

Toksisitas Akut Jamu Tradisional Pegel Linu Terhadap Mencit (*Mus Musculus*) dengan Penentuan Nilai LD50 Menggunakan Metode Thompson-Weil

Acute Toxicity of Tradisional Herbal Medicine Pegel Linu Against Mice (*Mus-Musculus*) with Determination of LD50 Value Using Thompson-Weil Method

Dian Arsanti Palupi ¹

Lilis Sugiarti ^{1*}

Aning Triastuti ¹

Hasty Martha Wijaya ¹

Yulia Pratiwi ¹

Institut Teknologi Kesehatan
Cendekia Utama Kudus, Jawa
Tengah, Indonesia

*email:

sugiartililis322@gmail.com

Abstrak

Uji toksisitas akut merupakan cara untuk mendeteksi efek toksik yang muncul dalam waktu singkat setelah pemberian suatu zat dalam dosis tunggal atau dosis berulang yang diberikan dalam waktu tidak lebih dari 24 jam. Tujuan penelitian ini memberikan informasi tentang toksisitas jamu pegel linu sehingga meningkatkan keamanan penggunaannya. Metode penelitian: Sebanyak 25 ekor mencit di bagi menjadi lima kelompok. menjadi 5 kelompok, setiap kelompok terdiri dari 5 ekor, yaitu kontrol negative (K1), jamu tradisional pegel linu dosis 1,3mg (K2), dosis 2,6mg (K3), dosis 5,2 mg (K4) dan dosis 10,4 mg (K5) yang diberikan per oral dengan menggunakan sonde dalam volume 1mL. Dilakukan pengamatan gejala toksik yang muncul selama 14 hari, perhitungan persentase index relative organ hepar, dilakukan histopatologi hepar untuk mengetahui kerusakan jaringan. Dihitung nilai LD50 untuk mengetahui kategori ketoksikan jamu tradisional pegel linu. Hasil Penelitian menunjukkan bahwa jamu tradisional pegel linu menunjukkan gejala toksik dan penibgkatan persentase IRO. Kesimpulan jamu tradisional pegel linu menunjukkan gejala toksik, gambaran histopatologi jaringan hepar mengalami nekrosis terbanyak pada kelompok K5 dosis 10,4mg. Nilai LD50 sebesar 1,479 mg/kgBB, yang dinyatakan dalam kategori "toksik ringan". Temuan ini menyoroti pentingnya penelitian lebih lanjut terkait pengamatan histopatologi pada organ lain dan perlunya memperhatikan penggunaan jamu dalam dosis tinggi.

Kata Kunci:

Gejala toksik
Indeks Relative Organ
Histopatologi
Jamu pegel linu
LD50

Keywords:

Toxic symptoms
Relative Organ Index
Histopathology
Jamu pegel linu
LD50

Abstract

Acute toxicity test is a way to detect toxic effects that appear in a short time after administration of a substance in a single dose or repeated doses given in no more than 24 hours. The purpose of this study is to provide information on the toxicity of traditional herbal medicine to improve the safety of its use. Research methods: A total of 25 mice were divided into five groups. into 5 groups, each group consisting of 5 mice, namely negative control (K1), traditional herbal medicine pegel linu dose 1.3 mg (K2), dose 2.6 mg (K3), dose 5.2 mg (K4) and dose 10.4 mg (K5) given orally using a sonde in a volume of 1 mL. Observations were made on toxic symptoms that appeared for 14 days, calculation of the percentage of the relative index of the liver organ, liver histopathology was performed to determine tissue damage. The LD50 value was calculated to determine the toxicity category of traditional herbal medicine pegel linu. The results of the study showed that traditional herbal medicine pegel linu showed toxic symptoms and an increase in the percentage of IRO. The conclusion of traditional herbal medicine for pegel linu shows toxic symptoms, the histopathology of liver tissue experienced the most necrosis in group K5 dose 10.4mg. The LD50 value is 1.479 mg/kgBW, which is stated in the category of "mild toxic". This finding highlights the importance of further research related to histopathological observations in other organs and the need to pay attention to the use of herbal medicine in high doses.



© 2025 The Authors. Published by Institute for Research and Community Services Universitas Muhammadiyah Palangkaraya. This is Open Access article under the CC-BY-SA License (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>). DOI: <https://doi.org/10.33084/jsm.v1i12.10587>

PENDAHULUAN

Prevalensi kasus toksisitas obat dan makanan secara nasional yang dilaporkan oleh Balai Besar POM diseluruh Indonesia sebanyak 4643 kasus. Data tersebut dilaporkan oleh 274 rumah sakit di Indonesia (9,66%)

dari 2838 total rumah sakit yang harus melaporkan data keracunan ke BPOM. Penyebab utama kasus keracunan adalah kelompok pangan 1226 kasus (makanan 336 kasus, minuman 890 kasus), napza 277 kasus, obat 411 kasus, kosmetika 50 kasus, obat tradisional 18 kasus, produk suplemen 7 kasus, binatang 1375 kasus, kimia

509 kasus, campuran 323 kasus, peptisida 433 kasus, pencemar lingkungan 8 kasus, dan tumbuhan 6 kasus. Apabila dilihat dari produk obat dan makanan yang diawasi BPOM, maka penyebab keracunan yang diduga karena produk obat dan makanan sebesar 2385 kasus (51,35%) (BPOM, 2017).

Uji toksisitas akut merupakan cara untuk mendeteksi efek toksik yang muncul dalam waktu singkat setelah pemberian suatu zat dalam dosis tunggal atau dosis berulang yang diberikan dalam waktu tidak lebih dari 24 jam (BPOM, 2022). Uji toksisitas perlu dilakukan pada produk obat dan obat tradisional yang akan dipasarkan. Berdasarkan farmakologi dan toksikologi, uji toksisitas ini sangat penting untuk menentukan dosis, jarak waktu saat pemberian, dan aplikasinya. Obat tradisional dalam hal ini jamu merupakan campuran herbal yang dibuat menjadi sediaan cair maupun padat yang diberikan secara per oral (Sasmitho et al., 2017). Jamu pegel linu pada penelitian ini merupakan campuran herbal yaitu temulawak, sambiloto, seledri dan tempuyung yang dapat digunakan untuk membantu terapi nyeri yang dirasakan pada sendi atau otot yang dalam bahasa medisnya disebut dengan myalgia, berdasarkan data WHO tahun 2018, prevalensi gangguan nyeri otot (myalgia) berkisar 50-60% dari total populasi di dunia dan sering juga menyerang pada masyarakat. Myalgia merupakan sakit pada otot, nyeri otot dan kaku serta dapat menyebabkan kram pada malam hari (WHO, 2018). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek toksik pada jamu pegel linu dalam penggunaan jangka waktu yang panjang terhadap hepar mencit selama 14 hari (Huda et al., 2017).

Berdasarkan latar belakang diatas, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian toksisitas akut terhadap jamu pegel linu yang sudah beredar di masyarakat dengan tujuan memberikan informasi tentang dosis jamu pegel linu yang menyebabkan toksisitas atau keracunan sehingga meningkatkan keamanan penggunaannya.

METODOLOGI

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu jamu tradisional pegel linu (PT.Toga nusantara), Na- CMC (sodium-carboxy methyl cellulose) (Merk), Asam sulfat pekat (H_2SO_4) (Merk), Asam asetat (CH_3COOH) (Merk). NaOH 1% (Merk), HCL pekat (Merk), $FeCl_3$ 1% (Merk) dan Mg, Pewarna HE (Hematoxylin Eosin) (Merk). Alat-alat yang di gunakan pada penelitian ini yaitu alat bedah minor, neraca analitik Mikroskop Image Optilab Pro 6.1 Softwer. Perangkat lunak yang digunakan untuk analisis data adalah IBM SPSS Statistics.

Hewan uji yang digunakan adalah mencit jantan galur swiss webster dengan umur 203 bulan. Dan berat badan 20-30 gram.

Mencit diaklimatisasi selama 7 hari. Semua hewan uji dipuasakan sebelum perlakuan.

Metode pada penelitian ini menggunakan metode Post Test Only Control Group Design dengan jumlah hewan uji 25 ekor mencit jantan galur swiss webster yang dibagi menjadi 5 kelompok, setiap kelompok terdiri dari 5 ekor, yaitu kontrol negative CMC Na 0,5% (K1), jamu tradisional pegel linu dosis 1,3mg (K2), dosis 2,6mg (K3), dosis 5,2 mg (K4) dan dosis 10,4 mg (K5) yang diberikan per oral dengan menggunakan sonde dalam volume 1mL. Dilakukan pengamatan gejala toksik yang muncul, berat badan selama 14 hari, dilakukan perhitungan persentase index relative organ hepar, dilakukan histopatologi hepar untuk mengetahui kerusakan jaringan atau nekrosis.

Pemeriksaan Gejala Toksik

Pemeriksaan gejala toksik dilakukan secara deskriptif kualitatif dengan mengamati gejala toksistas pada mencit yang meliputi diare, salivasi, hiperaktivitas, lemas. tremor, jalan nya mundur, bulu hewan uji rontok. Derelanko, (2014).

Pemeriksaan Persentase Index Relative Organ (% IRO)

Indeks relative organ yaitu metode untuk mendeteksi terjadinya efek toksik dengan membandingkan perubahan berat badan dan berat organ yang menjadi indikasi adanya efek toksik. Pemeriksaan %IRO di lakukan secara kuantitatif yang kemudian akan dilanjutkan uji analisis data statistic dengan ANOVA

$$\% \text{IRO} = \frac{\text{BO}}{\text{BB}} \times 100 \%$$

Keterangan:

IRO = Indeks relative organ (%)

BO = Berat organ hepar

BB = Berat badan mencit setelah puasa (gr)

Lethal Dose 50 (LD50)

LD50 (lethal dose 50) adalah dosis tunggal zat yang dapat menyebabkan kematian pada 50 % hewan uji bila di berikan melalui rute oral. Nilai LD50 di nyatakan dalam berat bahan uji per satuan hewan uji (mg/kg). LD50 penting untuk memprediksi dosis mematikan pada manusia dan untuk prediksi gejala keracunan setelah overdosis akut pada manusia (OECD, 2002).

Penentuan LD50 dapat di hitung dengan menggunakan rumus pada metode OECD yaitu:

$$M = a - b (\sum p_i - 0,5)$$

Keterangan:

M = Log LD50.

a = log dosis terendah yang menyebabkan kematian 100% tiap kelompok.

b = beda log dosis yang berurutan

pi = jumlah hewan yang mati menerima dosis dibagi jumlah hewan seluruhnya yang menerima dosis.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari hasil penelitian tentang toksisitas akut jamu tradisional pegel linu terhadap perubahan makroskopis dan mikroskopis hepar mencit dan penentuan nilai LD50 di dapatkan hasil:

Hasil pemeriksaan gejala toksik

Pemeriksaan gejala toksik dilakukan secara deskriptif kualitatif, disajikan pada tabel I

Tabel I. Hasil Pengamatan Gejala Toksik

Gejala	Kelompok				
	K1	K2	K3	K4	K5
Diare	-	-	-	+	-
Salivasi	-	-	-	-	-
Hiperaktivitas	-	-	-	-	+
Lemas	-	-	+	+	+
Tremor	-	-	-	-	-
Jalan mundur	-	-	-	-	-
Bulu rontok	-	-	-	-	+

Keterangan: (-) = tidak menunjukkan gejala, (+) = menunjukkan gejala

Berdasarkan hasil pemeriksaan gejala toksik bahwa pemberian jamu tradisional pegel linu kelompok K2 dosis 1,3mg tidak ditemukan gejala toksik yang menyerang pada sistem saraf pusat dan sistem pencernaan dengan ditandai tidak terjadinya diare, salivasi, hiperaktivitas, lemas, tremor, jalan mundur dan bulu rontok. Kelompok K3 dosis 2,6mg hewan uji lemas. Sedangkan pada kelompok K4 dosis 5,2mg dan kelompok K5 dosis 10,4mg gejala toksik yang timbul yaitu diare, hiperaktivitas, lemas dan bulu rontok. Fanjizki & Rohmah (2023) menyatakan bahwa toksistas ditunjukkan dengan adanya gejala toksik pada hewan uji meliputi kelainan tingkah laku, perubahan aktivitas motorik dan nilai LD50 untuk mendapatkan gambaran tentang munculnya zat toksik dan untuk mendapatkan gambaran kematian pada hewan uji.

Hasil pemeriksaan Indeks Relative Organ

Hasil dari rata-rata persentase *indeks relative organ* yang ada pada data akhir perlakuan disajikan pada tabel 2

Tabel II. Rata-Rata % Indeks Relative Organ

Kelompok	Rat % IRO \pm SD
K1	7,69 \pm 0,22
K2	8,34 \pm 0,14
K3	8,48 \pm 0,35
K4	9,52 \pm 0,29
K5	10,2 \pm 0,09

Data rata-rata persentase *indeks relative organ* dapat menjadi parameter mutlak untuk menyatakan bahwa organ tertentu mengalami kerusakan. Berdasarkan referensi OECD 425 dan OECD 423 tentang pedoman uji toksisitas akut, ketiadaan perubahan signifikan dalam indeks relatif hepar menunjukkan bahwa senyawa uji berada dalam kategori toksisitas rendah atau tidak toksik pada hewan uji. Penelitian sebelumnya juga mendukung bahwa perubahan berat hepar baru signifikan terjadi setelah paparan kronik atau subkronik dengan dosis tinggi (Siregar et al., 2020). Dalam penelitian ini, pemberian jamu tradisional pegel linu dengan berbagai dosis menunjukkan ada perubahan terhadap indeks relatif hepar dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hal ini mengindikasikan bahwa pada kelompok K1, K2, K3 tidak menimbulkan efek toksik akut yang nyata terhadap organ hepar. Kelompok K4 dan K5 menunjukkan peningkatan IRO dibanding kelompok control, hal tersebut dikarenakan terjadinya pembesaran hepar (hepatomegali), yang disebabkan oleh proses inflamasi, hipertrofi sel hepatosit, atau akumulasi senyawa metabolit toksik. Hasil analisis data IRO menggunakan SPSS, uji normalitas menunjukkan bahwa data berdistribusi normal dan homogen dengan nilai signifikan $P > 0,05$. Kemudian dilanjutkan uji parametrik *One Way Anova*. Hasil uji *One Way Anova* terdapat perbedaan yang signifikan $P < 0,05$ dengan nilai

sig 0,000 antara kelompok negative dengan kelompok dosis jamu tradisional pegel linu, sehingga untuk mengetahui perbedaan masing-masing kelompok untuk dilanjutkan dengan uji *Post Hoc* LSD. Hasil dari uji *Post Hoc* LSD disajikan pada tabel 3

Tabel III. Hasil Uji *Post Hoc* LSD

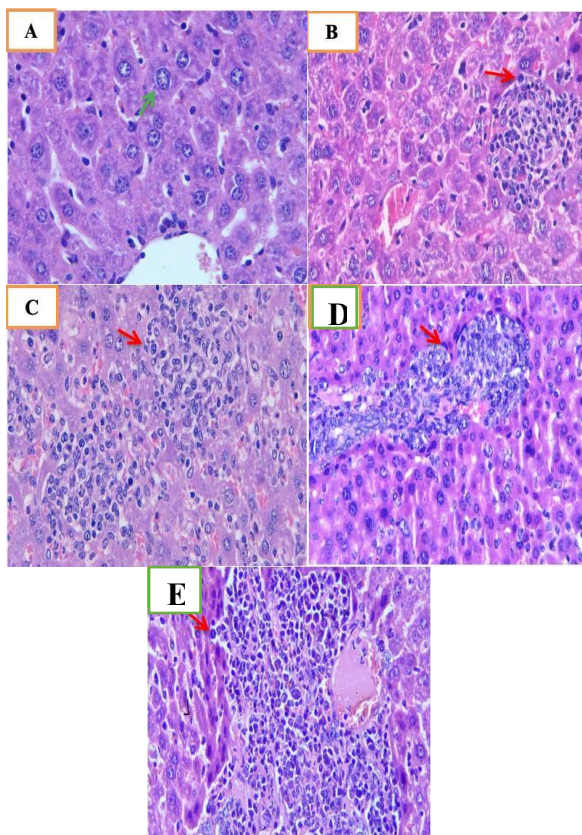
Group	K1	K2	K3	K4	K5
K1	-	0,000	0,001	0,000	0,000
K2		-	0,000	0,007	0,021
K3			-	0,001	0,001
K4				-	0,557
K5					-

Perbandingan jamu tradisional pegel linu dosis 10,4mg K5 dengan kelompok jamu pegel linu kelompok K4 yaitu jamu pegel linu dosis 5,2mg tidak terdapat perbedaan yang signifikan yaitu ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa serbuk jamu pegel linu berpengaruh terhadap perubahan pada berat organ. Berat relative organ hepar merupakan petunjuk yang sangat peka terhadap efek toksik di dalam hepar yang terjadi karena interaksi reversibel antara zat toksik dengan substrat biologi yang dapat mengakibatkan perubahan fungsional (Eriadi & Arifin, 2016).

Hasil Pengamatan Histopatologi Hepar

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian jamu tradisional pegel linu berpengaruh terhadap histopatologi hepar mencit. Perubahan histopatologis yang diamati meliputi adanya nekrosis, namun demikian, pemberian CMC Na 0,5% tidak memberikan nekrosis. Kemudian untuk kelompok dosis 1,3mg dan kelompok dosis 2,6mg terdapat nekrosis minimal terlihat adanya kematian sekelompok kecil sel hepatosit didalam lobulus. Sedangkan pada kelompok dosis 5,2mg terdapat nekrosis focal, dan kelompok dosis 10,4mg terlihat bahwa hepar mengalami nekrosis disffuse terjadi adanya sel hepatosit secara mengelompok dan luas. Sejalan dengan penelitian Sasmito et al., (2017)

sebagaimana lazimnya senyawa obat maupun jamu tradisional juga memiliki efek yang dapat merugikan jika tidak disertai pemahaman tentang aturan pakai, dosis dan interval pemakaian yang tepat. Jamu tradisional pegel linu merupakan campuran ekstrak temulawak, daun seledri, tempuyung dan sambiloto. Penggunaan jamu tradisional secara berlebihan dapat mengakibatkan keracunan, Hepar berfungsi sebagai metabolisme zat makanan, obat dan zat toksik yang masuk melalui saluran cerna setelah diserap oleh epitel usus dan akan dibawa oleh vena porta ke hepar. Oleh sebab itu, hepar menjadi organ yang sangat potensial mengalami keracunan lebih dahulu sebelum organ lain. Terjadinya kerusakan pada hepar dapat menjadi petunjuk apakah suatu zat yang diberikan bersifat toksik atau tidak (Batubara et al., 2018), meskipun dianggap aman dan alami, jamu tradisional juga mempunyai efek samping dan toksisitas jika penggunaannya tidak benar. (Permenkes, 2010).



Gambar 1. Histopatologi Hepar Hewan Uji dengan Pewarnaan Hematoksillin Eosin Perbesaran 400x

Keterangan :

A= kelompok K1, B= Kelompok K2 C= Kelompok K3
D= Kelompok K4, E= Kelompok K5

Tanda anak Panah menunjukkan Nekrosis

Nekrosis dalam penelitian ini diduga di sebabkan oleh dosis yang tinggi yang dipaparkan secara oral pada mencit. Kematian sel dapat disebabkan oleh berbagai faktor salah satunya adalah hipoksia akibat terganggunya sistem sirkulasi oleh zat toksik yang masuk. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh (Mutiarahmi et al 2021) Nekrosis focal ditemukan pada kelompok dosis ke 5,2mg, ada kemungkinan sebelum diberikan perlakuan sudah menderita infeksi atau menderita gangguan yang lain yang disebabkan dari faktor internal maupun faktor eksternal. Faktor internal seperti pemberian dosis secara bertingkat, konsumsi makanan dan minuman. Sedangkan faktor eksternal seperti sirkulasi udara, suhu, pencahayaan, adaptasi (tempat tinggal atau segala sesuatu yang mengenai kandang.

Hasil penelitian Maulina 2018 sel secara normal akan mempertahankan hemostasis ketika mengalami stres fisiologis atau rangsangan patologis, sel juga dapat beradaptasi sampai mencapai kondisi baru dan mempertahankan kehidupannya, namun jika kemampuan adaptatifnya berlebihan, sel dapat mengalami jejas. Sel yang terkena jejas tidak dapat mengeluarkan air sehingga tertimbun didalam sel dan menyebabkan peradangan atau pembengkakan yang menyebabkan terjadinya nekrosis.

Toksisitas menjelaskan dampak negatif suatu zat pada sistem biologis dan mendapatkan data tentang respons dosis dari proses pengujian. Jika terjadi paparan pada manusia, data yang diperoleh dapat membantu menentukan dosis yang aman untuk manusia. Salah satu bukti bahwa bahan yang di edarkan aman adalah yang dilakukan pengujian toksisitas pada hewan uji. Toksisitas mengakibatkan terjadinya kerusakan jaringan hepar jika terakumulasi oleh *xenobiotik* secara terus-menerus

sehingga dapat menyebabkan nekrosis (Yana & Budijastuti, 2022).

Nekrosis pada sel hepar merupakan suatu proses kematian sel yang tidak terprogram dan disebabkan oleh kondisi-kondisi tertentu, seperti adanya toksik, inflamasi, agen infeksi atau peradangan dan radikal bebas. (Kumar, 2020).

Sel nekrosis merupakan sel yang mengalami perubahan akibat dari proses degenerasi irreversible sehingga menyebabkan kematian pada sel hepatosit yang dapat merusak jaringan. Hepatosit adalah sel-sel utama dalam hepar yang memiliki peran penting dalam menjaga fungsi hepar yang sehat. Hepatosit bertanggung jawab untuk menjalankan berbagai fungsi dalam tubuh salah satunya detoksifikasi zat-zat beracun. Hepatosit memiliki peran penting dalam membersihkan zat-zat beracun dari darah, seperti alkohol dan obat-obatan (Siswanto, 2020).

Hepatosit memiliki kemampuan untuk meregenerasi diri mereka sendiri, yang memungkinkan hepar untuk pulih dari kerusakan ringan hingga sedang. Gangguan dalam fungsi hepatosit dapat menyebabkan berbagai penyakit hepar, termasuk hepatitis, sirosis, dan kanker hepar. Sel hepatosit memecah dan mengubah senyawa-senyawa berbahaya menjadi bentuk yang kurang beracun sehingga dapat dikeluarkan dari tubuh melalui urin atau empedu (Fathuridha, 2020).

Tabel IV. Kematian Hewan Uji

Grou p	log dosis	jumlah mencit	mencit mati	mencit hidup	Pi
K1	-	5	0	5	0
K2	0,11	5	0	5	0
K3	0,41	5	1	4	0,2
K4	0,71	5	2	3	0,4
K5	1,01	5	3	2	0,7

$$\text{Rumus} = M = a - b (\sum P_i - 0,5)$$

$$= 0,41 - 0,3 (1,3 - 0,5)$$

$$= 0,41 - 0,3 (0,8)$$

$$= 0,41 - 0,24$$

$$= 0,17$$

$$\text{Anti log } M$$

$$= 0,17$$

$$= 1,479$$

$$\text{Nilai LD}_{50}$$

$$= 1,479 \text{ mg/kgBB termasuk dalam kategori toksik. Dinyatakan toksik bila rentang LD}_{50} \text{ 1-50 mg/kgBB}$$

Hasil perhitungan nilai LD₅₀ menunjukkan nilai 1.479mg/kgBB, dengan demikian jamu tradisional pegel linu dikategorikan toksik ringan. Dalam uji toksisitas akut, uji praklinik yang bertujuan untuk mengukur tingkat efek toksik suatu senyawa dalam waktu tertentu setelah pemberian dosis tunggal itu, dilakukan dengan memberikan zat kimia yang diuji satu kali dalam jangka waktu 24 jam. Tujuan uji toksisitas akut yaitu untuk menentukan dosis kematian atau di singkat LD₅₀ suatu zat (Jumain et al., 2018). Toksisitas dapat ditentukan dengan ukuran LD₅₀ yaitu dengan jumlah dosis efektif dari suatu senyawa kimia yang dapat menyebabkan kematian 50% pada populasi hewan uji yang telah terpapar dengan berbagai cara dan dinyatakan dalam satuan mg/KgBB.

KESIMPULAN

Gejala toksik setelah pemberian jamu tradisional pegel linu pada hewan uji meliputi lemas, diare, tremor, dan bulu rontok. Persentase Rasio Indeks Relativ organ hepar setelah pemberian jamu tradisional pegel linu yang terbesar adalah kelompok K5 sebesar 10,2%. Gambaran histopatologi hepar mencit *swiss webster* jantan setelah pemberian jamu tradisional pegel linu, terdapat adanya nekrosis, gambaran atrofi hepatosit di beberapa area hepar hewan uji dan terdapat nekrosis terbanyak pada kelompok K5. Jamu tradisional pegel linu Nilai LD₅₀ 1.479 mg/kgBB dan dinyatakan dalam kategori “toksik ringan”.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar – besarnya kepada seluruh pihak yang telah berkontribusi dalam penelitian ini dari awal hingga selesai.

REFERENSI

- Batubara, R., Surjanto, S., & Purba, M. 2018. Keamanan teh gaharu (*aquilaria malaccensis* lamk) dari pohon induksi terhadap toksik oral. *Wahana Forestra: Jurnal Kehutanan*, 13(1), 1–11.
- BPOM RI. 2017. Laporan tahunan badan pengawasan obat dan makanan tahun 2017. badan pengawas obat dan makanan, 1–265. Jakarta: BPOM RI.
- BPOM RI. 2022. PerBPOM-No.-10-tahun-2022. media kesehatan, 8–9. Jakarta: BPOM RI.
- Derelanko, M. J., & Auletta, C. S. 2014. *Handbook of Toxicology* (3rd ed.). CRC Press.
- Eriadi, A., & Arifin, H. 2016. Uji toksisitas akut ekstrak etanol daun kirinyuh (*chromolaenodorata* rob) pada mencit putih jantan. *jurnal farmasi higee*, 8(2), 122–132.
- Fanjizki, B. A., & Rohmah, J. 2023. uji toksisitas akut ekstrak daun turi putih (*sesbania grandiflora* l) terhadap ginjal. *media farmasi*, 05(07), 1–9.
- Fathuridha, I. 2020. Kajian literatur gambaran histopatologis organ sistem ekskresi tikus putih (*rattus norvegicus*) yang diinduksi aspirin naskah publikasi. universitas 'aisyiyah Yogyakarta, 1(2), 1–11.
- Huda, M. N., Holidah, D., & Fajrin, F. A. 2017. Uji toksisitas subkronik jamu asam urat pada hepar mencit galur balb-c (subchronic toxicity study of jamu asam urat in liver of balb-c mice). *e-jurnal pustaka kesehatan*, 5(1), 66.
- Jumain, J., Syahrini, S., & Farid, F. 2018. Uji toksisitas akut dan LD-50 ekstrak etanol daun kirinyuh (*eupatorium odoratum* linn) pada Kemenkes RI. 2020b. Injeksi 2018. in *health statistics*. jakarta: kementerian kesehatan RI mencit (*mus musculus*). *media farmasi*, 14(1), 28.
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. 2020. *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease* (10th ed.). Elsevier
- Mutiarahmi, C. N., Hartady, T., & Lesmana, R. 2021. Use of mice as experimental animals in laboratories that refer to the principles of animal welfare, a literature review. *jakarta: indonesia medicus veterinus*, 10(1), 134–145.
- Maulina, M. 2018. Zat-zat yang mempengaruhi histopatologi hepar. *sulawesi: unimal press*, 49(1), 16–20.
- OECD. 2008. *OECD Guidelines for the Testing of Chemicals: Acute Oral Toxicity – Up-and-Down Procedure* (OECD 425). OECD Publishing.
- OECD. 2001. *OECD Guidelines for the Testing of Chemicals: Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method* (OECD 423). OECD Publishing.
- Permenkes RI. 2010. Permenkes no.003 / menkes / peer / 1 / 2010 tentang saintifikasi jamu dalam penelitian berbasis pelayanan kesehatan. peraturan menteri kesehatan republik indonesia, 1–15.
- Sasmito, W. A., Wijayanti, A. D., Fitriana, I., & Sari, P. W. 2017. Pengujian toksisitas akut obat herbal pada mencit berdasarkan organization for economic co-operation and development (oecd). *jurnal sain veteriner*, 33(2), 234–239.
- Siregar, F. D., Nasution, H. R., & Lubis, Z. 2020. "Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sambiloto terhadap Berat Hepar dan Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)."
Jurnal Farmasi Indonesia, 7(2), 89-95.
- Siswanto. 2020. *Epidemiologi penyakit hepatitis*. jakarta: mulawarman university, 4(3)1–74.WHO, 2018. *world health statistics*. geneva: world health organization(who).
- Yana, E. F., & Budijastuti, W. 2022. Gambaran histopatologi toksisitas hepar tikus jantan (*rattus norvegicus*) pasca-pemberian sirup umbi yakon (*smallanthus sonchifolius*) histopathological overview of liver toxicity of male rats (*rattus norvegicus*) after administration of yakon tuber sy. *jurnal lentera bbo*, 11(3), 202–207.