

## UJI TOKSISITAS AKUT DAN LD<sub>50</sub> EKSTRAK ETANOL DAUN KIRINYUH (*Eupatorium odoratum* Linn) PADA MENCIT (*Mus musculus*)

Jumain<sup>\*)</sup>, Syahruni<sup>\*\*)</sup>, Farid F.T<sup>\*\*)</sup>

<sup>\*)</sup> Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Makassar

<sup>\*\*)</sup> Jurusan Farmasi Universitas Pancasakti Makassar

### ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian tentang Uji Toksisitas Akut dan LD<sub>50</sub> Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Eupatorium odoratum* Linn) Pada Mencit (*Mus musculus*). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui nilai Lethal Dosis 50 (LD<sub>50</sub>) atau dosis dari ekstrak etanol daun kirinyuh yang dapat membunuh 50% mencit (*Mus musculus*), sehingga dapat memberikan data dasar keamanan dosis dari daun kirinyuh yang dapat digunakan. Dalam penelitian ini menggunakan metode perhitungan Reed dan Muench, yang menggunakan 30 ekor mencit masing-masing 15 ekor betina dan jantan yang dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan, masing-masing terdiri atas 6 ekor mencit 3 ekor betina dan 3 ekor jantan. Kelompok I NaCMC 1% sebagai Kontrol, Kelompok II diberi ekstrak etanol daun kirinyuh dengan dosis 10% b/v. Kelompok III diberi ekstrak etanol daun kirinyuh dengan dosis 20% b/v. Kelompok IV diberi ekstrak etanol daun kirinyuh dengan dosis 40% b/v, sedangkan untuk Kelompok V diberikan dosis tertinggi 80% b/v pada mencit. Sediaan uji diberikan secara oral dengan hanya satu kali pemberian pada awal masa penelitian. Gejala toksik yang dominan yaitu parasimpatomimetik (diare dan urinasi). Hasil penelitian yang didapatkan Nilai LD<sub>50</sub> yang diperoleh dari hasil pengujian toksisitas akut ekstrak etanol daun kirinyuh (*Eupatorium odoratum* Linn) yaitu sebesar 14,1416 g/Kg BB atau 28,82 % ekstrak dan termasuk dalam kategori “Toksik Ringan”.

**Kata kunci : Daun Kirinyuh (*Eupatorium odoratum* Linn), Ekstrak kental, Toksisitas akut, LD<sub>50</sub>**

### PENDAHULUAN

Penggunaan obat tradisional dalam upaya mempertahankan kesehatan masyarakat telah lama kita ketahui. Bahkan sampai saat ini 80% penduduk dunia masih menggantungkan dirinya pada pengobatan tradisional. Seperempat dari obat – obat modern yang beredar di dunia berasal dari bahan aktif yang diisolasi dan dikembangkan dari tanaman. Obat tradisional adalah bahan atau ramuan bahan yang berupa tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan cairan (galenik) atau campuran dari bahan tersebut yang secara turun temurun telah digunakan untuk pengobatan dan dapat diterapkan sesuai dengan norma yang berlaku dimasyarakat (Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, 2014).

Meskipun obat tradisional sudah dimanfaatkan sejak lama namun tidak sepenuhnya aman, karena obat tradisional merupakan senyawa asing bagi tubuh, sehingga sangatlah penting mengetahui potensi ketoksikannya. Efek toksik pada

mahluk hidup dapat terlihat dan dapat juga tidak bila dosis yang diserap relatif kecil kerusakannya dapat terbatas pada sel saja (Eriadi, A., Dkk, 2016). Salah satu tumbuhan yang biasa digunakan sebagai bahan obat adalah daun kirinyuh (*Eupatorium odoratum* Linn) tumbuhan ini oleh masyarakat wilayah makassar digunakan sebagai obat luka dan antioksidan (Fitrah, M., 2016).

Daun kirinyuh (*Eupatorium odoratum* Linn) merupakan salah satu jenis tumbuhan dari famili asteraceae. Daunnya mengandung beberapa senyawa utama seperti tannin, fenol, flavonoid, saponin dan steroid. Minyak essensial dari daunnya memiliki kandungan  $\alpha$ -pinene, cadinene, camphora, limonene,  $\beta$ -caryophyllene dan candinol isomer (Rahman, A., 2017).

Secara tradisional daun kirinyuh digunakan sebagai dalam penyembuhan luka, obat kumur untuk pengobatan sakit pada tenggorokan, obat batuk, obat malaria, antimikroba, sakit kepala, astringent,

antispasmodik, antihipertensi dan anti inflamasi.

Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan pengujian terhadap efek inflamasi ekstrak etanol daun kirinyuh secara topikal dapat memberikan efek antiinflamasi dan mempengaruhi jumlah sel leukosit terhadap mencit putih jantan (Ifora, Dkk., 2017) juga telah dilakukan pengujian terhadap ekstrak etanol daun kirinyuh untuk pengobatan luka pada mencit jantan, kontrol dan perbandingan, hasilnya menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun kirinyuh memberikan efek penyembuhan luka yang lebih cepat pada konsentrasi 10% (Yenti, 2011) dan ekstrak daun kirinyuh mempunyai aktivitas antiproliferasi terhadap sel leukemia L1210 (Fitrah, M., 2016)

Uji toksisitas dibedakan menjadi uji toksisitas akut, subkronik, dan kronik. Uji toksisitas akut dirancang untuk menentukan Lethal dose atau disingkat LD<sub>50</sub> suatu zat. Uji toksisitas akut dilakukan dengan memberikan zat kimia yang sedang diuji sebanyak satu kali, atau beberapa kali dalam jangka waktu 24 jam. Uji toksisitas akut merupakan uji pra klinik yang bertujuan mengukur derajat efek toksik suatu senyawa dalam waktu tertentu setelah pemberian dosis tunggal. Tolak ukur kuantitatif yang sering digunakan untuk menyatakan kisaran dosis letal pada uji toksisitas akut adalah LD<sub>50</sub>, Tanaman obat harus melalui berbagai proses uji untuk keamanan konsumsinya, salah satunya uji toksisitas akut (Syamsul, E.S., Dkk., 2015). Mengingat betapa luasnya pemakaian daun kirinyuh ini sebagai obat, maka penggunaan tanaman ini harus melalui serangkaian uji, seperti uji khasiat, toksisitas dan uji klinik. Dengan dasar tersebut dan mempertimbangkan potensinya yang cukup tinggi, maka penulis tertarik untuk melakukan uji toksisitas akut dan LD<sub>50</sub> ekstrak etanol daun kirinyuh (*Euphatorium odoratum* Linn) pada mencit (*Mus musculus*).

#### Rumusan Masalah

1. Gejala toksik yang dominan terjadi setelah pemberian ekstrak etanol daun kirinyuh (*Euphatorium odoratum* Linn.) ?
2. Berapakah LD<sub>50</sub> ekstrak etanol daun kirinyuh (*Euphatorium odoratum* Linn)

pada mencit dan apa kategori toksisitas ekstrak daun kirinyuh (*Euphatorium odoratum* Linn) pada mencit (*Mus musculus*) ?

#### Tujuan Penelitian

##### 1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek toksisitas ekstrak etanol daun kirinyuh (*Euphatorium odoratum* Linn) pada mencit yang diukur secara kuantitatif dengan LD<sub>50</sub>.

##### 2. Tujuan Khusus

- a. Mengamati gejala – gejala pemberian ekstrak etanol daun kirinyuh (*Euphatorium odoratum* Linn) dalam 24 jam pertama untuk mengetahui gejala toksik yang dominan.
- b. Menentukan nilai dosis ekstrak etanol daun kirinyuh (*Euphatorium odoratum* Linn) yang mengakibatkan kematian 50% populasi mencit dan untuk mengetahui kategori toksisitas akut ekstrak daun kirinyuh (*Euphatorium odoratum* Linn) pada mencit yang diukur dengan LD<sub>50</sub>.

#### METODE DAN BAHAN

##### Alat dan Bahan

Alat – alat yang diperlukan dalam penelitian ini adalah kandang mencit, timbangan analitik, Sonde lambung, Kapas, gelas erlenmeyer, kompor, pinset, batang pengaduk, baskom, sendok tanduk, Alat untuk membuat bahan uji ekstrak etanol daun kirinyuh.

Bahan – bahan yang diperlukan dalam penelitian ini adalah Ekstrak etanol daun kirinyuh, Mencit putih, aquadest, NaCMC, Makanan dan minuman mencit.

##### Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Makassar pada tanggal 24 November 2017 selama 14 hari.

##### Populasi dan Sampel

Populasi penelitian ini adalah mencit berbadan sehat dengan bobot tidak kurang 20 gram. Sedangkan Penentuan besar sampel menurut ketentuan WHO, yakni dengan jumlah sampel minimal 5

untuk setiap kelompok perlakuan. Penelitian ini menggunakan 30 ekor mencit yaitu 15 ekor betina dan 15 ekor jantan yang dibagi dalam 5 kelompok, tiap kelompok 6 ekor mencit (3 ekor betina dan 3 ekor jantan).

#### **Teknik Pengumpulan Data**

Data yang dikumpulkan dalam penelitian ini adalah data primer dari hasil pengamatan hewan coba kelompok perlakuan, Data yang diperoleh berupa data kuantitatif dan kualitatif. Data kuantitatif yang akan diperoleh yaitu jumlah hewan coba yang mati, sedangkan data kualitatif yang akan diperoleh berupa gejala efek toksik suatu senyawa (ekstrak daun kirinyuh) terhadap hewan coba.

#### **Pengambilan dan pengolahan bahan uji**

##### **a. Pengambilan bahan uji**

Bahan yang digunakan adalah tumbuhan daun kirinyuh (*Euphorium odoratum* Linn) bagian yang diambil adalah daunnya yang segar yang didapatkan di daerah bolalohe desa Tebba kecamatan Salomekko kabupaten Bone.

##### **b. Pengolahan bahan uji**

Daun yang dipetik dicuci bersih kemudian dipotong kecil-kecil, dikeringkan dengan cara diangin-anginkan dan tidak terkena cahaya.

##### **c. Ekstraksi bahan uji**

Metode ekstraksi yang digunakan dalam penelitian ini yaitu maserasi. daun kirinyuh (*Euphorium odoratum* Linn) ditimbang sebanyak 500 gram kemudian dimasukkan dalam wadah maserasi. Ditambahkan pelarut etanol 70%

#### **Prosedur Uji Toksisitas Akut pada Mencit**

##### **a. Pembuatan larutan Koloidal Na. CMC 1% b/v sebanyak 200 ml**

Sebanyak 2 gram serbuk Na. CMC kemudian dipanaskan air sebanyak 200 ml hingga mendidih lalu dimasukkan serbuk Na.CMC, diaduk hingga terbentuk larutan koloid jernih dengan menggunakan pengaduk.

##### **b. Pemilihan dan penyiapan sampel**

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus*). Berbadan sehat dengan

bobot tidak kurang 20 gram. Jumlah mencit yang digunakan adalah 30 ekor (15 ekor betina dan 15 ekor jantan) dibagi 5 kelompok dan masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor (3 ekor betina dan 3 ekor jantan). Sebelum mendapat perlakuan mengalami masa adaptasi dan diberi ransum pakan standard dan minum selama 7 hari.

##### **c. Perlakuan Terhadap Sampel**

Pada penelitian ini, 30 ekor mencit dibagi dalam 5 kelompok perlakuan yang masing – masing terdiri dari 6 ekor mencit yang ditentukan secara acak. Sebelum diberi perlakuan masing-masing mencit ditimbang. Lima kelompok perlakuan tersebut adalah :

- 1) Kelompok I : kontrol ( NaCMC 1%)
- 2) Kelompok II : diberi ekstrak daun kirinyuh dengan dosis 10 % b/v
- 3) Kelompok III : diberi ekstrak daun kirinyuh dengan dosis 20 % b/v
- 4) Kelompok IV : diberi ekstrak daun kirinyuh dengan dosis 40 % b/v
- 5) Kelompok V : diberi ekstrak daun kirinyuh dengan dosis 80 % b/v

Pemberian ekstrak daun kirinyuh (*Euphorium odoratum*) pada mencit dilakukan melalui sonde lambung dan hanya diberikan satu kali, yaitu pada hari ke- 8.

##### **d. Penentuan Nilai LD<sub>50</sub> dan Pengamatan Gejala Toksik Yang Menyertai**

Sebelum dilakukan pengamatan sampel diamati sebelum diberi perlakuan. Hal ini bertujuan untuk mengetahui perubahan gejala yang terjadi setelah diberi perlakuan dengan membandingkan gejala atau perilaku sebelum perlakuan. Nilai LD<sub>50</sub> ditentukan dengan menghitung jumlah kematian sampel selama 24 jam yang disebabkan oleh pemberian tunggal sediaan uji pada kelompok mencit dengan dosis 10 % b/v, 20 % b/v, 40 % b/v dan 80 % b/v. Hewan uji dikelompokkan secara acak menjadi 5 kelompok yang masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor

mencit (3 ekor betina dan 3 ekor jantan). Masing-masing kelompok perlakuan diberikan secara oral dengan suspensi ekstrak etanol daun kirinyuh (*Eupatorium odoratum* Linn) dengan dosis 10 % b/v, 20 % b/v, 40 % b/v dan 80 % b/v. Pengamatan gejala klinis dilakukan 24 jam pertama setelah perlakuan. Penghitungan sampel dilakukan sejak perlakuan hingga 24 jam berikutnya. Sementara itu, setelah pemberian dilakukan pengamatan gejala-gejala toksik yang menyertai.

### Analisa Data

Data yang dikumpulkan dalam penelitian ini adalah data primer dari hasil pengamatan hewan coba, baik kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan. Data yang diperoleh berupa data kuantitatif dan kualitatif. Data kuantitatif yang akan diperoleh yaitu jumlah hewan coba yang mati. Data LD<sub>50</sub> diambil dari jumlah mencit yang mati dan yang masih hidup pada setiap kelompok. Selanjutnya dihitung nilai LD<sub>50</sub> menggunakan Metode Aritmatik Reed dan Muench.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Hasil Penelitian

1. Ekstraksi Daun Kirinyuh (*Eupatorium Odoratum* Linn)

**Tabel 1.** Hasil Ekstraksi Daun Kirinyuh (*Eupatorium odoratum* Linn)

Sampel	Berat sampel	Berat Ekstrak	Volume Pelarut (Etanol 70%)	Lama perendaman
Daun Kirinyuh	500 gram	56 gram	5 liter	5x 24 jam

2. Hasil pengamatan uji kuantitatif

Hasil penelitian setelah pemberian Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh secara oral pada mencit adalah sebagai berikut.

**Tabel 2.** Hasil pengamatan jumlah mencit yang mati dan hidup setelah pemberian Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh.

Konsentrasi sediaan (% b/v)	Jumlah Mencit	Jumlah Mencit	
		Mati	Hidup
Kontrol	6	0	6
10 % b/v	6	1	5
20 % b/v	6	2	4
40 % b/v	6	4	2
80 % b/v	6	5	1
Jumlah	30	12	18

**Tabel 5.** Hasil pengamatan jumlah mencit yang mati berdasarkan perbedaan jenis kelamin setelah pemberian Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh

Konsentrasi sediaan (% b/v)	Sampel (Mencit)		Setelah Perlakuan			
			Betina		Jantan	
	Betina	Jantan	Hidup	Mati	Hidup	Mati
Kontrol	3	3	3	-	3	-
10 %	3	3	2	1	3	-
20%	3	3	2	1	2	1
40%	3	3	1	2	1	2
80%	3	3	1	2	-	3
Jumlah	15	15	9	6	9	6

Gejala toksik yang diperlihatkan yaitu salivasi, urinaria, diare, kejang-kejang, diuretik, laju napas cepat, penurunan aktivitas

gerak, dan kehilangan daya cengkram dan kelumpuhan.

## Pembahasan

Penelitian dilakukan dengan menggunakan 30 ekor mencit (15 ekor betina dan 15 ekor jantan) yang sebelumnya telah diaklimatisasi selama 1 minggu yang bertujuan untuk mengkondisikan sampel dengan suasana laboratorium dan untuk menghilangkan stress akibat transportasi, sampel dibagi menjadi 5 kelompok yaitu 1 kelompok sebagai kontrol, dan 4 kelompok yang diberi perlakuan yaitu kelompok 1 diberi Na-CMC 1% dan kelompok perlakuan 2, 3, 4, 5, diberi ekstrak etanol daun kirinyuh berturut-turut 10% b/v, 20% b/v, 40% b/v dan 80% b/v (dalam 20 ml).

Pada proses maserasi yang dilakukan dengan simplisia daun kirinyuh dengan berat sampel 500 gr, dengan menggunakan pelarut etanol 70% selama 5 x 24 jam, diperoleh sebanyak 56 gram ekstrak etanol daun kirinyuh.

Pemberian ekstrak daun kirinyuh (*Euphatorium odoratum* Linn) pada mencit dilakukan secara oral melalui sonde lambung dan hanya diberikan satu kali, yaitu pada hari pertama. Diberi bahan uji sesuai dengan dosis tiap kelompok. Pengamatan gejala toksik dan mencit yang mati dan dilanjutkan sampai 7 hari.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun kirinyuh (*Euphatorium Odoratum* Linn) yang diamati dari hari pertama sampai hari ke 7 diperoleh data kematian berdasarkan Tabel 5, kematian mencit dimulai dari dosis terbesar yaitu 80% dimana terdapat 5 ekor mencit yang mati, dosis 40% terdapat 4 ekor mencit yang mati dan dosis 20% terdapat 2 ekor mencit yang mati, jadi pada hari pertama terdapat 11 ekor mencit yang mati, ada beberapa kemungkinan mencit tersebut mati dalam penelitian, yang pertama bisa disebabkan oleh stress yang dapat menurunkan sistem imun, dimana stress ini mempengaruhi sistem imun tubuh melalui stimulasi sekresi kortisol dan adrenalin serta berpengaruh terhadap pelepasan noradrenalin dan postganglion simpatik terminal saraf dipembuluh darah dan organ limfoid. Sedangkan yang kedua bisa disebabkan karena tingginya dosis yang diberikan terhadap mencit sehingga terjadi efek toksisitas terhadap mencit yang mengakibatkan kematian. Pada hari keempat terdapat 1 mencit yang mati dengan

pemberian dosis 10% sedangkan untuk sisa mencit lainnya, tetap dilakukan pengamatan sampai pada hari ke 7. Jangka waktu pengamatan harus cukup lama sehingga adanya efek toksik yang terlambat atau tertunda, termasuk kematian tidak terlewat dalam pengamatan, berdasarkan alasan diatas maka pengamatan dilakukan selama 7 hari.

Pemberian ekstrak etanol daun kirinyuh secara oral menyebabkan zat aktif yang terdapat dalam ekstrak daun kirinyuh diabsorpsi dalam saluran pencernaan. Zat aktif kemudian mengalami proses distribusi dan metabolisme. Produk metabolisme yang bersifat toksik bekerja sebagai inhibitor enzim untuk tahap metabolisme selanjutnya, reaksi antar zat aktif dengan reseptor dalam organ efektor menyebabkan timbulnya gejala keracunan. Setiap sampel yang digunakan akan memberikan respon yang berbeda pada dosis tertentu. Perbedaan respon tersebut diakibatkan oleh perbedaan tingkat kepekaan setiap sampel.

Gejala keracunan/toksik yang timbul setelah pemberian ekstrak daun kirinyuh secara oral pada mencit dengan konsentrasi 10%, 20%, 40%, dan 80% b/v memberikan gejala-gejala yang timbul adalah urine berlebihan, diare, melompat-lompat, laju nafas cepat, kejang-kejang, penurunan aktivitas gerak, lesu, kehilangan daya cengkram, salivasi dan kelumpuhan setelah beberapa waktu yang dibandingkan dengan kontrol.

Gejala toksik berupa urinasi dan diare terjadi setelah mencit diberi ekstrak etanol daun kirinyuh pada semua konsentrasi. Gejala ini timbul karena adanya perangsangan pada saraf parasimpatis. Perangsangan pada saraf parasimpatis dapat menyebabkan stimulasi aktivitas pencernaan yaitu meningkatkan peristaltik usus dan sekresi getah lambung. Efek lain sebagai akibat perangsangan saraf parasimpatis adalah terjadinya kontraksi kandung kemih dan ureter dengan efek memperlancar keluarnya air seni.

Efek penurunan aktivitas gerak, laju nafas cepat dan kehilangan daya cengkram pada konsentrasi 10% belum teramati, tetapi teramati pada konsentrasi 20%, 40% dan 80%. Sedangkan kelumpuhan dan salivasi pada konsentrasi 10%, 20%, belum teramati, tetapi pada konsentrasi 40%

dan 80% baru teramati, setelah beberapa waktu mencit mengalami kematian.

Gejala keracunan dari ekstrak daun kirinyuh yang dominan adalah parasimpatomimetik atau perangsangan saraf parasimpatis. Gejala ini terjadi karena adanya stimulasi aktivasi saluran pencernaan dan peristaltik usus yang menyebabkan diare, menstimulasi kontraksi kandung kemih dengan ureter yang berefek memperlancar keluarnya air seni (urinasi), dan menstimulasi susunan saraf pusat yang berefek kejang-kejang.

Nilai LD<sub>50</sub> ekstrak daun kirinyuh berdasarkan hasil pengamatan terhadap jumlah kematian mencit setelah pemberian ekstrak daun kirinyuh menunjukkan bahwa dengan konsentrasi 10 %, 20%, 40%, dan 80% dapat menyebabkan kematian pada mencit. Jumlah kematian mencit tinggi dimana 5 mencit mati pada konsentrasi 80% b/v dalam waktu 7 hari. Terjadinya kematian mencit diawali dengan gejala-gejala toksik berupa pengeluaran urin, dan diare yang berlebihan, selanjutnya adanya penurunan aktivitas gerak, kelumpuhan, kejang-kejang, salivasi hingga terjadi kematian.

Penentuan LD<sub>50</sub> dengan metode *Reed* dan *Muench*, menggunakan nilai kumulatif yang mengasumsikan bahwa mencit yang mati dengan dosis tertentu akan memberikan nilai LD<sub>50</sub> diantara dosis yang lebih besar dari 50% dan dosis yang lebih kecil dari 50%. Berdasarkan perhitungan dengan metode ini diperoleh nilai LD<sub>50</sub> adalah 14,1416 g ekstrak/kg berat badan mencit atau 28,28% ekstrak. Berdasarkan klasifikasi toksisitas menurut Priyanto termasuk dalam kategori “Toksik Ringan” dimana toksik ringan memiliki range 5 – 15 g/Kg BB, secara umum semakin kecil nilai LD<sub>50</sub> semakin toksik senyawa tersebut, begitu pula sebaliknya semakin besar nilai LD<sub>50</sub> semakin rendah toksisitasnya.

## PENUTUP

### Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis data dan pembahasan setelah dilakukan penelitian dan pengamatan maka dapat disimpulkan bahwa :

1. Gejala toksik yang dominan yaitu parasimpatomimetik (diare, urinasi).
2. Nilai LD<sub>50</sub> yang diperoleh dari hasil pengujian toksisitas akut ekstrak etanol

daun kirinyuh (*Euphorium Odoratum* Linn) menggunakan metode Reed dan Muench yaitu sebesar 14,1416 g/Kg BB atau 28,82% ekstrak dan termasuk dalam kategori “toksik ringan”.

## Saran

Disarankan untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai uji toksisitas dengan menggunakan metode yang berbeda, dan perlu dilakukan pengujian toksisitas subkronik dan kronik untuk mengetahui dampak yang ditimbulkan akibat pemberian ekstrak etanol daun kirinyuh (*Euphorium odoratum* Linn) agar didapatkan informasi lebih mendalam sehingga dapat dijadikan sebagai acuan untuk penelitian selanjutnya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ansel, C Howard. 2008. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Universitas Indonesia press.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. 2014. *Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 12 Tahun 2014 tentang Persyaratan mutu obat tradisional*. Jakarta : Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- College of Agricultural Science. 2006. *Toxicity of Pesticides*. The Pennsylvania State University.
- Depkes RI, 2000, *Materia Medika Indonesia*, Edisi 5, 120-123, Departemen Kesehatan Indonesia, Jakarta.
- Dirjen POM. 2000. *Sediaan Galenik*, Edisi II. Jakarta: Departemen Kesehatan RI Bhakti Husada.
- Donatus, I.A. 2005. *Toksikologi Dasar*. Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi. Fakultas Farmasi. UGM. Yogyakarta
- Eriadi, A., Dkk., 2016. *Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (Chromolaenodorata (L) R.M.King & H. Rob) Pada Mencit Putih Jantan*. Jurnal Farmasi Higea, Vol.

- 8, No. 2. Fakultas Farmasi Universitas Andalas Padang
- Ernest, H., 2005. *A Textbook of Modern Toxicology*. 3rd Edition. New York: John Wiley and Sons Inc.
- Ernst, Steven, Dkk. 2015. *Principles of Translational Science in Medicine "Pharmaceutical Toxicology"*. Updated from 1st edition, former authors: Ernst S (corresponding), Boyer S, & Platz S.
- Fatimatuzzahra, F., 2013. Uji Toksisitas Akut Ekstrk Etanol Daun Kemangi (*Ocimum canum* Sims) Terhadap Larva *Artemia Salina* Leach Dengan Metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT). **Skripsi**. Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah. Jakarta
- Fitrah, M., 2016. *Identifikasi Ekstrak Daun Kopasanda (Chromolaena odorata Linn) Terhadap Sel Antiproliferasi Tikus Leukemia L1210*. Jurnal Farmasi FIK UINAM Vol.4 No.3, Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar
- Ifora, Dkk., 2017. *Efek Antiinflamasi Krim Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (Chromolaena odorata (L) R.M. King & H. Rob ) Secara Topikal Dan Penentuan Jumlah Sel Leukosit Pada Mencit Putih Jantan*. Jurnal Farmasi Higea, Vol. 9, No. 1, Fakultas Farmasi Universitas Andalas Padang
- Malole, M. B. M dan Pramono, C. S. U., 1989. *Penggunaan Hewan-Hewan Percobaan Di Laboratorium*. Departemen Pendidikan dan Kebudayaan. Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi Pusat Antar Universitas Bioteknologi IPB. Bogor.
- Meyna,s dkk.2010. *Analisis Hayati*. Majalah Ilmu Kefarmasian. Vol.1.
- Priyanto. 2010.*Toksikologi Ed: 2*. Depok: Leskonfi Lembaga Studi dan Konsultasi Farmakologi.
- Rahman, A., 2017. Efek Salep Ekstrak Daun Kirinyuh (*Euphorium odaratum*) Terhadap Penyembuhan Luka Sayat Pada Ayam Petelur (*Gallus leghorn*). **Skripsi**. Program Studi Kedokteran Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Makassar
- Robinson, T, 1995., *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi, Edisi VI*, ITB, Bandung.
- Setiawati, W., Dkk., 2008. *Tumbuhan Bahan Pestisida Nabati dan Cara Pembuatannya untuk Pengendalian Organisme Pengganggu Tumbuhan (OPT)*. Balai Penelitian Tanaman Sayuran. Bandung
- Syam, A.K., 2016. Uji Toksisitass Akut Ekstrak Etanol Daun Kayu Hitam (*Diospyros celebica* B.) Terhadap Mencit (*Mus musculus*). **Skripsi**. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar. Makassar
- Syamsudin. 2011. *Farmakologi Eksperimental: Buku Ajar*. Penerbit Universitas Indonesia. Jakarta.
- Syamsul, E.S., Dkk., 2015. *Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Kerehau (Callicarpa longifolia Lam.) Terhadap Mencit Putih*. Jurnal Imiah Manuntung. Akademi Farmasi Samarinda.
- Soewolo. 2010. *Pengantar anatomi Fisiologi Hewan*. Dirjen Dikti Depdiknas. Jakarta.
- Tjitrosoepomo, G., 2010. *Taksonomi Tumbuhan (Schizophyta) Cet. 10*. Gajah Mada University Presc. Yogyakarta
- Vital, P.G., and W.L, Rivera, 2009. Antimicrobial activity and cytotoxicity of *Chromolaena odorata* (L.f) King and Robinson and *Uncaria perrottetii* (A. rich) Merr. Extracts, Available online at <http://www.academicjournals.org/>

