

Research Article

Acute Toxicity and Allergy Test of Pegagan Leaf Extract (*Centella asiatica*) on Mice (*Mus musculus*)

¹Hendri Poernomo, ¹Mochammad Taha Ma'ruf, ²Luh Gede Pradnyani

¹Oral Surgery Department, Faculty of Dentistry, Universitas Mahasaraswati Denpasar, Indonesia

²Undergraduate Student, Faculty of Dentistry, Universitas Mahasaraswati Denpasar, Indonesia

Received date: December 12, 2024

Accepted date: December 22, 2024

Published date: December 30, 2024

KEYWORDS

Acute toxicity, Allergy test, *Centella asiatica* leaf extract, LD50



DOI : [10.46862/interdental.v20i3.10527](https://doi.org/10.46862/interdental.v20i3.10527)

ABSTRACT

Introduction: Gotu kola (*Centella asiatica*) is a type of plant that is often used as a traditional medicine that has the properties to accelerate wound healing, rheumatic inflammation, asthma, hemorrhoids, dysentery, fever, and as a blood enhancer. The use of plants as medicinal raw materials is increasing, so it is necessary to prove its safety by conducting acute toxicity tests and allergy tests.

Material and Method: in vivo laboratory experiment with quasi experimental method and post test-Only Control Group Design with histopathological observations on the liver of mice. Mice will be grouped into 5 groups and each group consists of 5 mice consisting of 1 control group and 4 treatment groups. The treatment group was given gotu kola leaf extract orally and observations were made for 14 days.

Result and Discussion: obtained the results of acute toxicity test research, obtained LD50 value is 12.5gr/kg BW (mild toxic), on microscopic observation in the control group there was no damage to the liver, while in the treatment group there were changes in the form of liver damage. For acute toxicity, the weight of mice after being given gotu kola leaf extract was tested using Shapiro Wilk and Kruskal Wallis tests. From the analysis results, there was no significant difference.

Conclusion: Gotu kola leaf extract does not cause toxic effects on mice mortality and also does not cause allergies in mice.

Corresponding Author:

Hendri Poernomo
Oral Surgery Department, Faculty of Dentistry
Universitas Mahasaraswati Denpasar, Indonesia
Email: hendri_pernomo@yahoo.co.id

How to cite this article: Poernomo H, Ma'aruf MT, Pradnyani LG. (2024). Acute Toxicity and Allergy Test of Pegagan Leaf Extract (*Centella asiatica*) on Mice (*Mus musculus*). *Interdental Jurnal Kedokteran Gigi* 20(3), 467-73. DOI: [10.46862/interdental.v20i3.10527](https://doi.org/10.46862/interdental.v20i3.10527)

Copyright: ©2024 **Hendri Poernomo** This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License. Authors hold the copyright without restrictions and retain publishing rights without restrictions.

Uji Toksisitas Akut Dan Alergi Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica*) Terhadap Mencit (*Mus musculus*)

ABSTRAK

Pendahuluan: Pegagan (*Centella asiatica*) merupakan jenis tanaman yang sering digunakan sebagai obat tradisional yang memiliki khasiat dapat mempercepat penyembuhan luka, radang reumatik, asma, wasir, disentri, demam, dan sebagai penambah darah. Penggunaan tanaman sebagai bahan baku obat semakin meningkat, sehingga diperlukan dibuktikan keamanannya dengan dilakukan yaitu uji toksisitas akut serta uji alergi.

Bahan dan Metode penelitian: eksperimental laboratoris *in vivo* dengan metode *quasi experimental* dan *post test-Only Control Group Design* dengan dilakukan pengamatan histopatologi pada hati mencit. Mencit akan dikelompokkan menjadi 5 kelompok dan setiap kelompok terdiri dari 5 ekor mencit yang terdiri dari 1 kelompok kontrol dan 4 kelompok perlakuan. Kelompok perlakuan diberikan ekstrak daun pegagan secara oral dan dilakukan pengamatan selama 14 hari.

Hasil dan Pembahasan: didapatkan hasil penelitian uji toksisitas akut, diperoleh nilai LD₅₀ adalah 12,5gr/kg BB (toksik ringan), pada pengamatan secara mikroskopis pada kelompok kontrol tidak terdapat kerusakan pada hati, sedangkan pada kelompok perlakuan terjadi perubahan berupa kerusakan hati. Untuk toksisitas akut, bobot mencit setelah diberikan ekstrak daun pegagan diuji menggunakan pengujian *Shapiro Wilk* dan *Kruskal Wallis*. Dari hasil analisis tidak terdapat perbedaan bermakna.

Simpulan: Ekstrak daun pegagan tidak menimbulkan efek toksik terhadap kematian mencit dan juga tidak menimbulkan alergi pada mencit

KATA KUNCI: Ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica*), Toksisitas akut, Uji alergi, LD50

PENDAHULUAN

Luka suatu bentuk kerusakan sebagian jaringan karena terdapat faktor yang mengganggu sistem perlindungan tubuh. Pengobatan luka yang optimal sangat diperlukan untuk mencapai kesembuhan, menghindari gangguan dan masalah yang nantinya mengakibatkan pada produktivitas kerja¹.

Tumbuhan tradisional sebagai bahan dasar obat herbal sering digunakan karena efek samping yang dihasilkan hampir tidak ada dibandingkan obat yang berbahan dasar kimia². daun pegagan *Centella asiatica* Salah satu tumbuhan tradisional yang khasiatnya untuk menyembuhkan luka³. Pemberian ekstrak daun pegagan berpotensi untuk mengecilkan diameter luka, meningkatkan jumlah fibroblas, menginduksi proses angiogenesis pada penyembuhan luka setelah pencabutan gigi, dan memiliki kemampuan reepitelisasi yang baik^{4,5,6,7}.

Obat herbal yang nantinya akan terus digunakan memerlukan suatu penelitian khasiat, keamanan melindungi konsumen dari efek yang berbahaya serta ketiadaan efek toksik⁸. Pengujian toksisitas ditujukan untuk memperkirakan efek yang timbul setelah pemberian suatu zat⁹. Salah satu uji toksisitas yang dapat dilakukan

untuk menguji keamanan suatu zat yaitu uji toksisitas akut yang merupakan percobaan yang dilakukan dengan memberikan zat kimia yang akan diuji pada hewan coba sebanyak satu kali atau beberapa kali dalam rentang waktu 24 jam¹⁰. Reaksi alergi atau yang dikenal juga dengan istilah reaksi hipersensitivitas juga perlu dilakukan pengujian. Alergi terjadi karena tubuh memberikan respon berlebih terhadap adanya allergen¹¹.

Pada penelitian ini akan dilakukan pengujian terhadap mencit (*Mus musculus*) mengenai uji keamanan yaitu uji toksisitas akut dan uji alergi. Setelah dilakukan pengujian tersebut, maka diharapkan dapat memperoleh batas aman penggunaan suatu bahan agar tidak terjadi efek toksik maupun alergi yang merugikan.

BAHAN DAN METODE

Metode penelitian eksperimental laboratoris *in vivo* dengan metode *quasi experimental* dan *post test-Only Control Group Design* dengan menggunakan uji toksisitas akut yaitu *Organization for Economic Co-operation and Development* (OECD) 425 *fixed dose procedure* yang dalam pengujiannya memiliki dua jenis perlakuan yaitu uji pendahuluan dan uji utama (*main test*). Dosis uji utama

diawali dari 5000mg/kg BB dan dosis selanjutnya ditingkatkan sebesar 2500mg/kg BB. Penelitian ini mengukur kisaran nilai LD₅₀ dengan menggunakan metode Karber. Sampel yang digunakan untuk penelitian ini berjumlah sebanyak 25 ekor yang terbagi dalam 5 kelompok dimana setiap kelompok 5 ekor. Teknik sampling yang digunakan adalah *simple random sampling*.

Hewan coba yang digunakan pada penelitian ini yaitu 25 ekor mencit jantan berumur 2-3 bulan dengan bobot 2-30 gram. Mencit nantinya akan dikelompokkan menjadi 5 yang terdiri dari 4 kelompok perlakuan dan 1 kelompok kontrol. Setiap kelompok terdiri dari 5 ekor mencit yang nantinya akan dipuasakan terlebih dahulu selama 4 jam lalu ditimbang. Uji toksisitas dilakukan berdasarkan *Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) guidelines for Testing of Chemicals number 425* dengan menggunakan 2000mg/kg BB dan 5000mg/kg BB sebagai dosis yang diharapkan menimbulkan efek toksik pada hewan coba pada uji pendahuluan.

Uji utama, pada kelompok perlakuan I diberikan ekstrak daun pegagan sebanyak 5000mg/kg BB, kelompok II diberikan sebanyak 7500mg/kg BB, kelompok III diberikan sebanyak 10.000mg/kg BB dan kelompok IV diberikan sebanyak 12.500mg/kg BB, sedangkan kelompok kontrol diberikan CMC-Na. Ekstrak daun pegagan diberikan diberikan dalam bentuk dosis tunggal sebanyak 1 kali dalam 24 jam. Mencit diamati setiap hari selama 14 hari untuk mengetahui gejala toksik yang muncul berupa tremor, salivasi, diare, lemas, gerak-gerik hewan seperti berjalan mundur maupun berjalan menggunakan perut. Mencit juga diamati tanda-tanda timbul efek toksik dan terjadinya kematian. Pengamatan juga dilakukan berdasarkan berat badan, berat makanan, dan minuman. Mencit akan selalu ditimbang sebanyak 3 kali dalam seminggu.

Pengujian alergi dengan cara memberikan ekstrak daun pegagan 25% secara topikal pada permukaan kulit mencit. Mencit dicukur rambut pada bagian punggung seluas 3x3 cm menggunakan alat pencukur, lalu dibiarkan selama 24 jam sebelum diberikan perlakuan dengan ditetesi ekstrak daun pegagan dan ditutup menggunakan plastik agar cairan tidak menguap, kemudian dilapisi

dengan kain kasa dan diperban serta diamati pada 1 jam, 2 jam, 3 jam, dan 24 jam setelah perlakuan untuk mengetahui terjadinya perubahan perilaku, lalu plastik dan perban dibuka dan diamati adanya perubahan yang terjadi pada permukaan kulit mencit.

Uji fitokimia dilakukan untuk mengetahui zat aktif yang terkandung di dalam daun pegagan. Parameter penelitian yang digunakan untuk menghitung data LD50 yaitu Karber yang digunakan dalam menentukan tingkat ketoksikan suatu senyawa. Instrumen yang digunakan untuk menguji toksisitas akut pada penelitian ini adalah preparat hati mencit. Uji alergi dilakukan dengan mengamati adanya gejala klinis yang terjadi pada hewan coba setelah diberikan ekstrak daun pegagan konsentrasi 25% secara topikal.

Analisis deskriptif untuk memberikan deskripsi atau gambaran mengenai toksisitas dan alergi berdasarkan data variabel yang telah diperoleh. serta uji *Shapiro Wilk* dan *Kruskal-Wallis Test*

HASIL DAN PEMBAHASAN

Uji Skrining Fitokimia dan Uji Spektrofotometri

Tabel 1. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Daun Pegagan

Senyawa yang Diidentifikasi	Parameter	Metode	Hasil
Alkaloid	Endapan merah bata	<i>Dragendorff</i>	-
Flavonoid	Warna Kuning	Mg + Hcl	+
Tannin	Endapan hijau kehitaman	FeCl ₃	+
Steroid/ Triterpenoid	Endapan warna hijau (steroid) dan merah (triterpenoid)	<i>Liebermann Burchard</i>	+(Steroid)
Saponin	Terbentuk buih	Kocok Vertikal	-

Hasil uji skrining fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica*) memiliki kandungan berupa flavonoid, tannin, dan steroid. Hasil uji kuantitatif kandungan flavonoid pada ekstrak daun pegagan dengan menggunakan metode spektrofotometri memiliki konsentrasi sebesar 1169,719 mgQE/ 100g.

Tabel 2. Hasil Rerata Berat Badan Tiap Kelompok Mencit Sebelum dan Sesudah Diberi Ekstrak Daun Pegagan pada Mencit

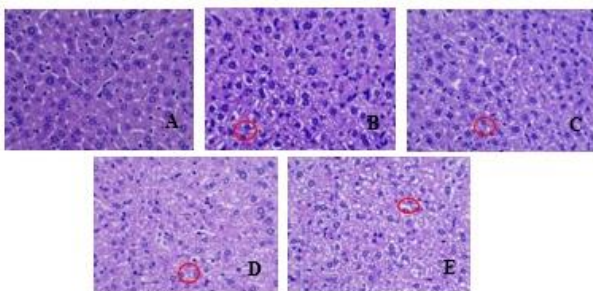
Kelompok	Sebelum (g)	Sesudah (g)
K	21,78 ± 0,84380	24,50 ± 0,355
P1	21,60 ± 1,48829	22,77 ± 1,17813
P2	21,82 ± 1,20706	23,88 ± 1,92536
P3	21,84 ± 1,01143	24,54 ± 0,85615
P4	24,50 ± 0,59582	24,40 ± 0,74498

Rerata berat setelah diberikan sediaan uji berat badan mencit tertinggi yaitu kelompok P3 sebesar 24,54 dan berat badan terendah yaitu kelompok P2 sebesar 23,88. Data yang didapat diuji normalitas menunjukkan data berdistribusi normal, tetapi pengujian homogenitas antar kelompok memiliki varians yang tidak homogen, sehingga dilakukan pengujian non parametrik, yaitu uji *Kruskal Wallis*.

Tabel 3. Hasil Uji Kruskal Wallis pada Kelompok Sesudah Pemberian Ekstrak Daun Pegagan terhadap Mencit

	Sesudah
<i>Chi-Square</i>	0,427
df	4
ρ	0,980

Berdasarkan tabel tersebut, dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada kelompok berat badan mencit sesudah diberikan ekstrak daun pegagan.



Gambar 1. Hasil pengamatan preparat hati mencit secara mikroskopis, (A) Kelompok kontrol tidak terjadi kerusakan pada hepar, (B) P1=5000 mg/ kg BB terjadi degenerasi parenkimatos, (C) P2=7500 mg/ kg BB terjadi degenerasi parenkimatos, (D) P3=10.000 mg/ kg BB terjadi degenerasi hidropik, (E) P4=12.500 mg/ kg BB terjadi degenerasi hidropik.

Hasil Pengamatan Gejala Klinis Uji Alergi

Hasil yang diperoleh yaitu tidak ada bercak/ bintik kemerahan (eritema) pada lapisan dermal mencit. Pada

klasifikasi iritan, ekstrak daun pegagan termasuk kategori 4 karena tidak menimbulkan iritan.

Tabel 4. Hasil Pengamatan Gejala Toksik pada Mencit

Kelompok	Jumlah Kematian Mencit Hari Pertama
K	-
P1	-
P2	-
P3	-
P4	+

Keterangan:

- K : Kelompok kontrol dengan CMC-Na
- P1 : Kelompok perlakuan 1 dengan dosis 5000 mg/ kg BB mencit
- P2 : Kelompok perlakuan 2 dengan dosis 7500 mg/ kg BB mencit
- P3 : Kelompok perlakuan 3 dengan dosis 10.000 mg/ kg BB mencit
- P4 : Kelompok perlakuan 4 dengan dosis 12.500 mg/ kg BB mencit
- (+) : Mencit mengalami kematian
- (-) : Mencit tidak mengalami kematian

Hasil pengamatan alergi menunjukkan bahwa ekstrak daun pegagan konsentrasi 25% tidak signifikan menimbulkan reaksi alergi karena tidak ditemukan adanya eritema maupun edema pada lapisan dermal mencit.

Penelitian ini menggunakan sediaan uji berupa ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica*) dengan konsentrasi 25% dan dilakukan pengujian skrining fitokimia untuk mengidentifikasi kandungan senyawa yang terdapat di dalam ekstrak daun pegagan. Hasil yang diperoleh yaitu kandungan flavonoid, tanin, dan steroid, namun pada penelitian ini hanya didapatkan kandungan flavonoid, tannin, steroid/triterpenoid. Adanya perbedaan kandungan tersebut bisa disebabkan karena faktor geografis tanaman pegagan tumbuh, proses pembuatan ekstrak, pengaruh lingkungan tempat hidup tanaman pegagan, dan jenis uji skrining fitokimia yang digunakan¹².

Mencit diberikan sediaan uji berupa ekstrak daun pegagan yang sudah sesuai dengan berat badan masing-masing mencit. Ekstrak daun pegagan diberikan dengan menggunakan sonde secara oral, lalu diamati selama 14 hari untuk mengetahui adanya gejala toksik sampai kematian pada mencit. Dosis yang dapat digunakan pada uji toksisitas utama dimulai dari 5000mg/kg BB sebagai dosis terendah dan aman yang digunakan pada uji toksisitas utama. Dalam waktu 24 jam, 1 ekor mencit yang

mati yaitu pada dosis 12.500mg/kg BB, pengamatan tetap dilakukan selama 14 hari, namun hewan uji lainnya tidak memiliki gejala toksik maupun adanya kematian. Selama melakukan pengamatan, berat badan mencit ditimbang setiap hari, hal ini bertujuan untuk mengetahui adanya perubahan berat badan pada mencit.

Kematian mencit dapat disebabkan rasa lapar dan haus, bebas dari rasa tidak nyaman, bebas dari rasa nyeri, luka, dan penyakit, bebas dari rasa takut dan stress, serta bebas mengekspresikan perilaku normal¹³. Kematian mencit pada hari pertama dapat disebabkan oleh beberapa faktor yang menjadi landasan peneliti dapat menyimpulkan penyebab kematian mencit yaitu mengenai prinsip kebebasan hewan berupa bebas dari rasa lapar dan haus, bebas dari rasa tidak nyaman, bebas dari rasa nyeri, luka, dan penyakit, bebas dari rasa takut dan stress, serta bebas mengekspresikan perilaku normal¹³. Pada penelitian ini, peneliti menyimpulkan beberapa faktor yang dapat mengakibatkan terjadi kematian pada 1 ekor mencit yaitu mencit mengalami rasa nyeri, luka dan penyakit, hal ini bisa disebabkan oleh karena perlakuan saat pemberian ekstrak, jarum/ kanula berujung tumpul atau berbentuk menyerupai bola yang masuk ke organ trakea mencit bukan pada organ esofagus, sehingga dapat mengakibatkan terjadinya kematian pada mencit, selain itu kesalahan masuknya sediaan uji ke daerah paru-paru juga bisa mengakibatkan mencit lemas dan mati perlahan¹⁴.

Perhitungan nilai LD₅₀ menggunakan metode Karber. Hasil yang didapatkan yaitu kematian pada dosis 12.500mg/kg BB mencit, sehingga faktor kematian adalah 12.250 dengan dosis bertingkat sebesar 2.500mg/kg BB mencit. Nilai LD₅₀ yang diperoleh adalah 12,5gr/kg BB dan termasuk ke dalam kategori toksik ringan. Organ yang menjadi target pada penelitian ini adalah hati, karena hati memiliki peran dalam metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein serta berperan sebagai detoksifikasi racun yang tidak bisa dikeluarkan oleh tubuh¹⁵. Organ hati memiliki aktivitas enzim yang dapat melakukan metabolisme merubah suatu zat yang bersifat toksik menjadi kurang toksik, namun apabila suatu zat tersebut memiliki kadar toksikan yang sangat tinggi, maka dapat mengakibatkan kerusakan hati maupun kematian sel hati¹⁶. Perubahan sel pada hati yang dapat terjadi berupa adanya

degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik, dan nekrosis yang diamati secara mikroskopis¹⁷.

Pengamatan hati mencit setelah diberikan ekstrak daun pegagan yang diamati selama 14 hari dan selanjutnya dilakukan pemeriksaan dibawah mikroskop yang menunjukkan pada kelompok kontrol yang diberikan CMC-Na, cenderung pada kondisi normal yaitu tidak terdapat perubahan yang terjadi pada hati mencit dikarenakan larutan CMC-Na yang merupakan suatu senyawa anionik yang digunakan sebagai *thickening agent* atau *stabilizing agent* yang stabil pada pH antara 5 dan 9.¹⁸ Hal tersebut dapat dilihat dari gambaran mikroskopis yaitu pada hati yang normal inti sel atau hepatosit tersusun secara radial dalam lobulus hati.

Sedangkan pada kelompok perlakuan dengan dosis yang meningkat cenderung terjadi degenerasi parenkimatososa pada hati mencit dan terjadi degenerasi hidropik pada hati mencit. Pemberian dosis secara bertingkat sangat berpengaruh terhadap suatu organ karena menunjukkan lebih banyak sistem organ yang terkena dan memberikan efek kerja yang jauh berbeda, apabila suatu dosis bersifat toksik, maka senyawa tersebut dapat menimbulkan keracunan¹⁹.

Uji alergi juga dilakukan dengan mengaplikasikan ekstrak daun pegagan secara topikal pada punggung mencit lalu diamati selama 24 jam dan tidak terdapat adanya eritema atau edema pada lapisan dermal mencit. Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, maka peneliti dapat menyimpulkan bahwa pemberian ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica*) terhadap mencit (*Mus musculus*) tidak memiliki efek toksik berupa kematian, namun pemberian ekstrak ini dalam dosis yang semakin tinggi dapat mengakibatkan perubahan dan kerusakan pada hati berupa degenerasi parenkimatososa dan degenerasi hidropik, sedangkan uji alergi, pada lapisan dermal tidak ditemukan adanya eritema dan edema.

SIMPULAN

Ekstrak daun pegagan pada dosis 5000mg/kg BB, 7500mg/kg BB, 10.000mg/ kg BB dan 12.500mg/kg BB tidak menimbulkan efek toksik terhadap kematian mencit, sedangkan nilai LD₅₀ diperoleh 12,5gr/kg BB yang

termasuk ke dalam kategori toksik ringan. Ekstrak daun pegagan tidak menimbulkan kerusakan hati pada kelompok kontrol, namun kerusakan hati berupa degenerasi parenkimatosa terjadi pada kelompok dosis 5000mg/kg BB dan 7500mg/kg BB mencit. Degenerasi hidropik terjadi pada kelompok dosis 10.000mg/kg BB dan 12.500mg/kg BB mencit. Ekstrak daun pegagan 25% juga tidak menimbulkan alergi pada mencit.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wintoko R, Yadika ADN. Manajemen terkini perawatan luka. *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung* 2020; 4(2): 183-189. Doi: <https://doi.org/10.23960/jkunila42183-189>
2. Marwati, Amidi. Pengaruh budaya, persepsi, dan kepercayaan terhadap keputusan pembelian obat herbal. *Jurnal Ilmu Manajemen* 2018; 7(2): 168-180. Doi: <https://doi.org/10.32502/jimn.v7i2.1567>
3. Susetyarini Rr E, Latifa R, Wahyono P, Nurrohman E. Atlas morfologi dan anatomi pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban.). Malang: Universitas Muhammadiyah Malang; 2020.
4. Antari PD. Pengaruh gel ekstrak pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) terhadap jumlah sel fibroblas dalam proses penyembuhan luka pada mencit (*Mus musculus*) secara In Vivo. Skripsi. Denpasar: Universitas Mahasaraswati Denpasar; 2016.
5. Azmi EN. Pengaruh aplikasi ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica*) 10% terhadap angiogenesis luka pasca ekstraksi gigi. Skripsi. Surabaya: Universitas Airlangga; 2014.
6. Prestiyanti NMI, Adiatmika IPG, Muliarta IM. Pemberian pasta ekstrak daun pegagan 10% lebih meningkatkan jumlah fibroblas dan reepitelisasi pada soket mandibula daripada pasta ekstrak daun mengkudu 10% pasca pencabutan gigi marmut jantan. *Intisari Sains Medis* 2021; 12(3): 718-723. Doi: <https://doi.org/10.15562/ism.v12i3.1114>
7. Amaliyah FR. Uji toksisitas subkronik air daun katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) terhadap berat jantung dan histologi jantung tikus putih (*Rattus Norvegicus*) betina. Skripsi. Malang: Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim; 2015.
8. Fatirah N, Gama SI, Rusli R. Pengujian toksisitas produk herbal secara in vivo. *Proceeding of the 9th Mulawarman Pharmaceutical Conference*; 2019 Maret 23-24; Samarinda, Indonesia.
9. Sasmito WA, Wijayanti AD, Fitriana I, Sari PW. Pengujian toksisitas akut obat herbal pada mencit berdasarkan organization for economic co-operation and development (OECD). *Jurnal Sain Veteriner* 2015; 33(2): 234-239. Doi: <https://doi.org/10.22146/jsv.17924>
10. Fadli MY. Uji toksisitas ekstrak etanol daun sambung nyawa (*Gynura procumbens* (Lour.) Merr) terhadap gambaran histopatologis lambung pada tikus galur Sprague Dawley. Skripsi. Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung; 2015.
11. Hidayaturahmah R, Mulyani N, Saputri NM, Sari O. Penyuluhan dan edukasi terkait jenis dan penatalaksanaan alergi pada masyarakat di Dusun Temiyang, Desa Pardasuka, Kecamatan Katibung, Lampung Selatan. *Jurnal Pengabdian Farmasi Malahayati* 2021; 4(2): 76-86. Doi: <https://doi.org/10.33024/jpfm.v4i2.5794>
12. Sutardi. Kandungan bahan aktif tanaman pegagan dan khasiatnya untuk meningkatkan sistem imun tubuh. *Jurnal Litbang Pertanian* 2016; 35(3): 121-130. Doi: <https://dx.doi.org/10.21082/jp3.v35n3.2016.p121-130>
13. Mutiarahmi CN, Hartady T, Lesmana R. Penggunaan mencit sebagai hewan coba di laboratorium yang mengacu pada prinsip kesejahteraan hewan. *Jurnal Medicus Veterinus* 2021; 10(1): 134-145.
14. Putri FMS. Urgensi etika medis dalam penanganan mencit pada penelitian farmakologi. *Jurnal Kesehatan Madani Medika* 2018; 9(2): 51-61. Doi: <https://doi.org/10.36569/jmm.v9i2.11>

15. Ariyanti N. Pengaruh ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap kadar enzim transaminase (SGPT dan SGOT) pada mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi dengan 7, 12-dimetilbenzantresen (DMBA) secara in vivo Skripsi. Malang: Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim; 2013.
16. Huda MN, Holiday D, Fajrin FA. Uji toksisitas subkronik jamu asam urat pada hati mencit galur Balb-C. e-Jurnal Pustaka Kesehatan 2017; 5(1): 65-70. Doi: <https://doi.org/10.19184/pk.v5i1.3952>
17. Istikhomah L. Efek hepatoprotektor ekstrak buah pedada (*Sonneratia caseolaris*) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). Life Science 2016; 5(1): 52-58.
18. Yusticia NJ. Pengaruh penambahan konsentrasi CMC-Na pada sediaan gel sunscreen ekstrak temu giring (*Curcuma herneana* Val.) terhadap sifat fisik dan stabilitas sediaan dengan sorbitol sebagai humektan. Skripsi. Yogyakarta: Universitas Sanata Dharma; 2014.
19. Wirasuta IMA, Niruri R. Toksikologi umum. Denpasar: Universitas Udayana Bali; 2006.