DOI : https://doi.org/10.30742/jv.v13i1.181
e-ISSN 2685-8894; p-ISSN 2460-9773
Jurnal Vitek Bidang Kedokteran Hewan Vol. 13 No 1, Mei 2023

Uji Toksisitas Akut Ekstrak Seledri (*Apium Graveolens L.*) Terhadap Histopatologi Hepar Tikus (*Sprague Dawley)*

Asih Rahayu[1*], Desty Apritya[2], Andreas Berny Yulianto[3], Edwina Yunanda Putri[4]
[1234]Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya
Email : rahayuasih@uwks.ac.id

Received : 14 April 2023
Accepted : 15 Mei 2023
Published : 15 Mei 2023

Abstract

This study aims to determine acute toxicity effect of celery to histophatology liver of Sprague dawley rat with oral method. Inflammation, degeneration, necrosis and hemorrhage is observed parameters. Maseration is method to extraction with ethanol 70%. Type of this research is Experimental method was conducted by complete random design. The sampel consisted of 24 rats consisting of 4 group namely P0 is control group, P1 treatment with dose 50 mg/kg BB, P2 treatment with dose 500 mg/Kg BB and P3 treatment with dose 5000 mg/kg BB. Treatment given for 14 days. Hepar sample collected by necropsy of all rats method in last day. The sample were by Hematoxyllin-eosin method and histopatology examination by using 100x magnificence under the microscope. Data were analyzed by Kruskal-wallis then Mann Whitney test. The results of the analysis showed p≤0,05 *in inflammation, degeneration and necrosis parameters. The conclusion of this study is celery extract give influence to histophatology liver was treatment with 500 mg/kg BB in group P2 and dose 5000 mg/kg BB in group 2.*

Keywords: *Acute toxicity, extract celery,histhopatology, liver*

PENDAHULUAN

Indonesia merupakan negara dengan keanekaragaman hayati yang berlimpah. Memiliki kurang lebih 30.000 jenis tanaman yang tersebar diseluruh Indonesia diantaranya 9600 tanaman yang efektif sebagai obat dan 300 spesies dimanfaatkan industri obat tradisional (Aidah, 2020). Tanaman obat merupakan tanaman yang efektif digunakan sebagai obat untuk penyembuhan atau pencegahan penyakit. Sejak zaman nenek moyang, tanaman obat asli Indonesia sudah ada yang dimanfaatkan untuk memelihara kesehatan dan mengobati penyakit, selanjutnya pengetahuan ini diwariskan ke generasi baru (Pratama dan Firzatullah, 2021).

Seledri dengan nama ilmiah *Apium graveolans L.* merupakan salah satu tanaman di Indonesia yang saat ini mudah didapat (Chevallier, 2016) dan tanaman ini memiliki jangkauan penggunaan serta budidaya yang sangat luas (Kooti, *et al*., 2014). Seledri merupakan tumbuhan yang berasal dari negeri Eropa dan banyak ditanam sebagai sayuran (Chevallier, 2016). Tanaman seledri dapat dimanfaatkan untuk bumbu segar dan rempah-rempah lainnya yang digunakan untuk penyedap makanan (Ambrose, *et al., 2016*). Khasiat seledri untuk pengobatan diantaranya untuk rematik, artritis, tekanan darah tinggi, antinflamasi, memperlancar

urinasi (Chevallier, 2016) dan mengurangi jumlah perlemakan sel hepar (Dwinanda, dkk., 2019). Biji seledri juga berkhasiat sebagai karminatif dengan efek penenang ringan (Chevallier, 2016). Kandungan kimia seledri pada bagian daun dan batangnya mengandung vitamin A, C dan zat besi (Gauri, *et al.*, 2015). Seledri juga mengandung Protein 0,8%, kandungan air 80,3-93,5%, lemak 0,6-0,1%, kalsium 0,23-0,3%, serat 1,2-1,4%, mineral 0,9-2,1%, vitamin A 5800-7500 IV, vitamin C 62,6 mg/10g (Fazal *and* Rajeef, 2012). Sejumlah senyawa kimia lain yang terkandung dalam seledri yaitu *tannin, saponin, apigenin, luteolin* dan *kaempferol* yang berfungsi sebagai antioksidan (Rusdiana, 2018).

Tanaman seledri dalam penggunaannya juga harus dipertimbangkan keamanannya. Uji toksisitas diperlukan untuk mengetahui ada atau tidaknya kandungan kimia seledri yang bersifat toksik bagi tubuh. Uji toksisitas adalah uji yang menentukan toksisitas suatu zat dan memberikan informasi tentang dosis yang aman dalam sediaan yang uji. Tujuan hewan uji yang digunakan dalam uji toksisitas adalah untuk mengetahui apakah produk yang diuji memiliki respon biokimia, fisiologis atau patologis (Lestari, dkk., 2017). Beberapa penelitian seperti toksikologi, penelitian klinis atau beberapa penelitian yang di lihat diliteratur seperti paparan bahan kimia menggunakan tikus sebagai hewan laboratorium (Krinke, 2000).

Hepar merupakan target organ yang umum digunakan dalam uji toksikologi (McInnes, 2017) karena hepar merupakan organ terpenting untuk detoksifikasi berbagai macam senyawa. Struktur histopatologi hepar merupakan salah satu parameter yang dapat digunakan untuk mengevaluasi efek toksik suatu senyawa (Yudhani, dkk., 2020).

MATERI DAN METODE

Penelitian dilakukan di Laboratorium Terintegrasi Fakultas Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sidoarjo pada bulan Maret 2022. Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental menggunakan rancangan penelitian yaitu Rancangan Acak Lengkap (RAL).

Alat-alat yang diperlukan dalam penelitian ini meliputi kandang tikus, tempat pakan dan minum tikus, timbangan, skalpel dan mata skalpel, gunting, oven, blender, *gloves*, botol spesimen, *rotary* evaporator, pinset, *oral* sonde, *embedding cassete, mold*, mikrotom, *water bath, objek* glass, *cover glass* dan mikroskop.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi hewan percobaan tikus *Sprague dawley* sebanyak 24 ekor tikus dengan jenis kelamin jantan, umur 8-12 minggu dan berat badan 200 – 250g, seledri sebanyak 25 kg, sekam, etanol 70%, alkohol 70% alkohol 80% alkohol 90%, alkohol absolut, formalin 10%, xylol, paraffin cair, pewarna *Haris Hematoxylin dan Eosin*, entelan, minyak emersi, air dan aquades.

Persiapan Hewan Coba

Persiapan hewan percobaan yaitu tikus putih strain *Sprague dawley* diadaptasi selama tujuh hari di dalam kandang yang kedap air, kuat dan mudah dibersihkan dengan ruang pemeliharaan tidak bising. Kandang tikus diberi alas sekam, ditempatkan pada ruangan dengan suhu 22°C ± 3°C dan pemberian pakan sesuai standar laboratorium diberikan tanpa batas (*ad libitum*) (BPOM, 2014).

Pembuatan Ekstrak Seledri (*Apium graveolens L.*)

Bahan seledri yang digunakan untuk pembuatan ekstrak dibersihkan menggunakan air mengalir dan dipotong menggunakan gunting. Pengeringan seledri dilakukan pada suhu ruang dengan menghindari paparan sinar matahari langsung dan menggunakan oven. Seledri yang sudah kering dihaluskan menggunakan blender. Ekstrak seledri dibuat menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 70 % dan perbandingan seledri dengan pelarut yaitu 1:4. Campuran seledri dengan pelarut kemudian disaring dan direndam kembali dengan etanol sehingga akan menjadi lebih jernih. Filtrat etanol kemudian diuapkan dengan *rotary evaporator* pada suhu kurang lebih 40°C (Rahmi, dkk., 2017).

DOI : https://doi.org/10.30742/jv.v13i1.181
e-ISSN 2685-8894; p-ISSN 2460-9773
Jurnal Vitek Bidang Kedokteran Hewan Vol. 13 No 1, Mei 2023

Teknik Perlakuan

Hewan percobaan dipuasakan makan selama enam jam sebelum diberikan perlakuan dan air minum tetap diberikan. Sediaan uji diberikan dalam dosis tunggal dengan menggunakan *oral* sonde. Kelompok Kontrol (P0) tidak diberikan ekstrak seledri, kelompok Perlakuan 1 (P1) diberikan ekstrak seledri dengan dosis 50 mg/kg BB, Perlakuan 2 (P2) diberikan ekstrak seledri dengan dosis 500 mg/kg BB dan Perlakuan 3 (P3) diberikan ekstrak seledri dengan dosis 5000 mg/kg BB. Pakan diberikan setelah pemberian ekstrak seledri. Pengamatan hewan coba dilakukan diakhir penelitian pada hari ke-14. Tikus kemudian di *euthanasi* dengan cara dislokasi *cervicalis* untuk semua kelompok (BPOM, 2014).

Pembuatan Preparat Histopatologi

Pengambilan sampel hepar dilakukan pada saat tikus dinekropsi pada hari ke-14 paska pemberian ekstrak seledri. Sampel hepar kemudian di masukkan ke tempat yang berisi formalin 10% kemudian dilakukan pembuatan preparat histologi dengan teknik pewarnaan H&E (Isdadiyanto, 2015).

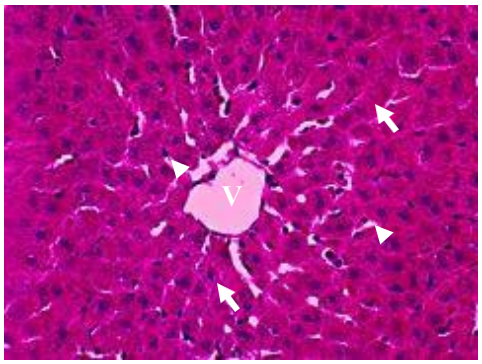
Preparat histopatologi kemudian diamati di bawah mikroskop untuk melihat perbedaan antara kelompok kontrol serta kelompok perlakuan. Parameter yang diamati pada preparat histopatologi yaitu adanya nekrosis, degenerasi, inflamasi dan hemoragi.

Analisis Data

Data yang diperoleh diolah menggunakan uji *Kruskal-wallis*. Uji *Kruskal-wallis* untuk mengetahui ada tidaknya pengaruh pemberian ekstrak seledri terhadap parameter nekrosis, degenerasi, infiltrasi sel radang dan hemoragi pada gambaran histopatologis hepar tikus (*Sprague dawley)*.

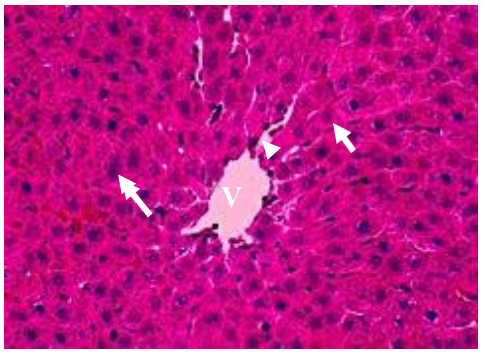
HASIL

Hasil dari preparat histopatologi yang telah dilakukan skoring didapatkan bahwa pemberian ekstrak seledri dengan dosis 50 mg/kg BB (Gambar 2) tidak menimbulkan perubahan histopatologi pada parameter inflamasi, nekrosis, degenerasi dan hemoragi. Pemberian ekstrak seledri dengan dosis 500 mg/kg (Gambar 3) BB menimbulkan efek toksisitas terlihat adanya inflamasi dan nekrosis. Efek toksisitas paling berat diperlihatkan adanya inflamasi, degenerasi dan nekrosis pada pemberian ekstrak seledri dengan dosis 5000 mg/kg BB (Gambar 4).



Gambar 1. Histopatologi hepar kelompok kontrol (P0) Perbesaran 100x

Histopatologi hepar pada Gambar 1 kelompok kontrol terlihat vena sentralis ditunjukkan dengan huruf "V". Hepatosit terlihat disekitar vena sentralis ditunjukkan dengan anak panah dan terlihat sel kupffer di dalam sinusoid ditunjukkan dengan mata panah. Kelompok kontrol (P0) tidak ditemukan adanya parameter inflamasi, nekrosis, degenerasi maupun hemoragi.

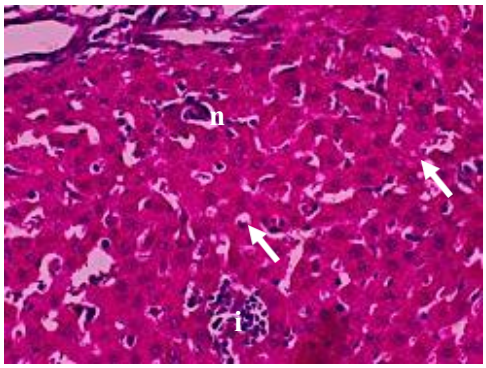


Gambar 1. Histopatologi hepar kelompok perlakuan dosis rendah (P1) Perbesaran 100x

Histopatologi hepar pada Gambar 2 kelompok perlakuan dosis rendah tidak ditemukan adanya perubahan baik parameter inflamasi, nekrosis, degenerasi maupun hemoragi. Terlihat vena sentralis ditunjukkan dengan huruf "V" yang dikelilingi hepatosit terlihat disekitar vena sentralis ditunjukkan dengan anak panah dan terlihat sel kupffer di

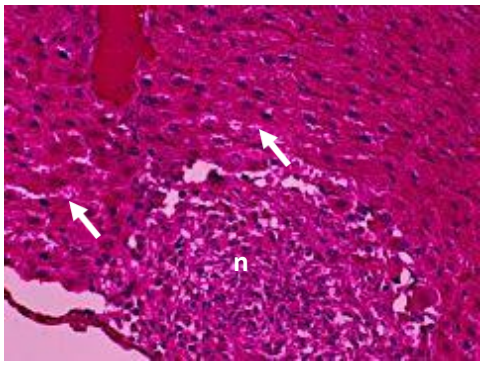
DOI : https://doi.org/10.30742/jv.v13i1.181
e-ISSN 2685-8894; p-ISSN 2460-9773
Jurnal Vitek Bidang Kedokteran Hewan Vol. 13 No 1, Mei 2023

dalam sinusoid ditunjukkan dengan mata panah.



Gambar 2. Histopatologi hepar kelompok perlakuan dosis sedang (P2) Perbesaran 100x

Hasil histopatologi pada kelompok perlakuan dosis sedang (500 mg/kg BB) terlihat adanya perubahan yaitu infiltrasi sel radang yang lebih dominan limfosit ditunjukkan dengan huruf "i" pada gambar 3. Parameter nekrosis juga ditemukan pada histopatologi hepar tikus yang diberikan ekstrak seledri dosis sedang yang ditunjukkan dengan huruf "n". Degenerasi juga ditemukan pada kelompok perlakuan P2 ditunjukkan dengan anak panah.



Gambar 3. Histopatologi hepar kelompok perlakuan dosis tinggi (P3) Perbesaran 100x

Histopatologi hepar pada Gambar 4 kelompok perlakuan dosis tinggi menunjukkan adanya infiltrasi sel radang yang dominan limfosit ditunjukkan dengan huruf "i". Parameter lain yang ditemukan pada kelompok perlakuan P3 ini adalah degenerasi hidropik yang ditunjuukan dengan anak panah, kemudian ditemukan parameter nekrosis yang ditunjukkan dengan huruf "n" pada gambar

Tabel 1. Rerata Skor Histopatologi Parameter Inflamasi pada Kelompok Kontrol dan Perlakuan

Kelompok	Rerata skor ± standar deviasi
Kontrol (P0)	0,00±0,0[a]
Dosis Rendah (P1)	0,0±0,0[a]
Dosis Sedang (P2)	0,83±0,98[b]
Dosis Tinggi (P3)	1,50±0,54[c]

Tabel 2. Rerata Skor Histopatologi Parameter Nekrosis pada Kelompok Kontrol dan Perlakuan

Kelompok	Rerata skor ± standar deviasi
Kontrol (P0)	0,00±0,0[a]
Dosis Rendah (P1)	0,0±0,0[a]
Dosis Sedang (P2)	0,50±0,54[b]
Dosis Tinggi (P3)	1,00±0,0[c]

Tabel 3. Rerata Skor Histopatologi Parameter Degenerasi pada Kelompok Kontrol dan Perlakuan

Kelompok	Rerata skor ± standar deviasi
Kontrol (P0)	0,00±0,0[a]
Dosis Rendah (P1)	0,0±0,0[a]
Dosis Sedang (P2)	0,16±0,40[b]
Dosis Tinggi (P3)	1,00±0,63[b]

Hasil uji *Kruskal-wallis* pada parameter degenerasi menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan 0,002 ($p \leq 0,05$)

Tabel 4. Rerata Skor Histopatologi Parameter Hemoragi pada Kelompok Kontrol dan Perlakuan

Kelompok	Rerata skor ± standar deviasi
Kontrol (P0)	0,00±0,0[a]
Dosis Rendah (P1)	0,0±0,0[a]
Dosis Sedang (P2)	0,0±0,0[a]
Dosis Tinggi (P3)	0,0±0,0[a]

Parameter hemoragi pada uji *Kruskal-wallis* menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p \geq 0,05$) antar kelompok

kontrol dengan perlakuan, hal ini disebabkan karena parameter hemoragi tidak ditemukan pada semua kelompok.

PEMBAHASAN

Hasil dari penelitian pemberian ekstrak seledri secara peroral terhadap histopatologi hepar tikus *Sprague dawley* yaitu menimbulkan adanya kerusakan preparat histopatologi hepar berupa inflamasi, nekrosis dan degenerasi. Parameter inflamasi, nekrosis dan degenerasi ditemukan pada kelompok perlakuan P2 atau dosis sedang 500 mg/kg BB dan P3 dosis tinggi 5000 mg/kg BB. Kelompok perlakuan P1 atau dosis rendah 50 mg/kg BB dan kontrol atau P0 tidak ditemukan adanya parameter inflamasi, nekrosis dan degenerasi atau dapat dikatakan tidak ada kerusakan preparat histopatologi. Semakin tinggi dosis pemberian ekstrak seledri, semakin banyak ditemukan adanya perubahan pada histopatologi hepar tikus.

Ekstrak seledri yang mengandung berbagai senyawa kimia dapat berpotensi menyebabkan terjadinya keracunan bahan kimia. Sejumlah senyawa kimia dalam seledri yaitu alkaloid, tannin, saponin, apigenin dan luteolin. Beberapa individu yang sensitif terhadap tannin dapat menyebabkan iritasi pada ginjal, hepar dan lambung (Nugroho, *et al*., 2020). Hepar merupakan salah satu organ sasaran zat toksik karena sebagian besar zat toksik yang masuk ke dalam tubuh melalui system pencernaan kemudian diserap tubuh. Zat toksik yang sudah diserap tubuh akan dibawa oleh vena porta ke hepar. Hepar memiliki aktivitas enzim yang dapat memetabolisme mengubah zat toksik menjadi berkurang tingkat ketoksikannya, tetapi jika tingkat toksisitas terlalu tinggi dapat terjadi kerusakan ataupun kematian sel hepatosit (Huda, dkk., 2017).

Inflamasi kronis ditandai dengan adanya infiltrasi sel mononuklear seperti limfosit, makrofag dan sel plasma, kerusakan jaringan dan proliferasi pembuluh darah. Infiltrasi sel radang berupa limfosit dan sel kupffer di hepar dapat diartikan inflamasi yang bersifat kronis atau peralihan (Dewi, dkk., 2017), sehingga inflamasi yang ditemukan pada penelitian dapat dikatakan peralihan inflamasi akut ke inflamasi kronis berdasarkan literatur Dewi, dkk (2017). Senyawa kimia alkaloid memiliki sifat toksik karena membutuhkan waktu yang lama untuk dieksresikan dan dimetabolisme, sehingga paparan alkaloid dengan sel hepatosit menjadi lebih lama dan akhirnya dapat merusak hepar (Yusuf, dkk., 2018).

Degenerasi hidropik bersifat reversibel (Fitria, dkk., 2021) tidak jauh berbeda dengan degenerasi parenkim. Tingkat kerusakan degenerasi hidropik lebih tinggi dibandingkan tingkat kerusakan degenerasi parenkim. Terlihat vakuola dalam sitoplasma mengandung air dan tidak terdapat lemak yang selanjutnya menyebabkan transportasi aktif terganggu sehingga terjadi penurunan kemampuan sel memompa ion Na^+ dan akan terjadi pembengkakan sel. Sel hepatosit akan mengalami degenerasi parenkim terlebih dahulu sebelum terjadi degenerasi hidropik, selanjutnya sel hepatosit yang terus-menerus terpapar zat toksik akan mengalami kerusakan sel berupa nekrosis. Degenerasi hidropik dengan kata lain muncul disebabkan oleh sel yang tidak mampu mempertahankan homeostatis ion dan cairan (Maulina, 2018). Efek toksik dari ekstrak yang dimurnikan disebabkan karena senyawa metabolit sekunder tanaman seperti alkaloid, steroid dan saponin. Saponin dapat menyebabkan hemolisis sel darah merah, sehingga dapat mengganggu lingkungan ekstra sel dari sel hepatosit (Yusuf, dkk., 2018).

Parameter nekrosis ditemukan pada histopatologi hepar tikus pada kelompok perlakuan P2 dan P3. Nekrosis merupakan suatu kondisi cedera karena adanya kematian sel pada jaringan yang hidup dan bersifat *ireversibel* (Nazarudin, dkk., 2017). Penyebab terjadinya nekrosis yaitu salah satunya terpapar zat-zat toksik atau paparan sinar radio aktif (Yana dan Widowati, 2022). Nekrosis merupakan kelanjutan dari degenerasi sel. Terjadinya nekrosis diawali dengan piknosis atau perubahan morfologi inti. Piknosis terjadi saat adanya senyawa aktif yang bersifat toksik dalam konsentrasi tinggi masuk ke dalam sel, sehingga menyebabkan kondisi ekstrim dan terjadi integritas dinding sel yang akan mengakibatkan kebengkakan dan ukuran sel

menjadi kecil (Maliza, dkk.,2019). Tahap terjadinya nekrosis selanjutnya terjadi karioheksis yaitu inti sel yang pecah dan inti sel akan menghilang yang disebut dengan kariolisis (Dewi, dkk., 2017). Menurut penelitian Sundaryono (2012), flavonoid merupakan salah satu senyawa kimia dalam seledri yang memiliki konsentrasi 300mg/kg memberikan efek toksik dan teratogenik. Mekanisme flavonoid sebagai antioksidan dapat menyebabkan stress oksidatif akibat ketidakseimbangan kadar antioksidan dalam sel, sehingga antioksidan yang berlebih akan berinteraksi dengan makro molekul selular seperti protein, lemak dan karbohidrat untuk diambil elektronnya. Antioksidan yang berinteraksi dengan makromolekul seluler menyebabkan kerusakan sel sampai kematian sel.

KESIMPULAN

Kesimpulan dari penelitian yang telah dilakukan yaitu ekstrak seledri (*Apium Graveolans L.)* menimbulkan efek toksisitas secara akut pada histopatologi hepar tikus *Sprague* dawley pada perlakuan P2 dengan dosis 500 mg/kg BB dan P3 dengan dosis 5000mg/kg BB.

REFERENSI

Aidah, S.N. 2020. *Tanaman Obat Keluarga*. Yogyakarta: Penerbit KBM Indonesia: 1-2.

Ambrose, D.C.P., Annamalay, M., Ravindra, N. 2016. *Leafy Medicinal* Herbs: Botany, Chemistry, Postharvest Technology and Uses. UK:UK CPI Group: 74-85.

Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. 2014. *Peraturan Kepala Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 7 Tahun 2014 Tentang Pedoman Uji Toksisitas Non Klinik Secara In Vivo*. Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia.

Chevallier, A. 2016. *Encyclopedia of Herbal Medicine 550 Herbs and Remedies for Common Ailments*. New York: DK Publishing:64.

Dewi, N.K.N.L., Ida Bagus, O. W., Nyoman, S.D. 2017. *Gambaran Histopatologi Hati dan Ginjal Babi Landrace yang Diberi Pakan Eceng Gondok dari Perairan Tercemar Timbal*. Bulletin Veteriner Udayana Volume 9Nol.1.

Dwinanda, A., Afriani N., Hardisman. 2019. *Pengaruh Jus Seledri (Apium graveolens L.) Terhadap Gambaran Mikroskopis Hepar Tikus (Rattus norvegicus) yang Diinduksi Diet Hiperkolesterol*. Jurnal Kesehatan Andalas 8(1).

Fazal, S.S., dan Rajeev, K.S. 2012. *Review on the Pharmacognostical & Pharmacologi Characterization of Apium Graveolens L.* Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences 2 (1):36-42.

Fitria, N., Herlina P., Edwin W., Angelia P., Novia D.A., Nurfitriani., Nadia F. 2021. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Tanaman Jarak Pagar (Jatropha Curcas. L) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar dan Kadar SGPT (Serum Glutamic Piruvic Transminase) pada Tikus (Rattus norvegicus)*. VetBio Jurnal Vol. 3, No. 2Hal:1-6.

Gauri, M., Ali S.K,. Khan M.S. 2015. *A Review of Apium Graveolens (Karafs) with Special Reference to Unani Medicine*. International Archives of Intergrated Medicine Vol. 2 Issue 1.

Huda, M.N., Diana H., Fifteen A.F. 2017. *Uji Toksisitas Subkronik Jamu Asam Urat pada Hati MEncit Galur Balb-C (Subchronic Toxicity Study of Jamu Asam Urat)*. E-journal Pustaka Kesehatan Vol.5 No.1.

Isdadiyanto, S. 2015. *Efek Chitosan pada Histopatologis Aorta Tikus Putih yang Diberi Pakan Lemak Tinggi*. Buletin Anatomi dan Fisiologi Vol. XXIII No. 1.

Krinke, G.J. 2000. *The Laboratory Rat*. New York: Academic Press: 3-4.

Kooti, W., Sara Ali-Akbari., Majid Asadi-Samani., Hosna G., Damoon Asthary-Larky. 2014. *A Review on Medicinal Plant of Apium Graveolens*. Advanced Herbal Medicine, 1 (1):48-59.

Lestari, B., Setyawati S., Nurdiana., Umi K., Nur Permatasari., Husnul K., Dian N.,

Elly, M. 2017. *Buku Ajar Farmakologi*. Malang:UB Press:74.

Maliza, R., Alimuddin T., Haris S., Stephanie F.H.P. 2019. *Uji Toksisitas Subkronis EKstrak Metanol Kulit Buah Kopi Arabika (Coffea Arabica L.) pada Ginjal Mencit (Mus Musculus L.) Galur BALB/c*. Seminar Nasional Bioteknologi Vol VI .

Maulina, M. 2018. *Zat-zat yang Mempengaruhi Histopatologi Hepar*. Sulawesi: Unimal Press:17.

McInnes, E. 2017. *Phatology for Toxicologyst Principles and Practices of Laboratory Animal Phatology for Study Personnel*. India: Willey: 41-45.

Nazarudin, Z., Izzati M., Ika F. 2017. *Segmentasi Citra untuk Menentukan Skor Kerusakan Hati secara Histologi*. Seminar Nasional Informatika MEdis (SNIMED) VIII, p.15.

Nugroho, R.A., Ni Cening, S.P., Retno, Aryani., Widha, P., Rudianto., Hetty, M., 2020. *Subchronic Toxicity Test of Indian Almond (Terminalia catappa) Leaves Hepar Tikus Jantan (Rattus norvegicus) Pasca Pemberian Sirup Umbi Yakon (Smallanthus sonchifolius)*. Journal Unesa Vol 11, Nomor 1:202-207.

Yudhani, R.D., Rizka H, Riza N.P. 2020. *The Liver Histopathology Structure of Wistar Rats on The Acute Toxicity Test of Kapulaga (Amomum cardamomum) Seeds Extract*. IJPTher Volume1. Number2: 47-53.

Water Extract on The Liver Histology of Mice (Mus musculus). BIOEDUSCIENCE 04(20):164-169.

Pratama, A.B., dan Firzatullah D.R. 2021. *Khasiat Tanaman Obat Herbal*. Jakarta: Penerbit Pustaka Media: 48-150.

Rahmi, I.A., Fajrin, N., Dina, P., 2017. *Uji Efektivitas Ekstrak Etanol 70% Herba Seledri (Apium graveolens L.) sebagai Diuretik pada Tikus Putih Jantan Galur Sprague Dawley).* Farmagazine Vol. IV No, 1.

Rusdiana, T. 2018. *Telaah Tanaman Seledri (Apium Graveolens L.) sebagai Sumber Bahan Alam Berpotensi Tinggi dalam Upaya Promotif Kesehatan*. Indonesia Natural Research Pharmaceutical Journal Vol. 3No.1.

Sundaryono, A. 2012. *Teratogenitas Senyawa Flavonoid Dalam Ekstrak Metanol Daun Benalu*. Jurnal Rxacta, Vol IX No. 1.

Yana, E.K., dan Widowati B. 2022. *Gambaran Histopatologi Toksisitas*

Yusuf, M.I., Randa W., Hawsika., Wahyuni. 2018. *Uji Toksisitas AKut dan Gambaran Histopatologi Hepar Mencit yang Diberi Ekstrak Terpurifikasi Daun Galing (Cayratia trifolis L. Domin)*. Jurnal Farmasi, Sains dan Kesehatan ISNN 2442—9792 Pharmauho Volume 4, No 1.