol dan dosis, dan 43 hari pada kelompok satelit. Sediaan uji diberikan secara oral selama 28 hari berturut-turut pada semua kelompok perlakuan. Volume pemberian sesuai dengan bobot badan masing-masing tikus yakni 1 ml/100gBB. Pada kelompok satelit, setelah pemberian sediaan selama 28 hari, tikus dibiarkan selama 14 hari hanya dengan diberi makan dan minum (*ad libitum*) tanpa sediaan. Proses terminasi dilakukan pada hari ke-29 dan ke-43. Kemudian dilakukan pembedahan dan diambil organ hati, ginjal, anak ginjal, paru-paru, jantung, dan limpa untuk dihitung indeks organnya [13].

Pengamatan Indeks Organ

Pengamatan indeks organ dilakukan terhadap organ hati, ginjal, anak ginjal, paru-paru, jantung, dan limpa. Organ yang sudah bersih dari bagian-bagian lain yang tidak diperlukan selanjutnya ditimbang untuk mendapatkan bobot organ absolutnya. Kemudian dihitung indeks organ yang merupakan rasio antara bobot organ absolut dan bobot badan pada hari terakhir pengujian. Rumus indeks organ dapat dilihat sebagai berikut [13]:

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

Analisis Data

Data hasil perhitungan indeks organ dianalisis secara statistik menggunakan program SPSS (*Statistical Package for The Social Science*) pada tingkat kepercayaan 95% dengan metode uji *One Way ANOVA* yang dilanjutkan dengan uji *Post Hoc LSD (Least Significance Different)* untuk kelompok kontrol dan dosis [18], dan uji *Independent Sample T-Test* untuk kelompok satelit.

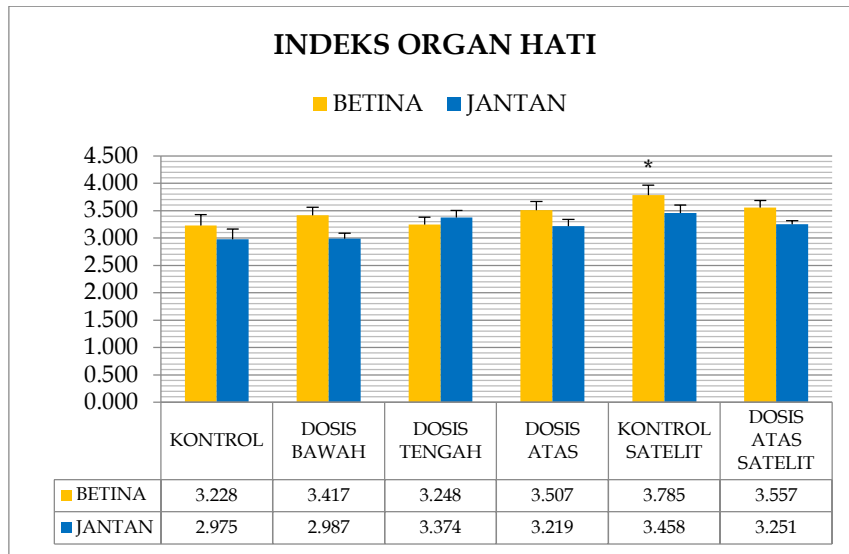
3. Hasil dan Pembahasan

Pengamatan Indeks Organ

Indeks organ merupakan indikator sensitif dalam mendeteksi kerusakan organ yang terjadi akibat paparan senyawa kimia [19]. Gambaran perubahan organ tubuh, baik pembesaran maupun penyusutan organ, merupakan salah satu indikator utama untuk mengamati efek toksik dari suatu sediaan uji [20]. Tujuan membandingkan indeks organ antara kelompok kontrol dan dosis adalah untuk mengamati efek paparan setelah pemberian sediaan uji selama 28 hari berturut-turut. Sedangkan tujuan membandingkan indeks organ pada kelompok satelit adalah untuk mengamati efek reversibilitas dan efek tertunda dari sediaan uji tersebut [21].

Pada gambar 1, terlihat bahwa indeks organ hati tikus jantan tidak berbeda nyata pada semua kelompok perlakuan, baik kelompok kontrol, dosis, maupun satelit ($p > 0.05$). Sedangkan pada tikus betina, diketahui terdapat kenaikan yang signifikan pada kelompok kontrol satelit bila dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p < 0.05$). Jadi dapat dikatakan bahwa basis glukosa dan sukrosa pada sediaan uji memberikan efek tertunda berupa kenaikan indeks organ hati tikus betina yang dibiarkan selama 14 hari pasca pemberian. Kenaikan indeks organ hati diduga karena adanya perubahan morfologi dan fisiologi akibat cedera pada sel hati, sehingga terjadi peningkatan

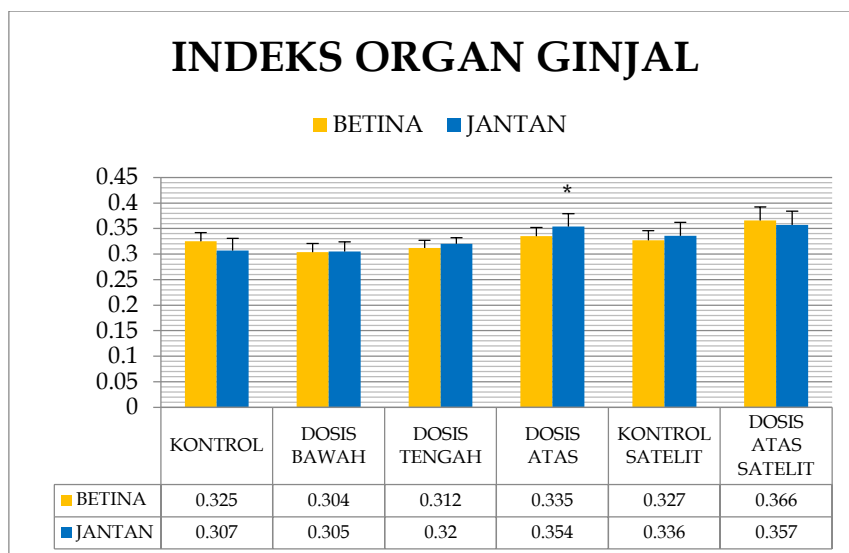
penyerapan air yang menyebar hingga ke sitoplasma sel. Akibatnya sel hati membengkak karena volume dan ukuran sel mengalami peningkatan [22].



Keterangan: * = ($p < 0.05$) terdapat perbedaan signifikan dengan kelompok kontrol

Gambar 1. Indeks organ hati

Apabila dilihat dari gambar 2, diketahui bahwa indeks organ ginjal pada tikus betina tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada semua kelompok perlakuan, baik kelompok kontrol, dosis, maupun satelit ($p > 0.05$). Namun berbeda pada tikus jantan, diketahui bahwa indeks organ ginjal kelompok dosis atas mengalami peningkatan yang signifikan bila dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p < 0.05$). Perbandingan antara kelompok dosis atas dan kelompok dosis atas satelit tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p > 0.05$). Sehingga dapat dikatakan bahwa pemberian sediaan uji dosis atas memberikan pengaruh berupa kenaikan indeks organ

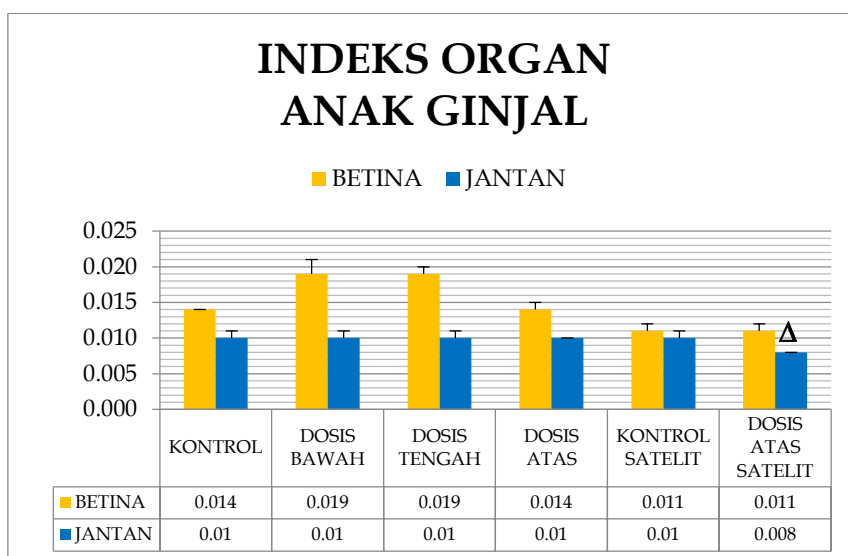


Keterangan: * = ($p < 0.05$) terdapat perbedaan signifikan dengan kelompok kontrol

Gambar 2. Indeks organ ginjal

ginjal tikus jantan, yang mana efek tersebut tetap bertahan (*irreversible*) bahkan setelah tikus dibiarkan selama 14 hari tanpa pemberian sediaan uji. Peningkatan indeks organ ginjal dapat terjadi karena adanya peradangan pada ginjal yang menyebabkan ukuran ginjal meningkat. Hal ini diduga akibat efek antihipertensi dari kalium yang terkandung di dalam kombinasi ekstrak kulit pisang dan kulit nanas yang menyebabkan penurunan tekanan darah ke ginjal, sehingga jumlah darah menuju ginjal juga ikut menurun. Kondisi ini dapat memicu hipoksia pada sel tubulus ginjal yang dapat berkembang menjadi nekrosis sel. Nekrosis pada sel ginjal ditandai dengan pembesaran ukuran sel akibat peradangan yang menyebabkan ukuran ginjal meningkat [23].

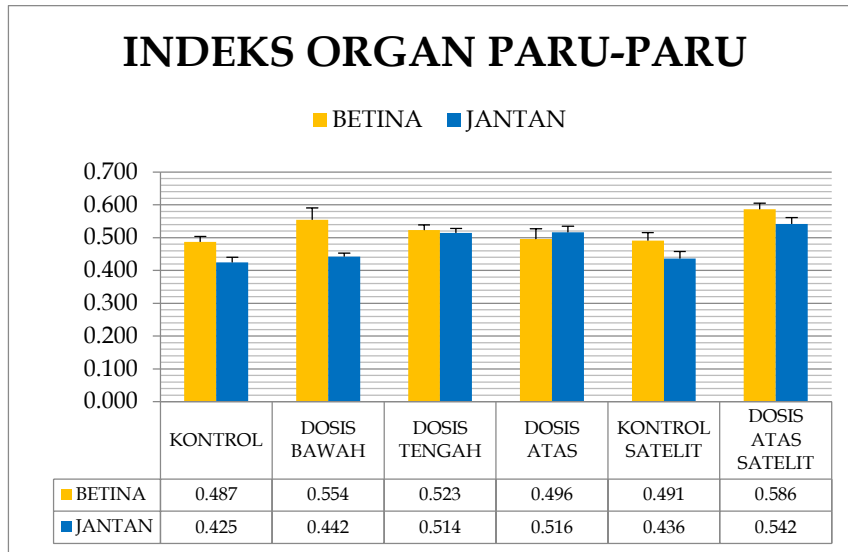
Terlihat pada gambar 3, diketahui tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada indeks organ anak ginjal tikus betina dan tikus jantan antara kelompok kontrol dan kelompok dosis ($p > 0.05$). Hal ini menandakan bahwa sediaan uji tidak berpengaruh terhadap indeks organ anak ginjal selama pemberian 28 hari. Namun pada tikus jantan diketahui terdapat penurunan indeks organ yang signifikan pada kelompok dosis atas satelit bila dibandingkan dengan kelompok dosis atas ($p < 0.05$). Jadi dapat dikatakan bahwa sediaan uji memberikan efek tertunda berupa penurunan indeks organ anak ginjal tikus jantan pasca pemberian selama 14 hari. Penurunan indeks organ anak ginjal dapat disebabkan oleh faktor stres yang dialami oleh tikus selama pengujian berlangsung [24].



Keterangan: Δ = ($p < 0.05$) terdapat perbedaan signifikan dengan kelompok dosis atas

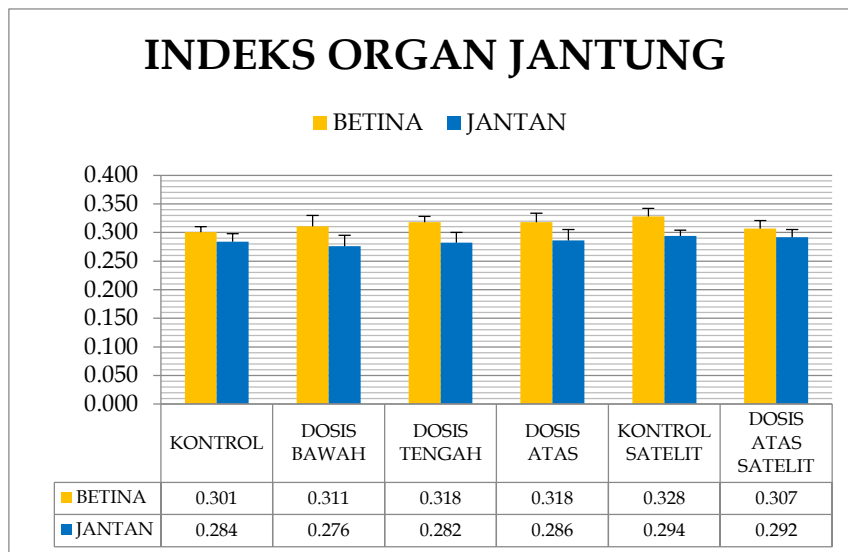
Gambar 3. Indeks organ anak ginjal

Terlihat pada gambar 4, diketahui tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada indeks organ paru-paru tikus betina dan tikus jantan pada kelompok kontrol dan dosis ($p > 0.05$). Sama halnya dengan kelompok satelit, juga tidak ditemui adanya perbedaan yang signifikan ($p > 0.05$). Jadi dapat dikatakan bahwa sediaan uji tidak memberikan pengaruh terhadap organ paru-paru tikus jantan maupun betina setelah pemberian 28 hari dan juga tidak memberikan efek tertunda pada organ paru-paru tikus yang dibiarkan selama 14 hari pasca pemberian.



Gambar 4. Indeks organ paru-paru

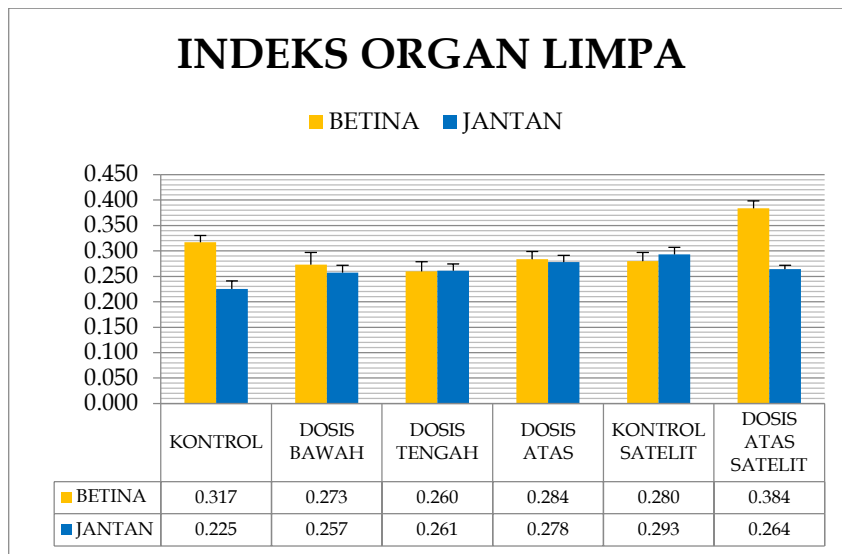
Terlihat pada gambar 5, diketahui tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada indeks organ jantung tikus betina dan tikus jantan pada kelompok kontrol dan dosis ($p > 0.05$). Begitu pula pada kelompok satelit, tidak ditemui adanya perbedaan yang signifikan ($p > 0.05$). Jadi dapat dikatakan bahwa sediaan uji tidak memberikan pengaruh terhadap organ jantung tikus jantan maupun betina setelah pemberian selama 28 hari dan juga tidak memberikan efek tertunda pada organ jantung tikus yang dibiarkan selama 14 hari pasca pemberian.



Gambar 5. Indeks organ jantung

Terlihat pada gambar 6, tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada indeks organ limpa tikus betina pada semua kelompok perlakuan, baik kelompok kontrol, kelompok dosis, maupun kelompok satelit ($p > 0.05$). Begitu pula pada tikus jantan, tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada indeks organ limpa semua kelompok perlakuan ($p > 0.05$). Jadi dapat dikatakan bahwa sediaan uji tidak memberikan pengaruh terhadap organ limpa tikus jantan maupun betina setelah pemberian selama 28 hari dan

juga tidak memberikan efek tertunda pada organ jantung tikus yang dibiarkan selama 14 hari pasca pemberian.



Gambar 6. Indeks organ limpa

Peningkatan indeks organ secara signifikan merupakan tanda bahwa organ tubuh mengalami efek toksik. Hal ini sejalan dengan pernyataan Aniagu, *et al.* (2005) yang meneliti tentang efek toksik dari campuran bahan alam (poliherbal) pada tikus selama 28 hari. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sediaan dosis 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB meningkatkan indeks organ paru-paru secara signifikan. Sedangkan pada dosis 400 mg/kgBB dapat meningkatkan indeks organ limpa dan ginjal secara signifikan. Peningkatan indeks organ ini mengindikasikan adanya efek toksik terhadap organ paru-paru, limpa, dan ginjal [25]. Penelitian lain yang dilakukan oleh Kyolo, *et al.* (2019) menunjukkan bahwa suspensi air racun Karuho yang berasal dari Afrika memiliki efek toksik terhadap organ ginjal yang ditandai dengan peningkatan indeks organ ginjal secara signifikan yang menyebabkan gangguan filtrasi glomerulus, perubahan aliran darah ginjal, dan disfungsi tubulus [26].

Peningkatan indeks organ hati dan ginjal menjadi indikator adanya kerusakan pada organ hati dan ginjal. Namun data indeks organ ini tidak dapat dijadikan parameter mutlak untuk menilai pengaruh sediaan uji terhadap organ tubuh. Hal ini disebabkan kemungkinan adanya hubungan yang tidak proporsional antara berat badan dan bobot organ hewan uji. Maka dari itu, diperlukan suatu pengujian lanjutan berupa uji histologi untuk mengamati secara detail susunan jaringan pada organ sehingga dapat diketahui pengaruh sediaan uji terhadap organ yang terpapar [21].

4. Kesimpulan

Kesimpulan dari penelitian ini adalah pemberian kombinasi ekstrak kulit pisang dan kulit nanas memberikan pengaruh yang signifikan terhadap indeks organ hati, ginjal, dan anak ginjal pada tikus putih galur Wistar.

Ucapan Terima Kasih

Peneliti menyampaikan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah berkontribusi dalam penelitian ini.

Referensi

- [1] Nurmainah, Safriani, Y., Dewi, Y.S.K., Lestari, O.A. (2018). Pineapple Peel (*Ananas Comosus* L. Merr) Can be Used as Non- Pharmacological Treatment for Hypertension. *Int Conf Pharm Res Pract.* 154-158.
- [2] Sahu, P., Sushma, Srivasatava, S.K., Lal, N. (2017). Nutraceutical Profiling of Queen and King Varieties of Pineapple. *Int J Chem Stud.* 5(3):25-31.
- [3] Viera, A.J, Wouk, N. (2015). Potassium disorders: Hypokalemia and hyperkalemia. *Am Fam Physician.* 92(6):487-495.
- [4] Badan Pusat Statistik. (2020). Produksi Tanaman Buah-Buahan 2020. Available from: <https://www.bps.go.id/indicator/55/62/1/produksi-tanaman-buah-buahan.html>
- [5] 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).
- [6] Anhwange, B.A., Ugye, T.J., Nyiaatagher, T.D. (2009). Chemical composition of *Musa sapientum* (Banana) peels. *Electron J Environ Agric Food Chem.* 8(6):437-442.
- [7] Pratama, B. (2021). Uji Kadar kalium hard candy lozenges kombinasi kulit pisang (*Musa paradisiaca* L.) dan kulit nanas (*Ananas comosus*) pada tikus (*Rattus norvegicus* L.) galur wistar. Skripsi, Universitas Tanjungpura.
- [8] Rajemiarimoelisoa, C.F., Aurore, D., Rakoto, D., Randrianarivo, H.R., Jeannoda, V.L. (2015). Purification and Toxicity Study of a Saponin from Seeds of *Albizia odorata*, a Fabaceae from Madagascar. 3(5):264-271.
- [9] Deveci, E., Sker, S., Baran, Tunik, S., Ayaz, E., Deveci, S. (2011). Ultrastructural changes in the kidney cortex of rats treated with lead acetate. *Int J Morphol.* 29(3):1058-1061.
- [10] Siddiqui, M.F. (2010). Cadmium induced renal toxicity in male rats, *Rattus rattus*. *East J Med.* 15(3):93-96.
- [11] Wakeel, J., Ehsan, N., Akhtar, R.W., Shah, S.A.H. (2020). Morphology, histopathology and hematology as biomarkers of cadmium toxicity in field rats. *Iran J Toxicol.* 14(1):33-42.
- [12] BPOM RI. (2021). *Peraturan Badan Pengawas Obat Dan Makanan Nomor 18 Tahun 2021 Tentang Pedoman Uji Farmakodinamik Praktikum Obat Tradisional.* Jakarta: BPOM RI.
- [13] BPOM RI. (2014). *Peraturan Badan pengawas obat dan makanan republik indonesia nomor 7 tahun 2014 tentang pedoman uji toksisitas nonklinik secara in vivo.* Jakarta: BPOM RI.
- [14] Marino, D.J. (2012). Age-specific absolute and relative organ weight distributions for fischer 344 rats. *J Toxicol Environ Heal - Part A Curr Issues.* 75(24):1484-516.
- [15] Oktavia, S.N., Wahyuningsih, E., Andasari, S.D. (2020). Skrining Fitokimia Dari Infusa Dan Ekstrak Etanol 70% Daun Cincau Hijau (*Cyclea barbata* Miers). *J Ilmu Farm.* 11(1):1-6.
- [16] Mukhlisa, R. (2021). Formulasi sediaan lozenges hard candy infusa kulit pisang (*Musa acuminata* x *Musa balbisiana*) sebagai suplemen kalium dengan variasi pemanis sukrosa dan glukosa. Skripsi, Universitas Tanjungpura.
- [17] Khalishah, H. (2021). Profil Histologi Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Galur Wistar Menggunakan Metode Toksisitas Subkronik dengan Cangkang Telur Ayam Ras Petelur. Skripsi, Universitas Tanjungpura.

- [18] Intan, P.R., Lestari, T.W., Sani, Y. (2017). Studi Histopatologi Pasca Pemberian Ekstrak Campuran Kulit Batang Pulai (*Alstonia scholaris* L. R. Br.) Dan Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) pada mencit terinfeksi *Plasmodium berghei*. *J Kedokt Yars.* 25(1):10-22.
- [19] Lazic, S.E., Semenova, E., Williams, D.P. (2020). Determining organ weight toxicity with Bayesian causal models: Improving on the analysis of relative organ weights. *Sci Rep.* 10(1):1-12.
- [20] Ayun, A.Q., Faridah, D.N., Yuliana, N.D., Andriyanto, A. (2021). Pengujian Toksisitas Akut LD50 Infusa Benalu Teh (*Scurrula* sp.) dengan Menggunakan Mencit (*Mus musculus*). *Acta Vet Indones.* 9(1):53-63.
- [21] Nasrullah, Riza, H., Fajriaty, I., Prananda, Y., Hasibuan, V.M. (2015). Pengaruh pemberian ekstrak etanol daun simpur (*Dillenia indica* linn) terhadap indeks organ jantung, hati dan lambung pada tikus putih (*Rattus norvegicus* l.) galur wistar. *J Mhs Farm Fak Kedokt UNTAN.* 3(1):1-14.
- [22] Nurfazri, A., Safitri, S., Susilawati, E. (2020). Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Kerehau (*Callicarpa longifolia* Lamk) Dengan Metode OECD 420. *J Ilm Farm.* 2:105-111.
- [23] Yuliandra, Y., Armenia, N., Salasa, A.N., Ismed, F. (2015). Subchronic toxicity of ethanolic extract of *Cassia filiformis* L. on the renal function of rat. *J Sains Farm Klin.* 2(1):54-9.
- [24] Bailey, S.A., Zidell, R.H., Perry, R.W. (2004). Relationships Between Organ Weight and Body/Brain Weight in the Rat: What Is the Best Analytical Endpoint? *Toxicol Pathol.* 32(4):448-466.
- [25] Aniagu, S.O., Nwinyi, F.C., Akumka, D.D., Ajoku, G.A., Dzarma, S., Izebe, K.S., *et al.* (2005). Toxicity studies in rats fed nature cure bitters. *African J Biotechnol.* 4(1):72-78.
- [26] Kyolo, S.K., Odda, J., Lubega, A., Bbosa, G.S. (2019). Blood Chemistry and Major Body Organ Induced-Toxicity by Locally-Made Traditional OMGKRP Karuho Poison in Wistar Albino Rats. *Neurosci Med.* 10(3):272-291.