

## Uji Toksisitas Akut Ekstrak Air Buah Pepaya (*Carica Papaya L.*) Muda terhadap Kadar Alt Plasma dan Gambaran Histopatologi Hepar Mencit

<sup>1</sup>Nadia Nasman, <sup>2</sup>Yuktiana Kharisma, <sup>3</sup>Rio Dananjaya

<sup>1</sup>Mahasiswa Fakultas Kedokteran Univeritas Islam Bandung, <sup>2</sup>Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Univeritas Islam Bandung, <sup>3</sup>Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Univeritas Islam Bandung

Jl. Hariangbangga No.20 Bandung 40116

e-mail: <sup>1</sup>nadiaajja@yahoo.com, <sup>2</sup>yuktiana@gmail.com, <sup>3</sup>rio\_fkunisba@yahoo.com

**Abstrak:** Tanaman pepaya (*Carica papaya L.*) termasuk ke dalam tanaman tropis yang dapat digunakan sebagai tanaman obat. Tujuan penelitian ini adalah melihat efek toksisitas akut ekstrak air buah pepaya muda terhadap kadar ALT plasma dan gambaran histopatologi hepar pada mencit. Penelitian ini menggunakan desain eksperimental murni *in-vivo* dengan teknik sampling random berstrata yang dilakukan terhadap 11 mencit. Mencit kontrol tidak diberi perlakuan, 10 mencit lainnya diberikan dosis 50, 200, 400, 800, 1.000, 1.500, 2.000, 3.000, 4.000, dan 5.000 mg/KgBB/PO. Pengambilan sampel darah dan pembedahan organ hepar dilakukan setelah 24 jam. Terjadi peningkatan kadar ALT pada hewan coba yang diberi ekstrak air buah pepaya muda dibandingkan hewan coba kontrol. Uji *Spearman* dilakukan untuk mencari hubungan antara dosis dan kadar ALT, didapatkan nilai  $P = 0,769$  ( $P > 0,05$ ), menunjukkan tidak adanya korelasi. Hasil pemeriksaan histopatologi didapatkan adanya gambaran inti sel hepar yang bervakuola, nekrosis pada sel hepar, dilatasi sinusoid, dan sitolisis dengan derajat kerusakan yang berbeda di setiap dosis pemberian. Pada penelitian ini, ekstrak air buah pepaya (*Carica papaya L.*) muda terhadap kadar ALT plasma dan gambaran histopatologi hepar ditemukan dapat menimbulkan kerusakan pada organ hepar.

**Kata kunci :** ALT, *Carica papaya L.*, histopatologi hepar

### A. Pendahuluan

Indonesia memiliki sekitar 25.000-30.000 spesies tanaman. Jumlah tanaman yang digunakan masyarakat Indonesia sebagai obat berjumlah 7.000 spesies, dan sebanyak 283 spesies tanaman telah terdaftar di Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) Republik Indonesia.<sup>1</sup> Beberapa tanaman yang dijadikan obat oleh masyarakat antara lain tanaman lidah buaya (obat antiinflamasi, pencahar, sakit kepala, dan penyubur rambut), lada (penghambat prostaglandin, relaksasi otot, dan menghilangkan kelelahan), mahkota dewa (digunakan sebagai obat disentri amuba, antimikroba, dan antikanker), dan pepaya (digunakan sebagai obat pencahar, gangguan pencernaan, kosmetik, penurun tekanan darah, obat cacing, dismenorea, dan pelancar ASI (Air Susu Ibu)).<sup>2,3</sup>

Tanaman pepaya (*Carica papaya L.*) termasuk ke dalam tanaman tropis. Bagian-bagian dari pepaya seperti buah, daun, getah, biji, akar, dan batang dapat digunakan sebagai tanaman obat. Buah pepaya memiliki kandungan nutrisi (vitamin A, B, C, dan mineral seperti zat besi, natrium, kalium, dan kalsium), enzim (*papain*, *chymopapain*, *carpain*, dan *lycopene*) dan metabolit sekunder (terpenoid, alkaloid, flavonoid, dan saponin). Tanaman pepaya dapat dimanfaatkan antara lain untuk mengobati konstipasi, diare, infeksi, pencegah malaria, kelainan kulit, dan pelancar ASI (Air Susu Ibu). Ekstrak buah pepaya mentah mengandung *terpenoid*, *alkaloid*, *flavonoid*, karbohidrat, glikosida, *saponin*, enzim *papain* dan enzim *chymopapain*, sedangkan pepaya matang mengandung *carotenoid*, *B carotene*, dan *cryptoxanthin*.<sup>3</sup>

Keamanan adalah syarat penting yang harus dimiliki oleh suatu obat herbal. Obat herbal dikategorikan aman apabila telah melalui uji toksisitas dengan menggunakan hewan coba dan telah terbukti aman secara klinis untuk dikonsumsi.<sup>4</sup> Uji toksisitas penting pada perkembangan obat baru sebelum dapat digunakan pada manusia. Uji toksisitas dilakukan untuk menentukan bahaya atau risiko dari suatu substansi.<sup>5</sup>

Saponin merupakan metabolit sekunder yang banyak ditemukan pada tanaman. Akinpelu menyebutkan bahwa terdapat peningkatan kadar ALT secara signifikan seiring dengan peningkatan konsentrasi saponin yang diberikan kepada hewan coba, dan ditemukan gambaran nekrosis dan *mild cytolysis* pada hepatosit.<sup>6</sup> Peningkatan kadar enzim hepar juga ditemukan oleh Abdelouahab pada pengujian senyawa alkaloid terhadap hewan coba, hal ini diakibatkan oleh tingginya konsentrasi zat kimia yang harus dimetabolisme oleh hepar. Gambaran nekrosis dan gangguan sirkulasi juga dapat ditemukan pada pemberian alkaloid.<sup>7</sup>

Penapisan kelainan fungsi hepar dapat diketahui melalui tes fungsi hepar, diantaranya pengukuran bilirubin, enzim hepar dan serum protein.<sup>8</sup> Enzim *aminotransferase* (ALT dan AST) adalah enzim yang paling sering digunakan dan merupakan indikator spesifik pada nekrosis sel. *Alanine aminotransferase* merupakan enzim yang paling banyak ditemukan di hepar, sedangkan *aspartate aminotransferase* lebih banyak ditemukan di jantung. Kerusakan hepar mengakibatkan akumulasi enzim-enzim intraseluler di pembuluh darah. Enzim yang beredar di pembuluh darah akan terdeteksi pada pemeriksaan laboratorium.<sup>9</sup>

Oleh karena itu, penulis bermaksud untuk mengetahui efek toksisitas akut ekstrak air buah pepaya (*Carica papaya* L.) muda terhadap kadar ALT plasma dan gambaran histopatologi hepar pada mencit (*Mus musculus*).

## B. Metode

Penelitian ini menggunakan desain eksperimental murni *in-vivo* dengan teknik sampling random berstrata. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek ekstrak air buah pepaya muda terhadap kadar ALT plasma dan gambaran histopatologi hepar pada mencit. Penelitian dimulai dengan tahap satu menggunakan empat mencit dengan masing-masing dosis 50, 200, 400, dan 800 mg/KgBB. Jika tidak ditemukan mencit yang mati, dilanjutkan ke tahap dua. Tahap dua menggunakan tiga mencit dengan masing-masing dosis 1.000, 1.500, dan 2.000 mg/KgBB. Jika tidak ditemukan mencit yang mati, dilanjutkan ke tahap tiga. Tahap tiga menggunakan tiga mencit dengan masing-masing dosis 3.000, 4.000, dan 5.000 mg/KgBB. Jika ditemukan adanya mencit yang mati, lakukan tes konfirmasi menggunakan dua mencit dengan dosis terendah yang menyebabkan kematian. Mencit kontrol menggunakan satu mencit yang tidak diberikan ekstrak air buah pepaya muda.

**Tabel 1. Penentuan Dosis**

Tahap	Dosis Rekomendasi (mg/KgBB)			
	Kelompok 1	Kelompok 2	Kelompok 3	Kelompok 4
1	50	200	400	800
2	1000	1500	2000	
3	3000	4000	5000	

Sumber : Enevide Chinedu, David Arome, Fidelis Solomon Ameh.<sup>10</sup>

Keterangan : mg = milligram; KgBB = kilogram berat badan

Hewan coba diamati selama 24 jam sampai didapatkan adanya mencit yang mati. Seluruh hewan coba yang diberikan perlakuan akan diambil darahnya untuk diukur kadar ALT plasmanya, dan dilakukan pembedahan untuk pengambilan organ hepar. Organ hepar akan dibuat preparatnya. Setelah preparat jadi, selanjutnya preparat diamati di bawah mikroskop untuk pemeriksaan histopatologi.

### C. Hasil

Penelitian tentang uji toksisitas akut ekstrak air buah pepaya muda terhadap pengukuran kadar ALT plasma dan histopatologi hepar dilakukan pada 11 hewan coba. Setelah mencit di adaptasi selama 7 hari, mencit kemudian diberikan ekstrak air buah pepaya muda dengan dosis yang sudah disesuaikan. Pengambilan sampel darah dan organ dilakukan setelah 24 jam untuk dilakukan pengukuran kadar ALT dan dibuat preparat organ heparnya. Kadar ALT plasma pada mencit yang diberi ekstrak air buah pepaya (*Carica papaya L.*) muda, ditampilkan dalam tabel sebagai berikut:

**Tabel 2. Hasil Pengukuran Kadar ALT plasma yang Diberikan Ekstrak Air Buah Pepaya (*Carica papaya L.*) Muda Pada Mencit**

Kelompok Uji	Mencit	Dosis (mg/KgBB) peroral	Kadar ALT (IU/L)
	Kontrol	-	9
Tahap I	1.1	50	57
	1.2	200	71
	1.3	400	153
	1.4	800	276
Tahap II	2.1	1000	60
	2.2	1500	68
	2.3	2000	42
Tahap III	3.1	3000	59
	3.2	4000	83
	3.3	5000	59

Keterangan : mg = miligram; Kg = kilogram; BB = berat badan; IU = International Unit; L = liter

Kadar ALT hewan coba kontrol adalah 9 IU/L. Pemberian dosis 50, 200, 400, dan 800 mg/KgBB peroral pada hewan coba didapatkan kadar ALT sebesar 57, 71, 153, dan 276 IU/L. Pengukuran lainnya dilakukan pada hewan coba dengan pemberian dosis 1000, 1.500, dan 2.000 mg/KgBB peroral, didapatkan kadar ALT sebesar 60, 68, dan 42 IU/L. Pengukuran kadar enzim 59, 83, dan 59 IU/L didapatkan pada hewan coba dengan dosis pemberian 3.000, 4.000, dan 5.000 mg/KgBB peroral.

Hasil uji korelasi antara dosis ekstrak air buah pepaya (*carica papaya l.*) muda dengan kadar ALT plasma pada mencit yang menggunakan uji *Spearman*, ditampilkan dalam tabel sebagai berikut :

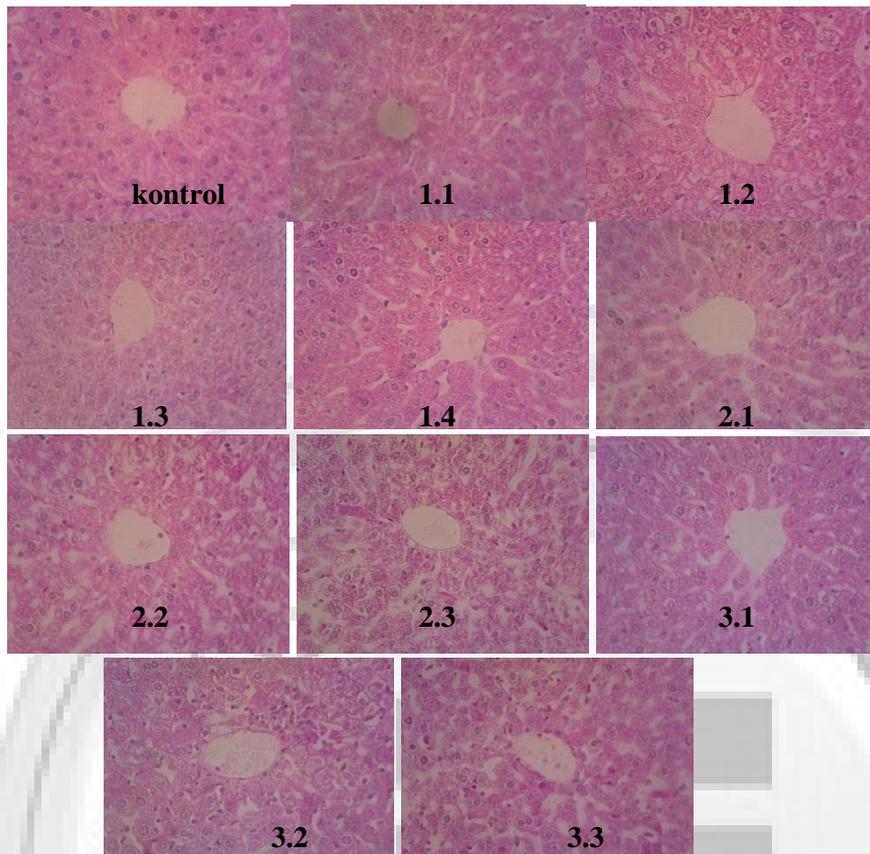
**Tabel 3. Hasil Uji Korelasi Antara Dosis Ekstrak Air Buah Pepaya (*Carica papaya* L.) Muda Dengan Kadar ALT Plasma**

Dosis (mg/KgBB peroral)	ALT (IU/L)										Total	Nilai P
	9	42	57	59	60	68	71	83	153	276		
0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,769
50	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
200	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	
400	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
800	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
1.000	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	
1.500	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
2.000	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
3.000	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	
4.000	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
5.000	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	
Total	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	11	

Keterangan : mg = milligram; Kg = kilogram; BB = berat badan; IU = International Unit; L = Liter

Hasil uji normalitas menggunakan uji *Shapiro-Wilk* dan didapatkan untuk dosis ekstrak air buah pepaya (*Carica papaya* L.) muda  $P=0,900$  ( $P>0,05$ ) yang berarti berdistribusi normal, sedangkan kadar ALT  $P=0,001$  ( $P<0,05$ ) yang berarti tidak berdistribusi normal. Data tidak berdistribusi normal, selanjutnya dilakukan uji korelasi metode *Spearman*. Berdasarkan uji korelasi menggunakan metode *Spearman*, didapatkan nilai  $P = 0,769$  ( $P>0,05$ ), menunjukkan tidak adanya korelasi antara dosis obat dan kadar ALT plasma.

Gambaran histopatologi hepar pada mencit yang diberikan ekstrak air buah pepaya (*Carica papaya* l.) muda ditampilkan pada gambar di bawah (Gambar 1). Perubahan sel hepar diamati di mikroskop pada perbesaran 400x. Perubahan sel hepar dihitung dalam 1 lapang pandang dengan jumlah 100 sel. Derajat kerusakan dikuantitatifkan menurut metode Mitchel.<sup>11</sup> Derajat kerusakan heparnya yaitu : (-) = tidak terjadi kerusakan, (+) = kerusakan hepatosit mencapai 25%, (++) = kerusakan hepatosit mencapai 50%, dan (+++) = kerusakan hepar mencapai 75%. Hasil pengamatan dapat dilihat pada tabel di bawah (Tabel 4).



**Gambar 1. Gambaran Histopatologi Hepar Mencit**

Keterangan : Kontrol = tidak diberi ekstrak air buah pepaya; 1.1 = dosis 50 mg/KgBB/PO; 1.2 = dosis 200 mg/KgBB/PO; 1.3 = dosis 400 mg/KgBB/PO; 1.4 = dosis 800 mg/KgBB/PO; 2.1 = dosis 1.000 mg/KgBB/PO; 2.2 = dosis 1.500 mg/KgBB/PO; 2.3 = dosis 2.000 mg/KgBB/PO; 3.1 = dosis 3.000 mg/KgBB/PO; 3.2 = dosis 4.000 mg/KgBB/PO; 3.3 = dosis 5.000 mg/KgBB/PO

**Tabel 4. Hasil Pengamatan Histopatologi Hepar Pada Mencit yang Diberikan Ekstrak Air Buah Pepaya (*Carica papaya L.*) Muda**

Kelompok Uji	Nomor Mencit	Dosis (mg/Kg BB)	Gambaran Histopatologi Hepar *			
			Inti bervakuola	Nekrosis	Dilatasi sinusoid	Sitolisis
	Kontrol	-	-	-	+	-
Tahap I	1.1	50	++	+	++	+
	1.2	200	++	+	+	+
	1.3	400	++	++	+	+++
	1.4	800	++	++	++	+
Tahap II	2.1	1000	++	++	++	+
	2.2	1500	++	+	++	++
	2.3	2000	++	++	++	+++
Tahap III	3.1	3000	+++	+	++	+
	3.2	4000	+++	+	+++	+++
	3.3	5000	++	++	+++	+++

Keterangan : \*Metode Mitchell (-) = tidak ditemukan kerusakan hepar; (+) = kerusakan hepatosit mencapai 25%; (++) = kerusakan hepatosit mencapai 50%;(+++) = kerusakan hepatosit mencapai 75%

Dari hasil pengamatan yang telah dilakukan, pada mencit kontrol, didapatkan gambaran dilatasi sinusoid sebanyak 25% dari 100 sel yang diamati, dan tidak ditemukan gambaran inti sel yang bervakuola, nekrosis dan sitolisis. Pada hewan coba yang diberi dosis 50 mg/KgBB/PO ditemukan gambaran inti yang bervakuola sebanyak 50% dari 100 sel yang diamati dan dilatasi sinusoid sebanyak 50% perlapang pandang, serta 25% gambaran nekrosis dan sitolisis. Pemberiaan dosis 200 mg/KgBB/PO didapatkan gambaran dilatasi sinusoid 25% dan sitolisis 25% perlapang pandang, inti bervakuola 50% dan nekrosis 25% dari 100 sel yang diamati. Dosis 400 mg/KgBB/PO gambaran yang ditemukan adalah sitolisis 75% perlapang pandang, dilatasi sinusoid 25%, nekrosis sel 50% dan inti sel bervakuola 50% dari 100 sel yang diamati. Gambaran dilatasi sinusoid 50% perlapang pandang, inti bervakuola 50% dari 100 sel yang diamati, sitolisis 25% perlapang pandang, dan nekrosis 50% dari 100 sel yang diamati, dapat dilihat pada gambaran histopatologi mencit dengan dosis pemberian 800 dan 1.000 mg/KgBB/PO. Pada pemberian dosis 1.500 mg/KgBB/PO ditemukan gambaran nekrosis 25% dari 100 sel yang diamati, dilatasi sinusoid 50% perlapang pandang, inti sel yang bervakuola 50% dalam 100 sel yang diamati, dan sitolisis 50% perlapang pandang. Pemberian dosis 2.000 mg/KgBB/PO didapatkan gambaran sitolisis 75% perlapang pandang, inti sel yang bervakuola 50% dalam 100 sel yang diamati, 50% dilatasi sinusoid perlapang pandang, dan nekrosis 50% dalam 100 sel yang diamati. Gambaran inti bervakuola 75% dalam 100 sel yang diamati, dilatasi sinusoid 50% perlapang pandang, nekrosis sel 25% pada 100 sel yang diamati, dan sitolisis 25% perlapang pandang diamati pada mencit dengan pemberian dosis 3.000 mg/KgBB/PO. Ditemukan 25% nekrosis dan 75% inti yang bervakuola pada 100 sel yang diamati, dengan gambaran sitolisis 75% dan sitolisis 75% perlapang pandang pada dosis 4.000 mg/KgBB/PO. Dosis 5.000 mg/KgBB/PO menunjukkan gambaran inti bervakuola 50% dan nekrosis 50% dalam 100 sel yang diamati, serta sitolisis 75% dan dilatasi sinusoid 75% perlapang pandang.

#### **D. Pembahasan**

Buah pepaya mengandung metabolit sekunder saponin, alkaloid, tanin, kuinon, flavonoid, dan tritepernoid. Saponin dapat menyebabkan toksisitas pada organ hepar. Kerusakan pada hepar yang disebabkan oleh saponin dapat menyebabkan terjadinya akumulasi enzim hepar di dalam darah.<sup>6</sup> Selain saponin, alkaloid juga dapat menyebabkan kerusakan pada organ hepar. Alkaloid dapat menyebabkan kerusakan jaringan hepar yang menyebabkan enzim akan terlepas dari dalam sel ke aliran darah.<sup>7</sup>

Kerusakan pada hepar ditandai dengan adanya perubahan pada kadar enzim hepar yang sintesisnya meningkat ataupun menurun. Jika terjadi kerusakan hepar, enzim-enzim tersebut akan keluar dari sel-sel hepar yang mengalami kerusakan ke dalam plasma. ALT lebih banyak ditemukan pada hepar, sehingga ALT diperiksa karena lebih spesifik ke organ hepar.<sup>7</sup>

Berdasarkan hasil kadar ALT yang didapat, terjadi peningkatan kadar ALT plasma hewan coba yang diberi perlakuan dibandingkan dengan kadar ALT plasma pada hewan coba yang tidak diberikan perlakuan (kontrol). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Akinpelu. Disebutkan bahwa terdapat peningkatan

kadar ALT secara signifikan seiring dengan peningkatan konsentrasi saponin yang diberikan kepada hewan coba.<sup>6</sup> Peningkatan kadar enzim hepar juga ditemukan oleh Abdelouahab pada pengujian senyawa alkaloid terhadap hewan coba, hal ini diakibatkan oleh tingginya konsentrasi zat kimia yang harus dimetabolisme oleh hepar.<sup>7</sup>

Uji korelasi antara dosis ekstrak air buah pepaya muda dan kadar enzim menunjukkan tidak adanya hubungan antara peningkatan jumlah dosis dengan kadar enzim ALT plasma. Tidak adanya hubungan antara dosis ekstrak dengan kadar ALT kemungkinan bisa karena adanya faktor lain yang dapat menyebabkan hasil penelitian tidak valid. Sebelum diberikan dosis perlakuan, kadar ALT plasma mencit tidak diperiksa terlebih dahulu, sehingga awal dari kerusakan hepar pada hewan coba tidak diketahui, terjadi sebelum diberi perlakuan atau sesudah perlakuan.

Saponin memiliki efek terhadap organ hepar. Efek saponin terhadap hepar dapat dilihat dari gambaran histopatologinya, yaitu adanya gambaran sitolisis hepatosit, vakuolisasi dai nukleus sel hepar, dan terdapat gambaran nekrosis yang meluas.<sup>6</sup> Pepaya mengandung metabolit sekunder lain yang berefek ke organ hepar, yaitu alkaloid. Alkaloid dapat menimbulkan gambaran histopatologi berupa hepatosit yang mengalami nekrosis pada area sentrilobular, dan dilatasi pada vena sentralis.<sup>7</sup>

Pada penelitian ini ditemukan adanya gambaran kerusakan hepar berupa inti sel yang bervakuola, nekrosis sel hepar, dilatasi sinusoid, dan sitolisis. Dilatasi sinusoid terjadi karena pembendungan pada vena oleh zat toksik, yang menyebabkan dinding sinusoid terdesak dan menimbulkan gambaran dilatasi. Degenerasi hidropik dapat terjadi akibat permeabilitas dinding sel yang terganggu, sehingga hepatosit tidak mampu memompa natrium keluar sel. Akumulasi natrium yang berlebihan di dalam sel dapat menyebabkan influks air ke dalam sel dan organel. Gambaran yang khas dari degenerasi hidropik adalah inti sel yang bervakuola atau terlihat seperti kantung yang berisi air. Gambaran khas dari nekrosis dapat dilihat dari inti selnya, yaitu inti sel yang memadat dan mengecil (piknotik), inti sel pecah dan terlihat seperti berfragmen-fragmen (karioreksis), atau inti sel hancur (kariolisis), sehingga inti menjadi hilang dan menyebabkan gambaran sel yang kosong.<sup>12</sup>

Pada penelitian Akinpelu, ditemukan bahwa saponin menyebabkan gambaran nekrosis yang luas dan *mild cytolysis* pada hepatosit.<sup>6</sup> Pada penelitian Abdelouahab, ditemukan bahwa alkaloid dapat menyebabkan perubahan gambaran hepatosit, yaitu adanya gambaran nekrosis dan gangguan sirkulasi.<sup>8</sup> Kerusakan tersebut mengakibatkan akumulasi enzim-enzim intraseluler di pembuluh darah. Enzim yang beredar di pembuluh darah akan terdeteksi pada pemeriksaan laboratorium.<sup>8</sup>

Hasil dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa ekstrak air buah pepaya (*Carica papaya L.*) muda menyebabkan toksisitas akut pada hewan coba, yang memiliki efek terhadap peningkatan kadar ALT plasma dan gambaran histopatologi hepar.

## E. Kesimpulan

Ekstrak air buah pepaya (*Carica papaya L.*) muda menyebabkan peningkatan pada kadar ALT plasma mencit, dan menyebabkan perubahan gambaran histopatologi hepar berupa inti sel hepar yang bervakuola, nekrosis pada sel hepar, dilatasi sinusoid, dan sitolisis dengan derajat perubahan yang bervariasi. Selain itu, tidak terdapat hubungan antara peningkatan dosis ekstrak air buah pepaya (*Carica papaya L.*) muda dengan kadar ALT plasma. Tidak terdapat hubungan antara peningkatan dosis ekstrak air buah pepaya (*Carica papaya L.*) muda dengan kadar ALT plasma.

## DAFTAR PUSTAKA

- Dewoto H. R. Pengembangan obat tradisional indonesia menjadi fitofarmaka. Maj Kedokt Indon. Juli 2007;57(7):205-21.
- Hariana A. Tumbuhan obat dan khasiatnya seri 2. 2008. Penebar Swadaya : Jakarta.
- Aravind. G, Bhowmik D, Duraivel S, Harish. G. Journal of medicinal plants studies. Traditional and medicinal uses of carica papaya. 2013;1(1):7-15.
- Badan pengawas obat dan makanan republik indonesia. mari minum obat bahan alam dan jamu dengan baik dan benar. Juni 2011;13(3):1-12.
- Arome D, Chinedu E. The Importance of Toxicity Testing. J. Pharm. BioSci. Desember 2013;4(2013):146-148.
- Akinpelu, Ayinke B., Oyedapo, Oluboade O., Iwalewa, Olugbenga E., dkk. Biochemical and histopathological profile of toxicity induced by saponin fraction of *Erythrophleum suaveolens* (Guill. & Perri.) bark extract. *Phytopharmacology*. 2012;3(1):38-53.
- Bouzidi A, Mahdeb N, Kara N. Toxicity studies of alkaloids of seeds of datura stramonium and synthesis alkaloids in male rats. *J. Med. Plant. Res*. 2011;5(15):3421-3431.
- Guyton Arthur C., Hall John E. Textbook of medical physiology. Edisi ke-11. Philadelphia. Elsevier Saunders : 2006. Hlm : 859-864.
- McPherson Richard A., Pincus Matthew R. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory method. Edisi ke-22. Philadelphia. Elsevier Saunder : 2011.
- Chinedu E., Arome David, Ameh F. S. A new method for determining acute toxicity in animal models. *Toxicol Int*. Sep-Des 2013;20(3):224-226.
- Ghufro M. Gambaran struktur histologik hepar dan ren mencit setelah perlakuan infusa akar rimpang jahe (*Zingiber officinale*) dengan dosis bertingkat. *J Kedokteran YARSI*. 2001;9(1): 72.
- Yogiraj V, Goyal P K, Chauhan C S, Goyal A, Vyas B. *Carica papaya* Linn: An Overview. *International Journal of Herbal Medicine*. 2014; 2(5):01-08.