

**PROFIL HISTOPATOLOGI UJI TOKSISITAS SUBKRONIS
ISOLAT ANDROGRAFOLID PADA MENCIT PUTIH (*Mus
musculus*) *SWISS WEBSTER* MENGGUNAKAN METODE
OECD 407**

SKRIPSI

**NURUL AMALIA RAMADHAN
A 201021**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA
YAYASAN HAZANAH
BANDUNG
2024**

**PROFIL HISTOPATOLOGI UJI TOKSISITAS SUBKRONIS
ISOLAT ANDROGRAFOLID PADA MENCIT PUTIH (*Mus
musculus*) *SWISS WEBSTER* MENGGUNAKAN METODE
OECD 407**

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**NURUL AMALIA RAMADHAN
A 201021**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA
YAYASAN HAZANAH
BANDUNG
2024**

**PROFIL HISTOPATOLOGI UJI TOKSISITAS SUBKRONIS
ISOLAT ANDROGRAFOLID PADA MENCIT PUTIH (*Mus
musculus*) SWISS WEBSTER MENGGUNAKAN METODE
OECD 407**

SKRIPSI

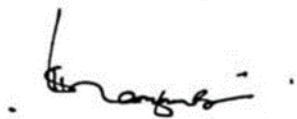
NURUL AMALIA RAMADHAN

A 201021

Oktober, 2024

Disetujui Oleh:

Pembimbing



Prof. Dr. apt. Aang Hanafiah Ws

Pembimbing



apt. Maria Ulfah, M.Si

Kutipan atau saduran baik sebagian ataupun seluruh naskah, harus menyebut nama pengarang dan sumber aslinya, yaitu Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah SWT sebagai rasa syukur atas ridho dan karuniaNya, serta untuk kedua orang tua, kakak, dan teman-teman saya yang telah memberikan dukungan, semangat, dan selalu mendoakan di setiap saat. Terimakasih juga saya ucapkan kepada dosen wali saya ibu apt. Deby Tristiyanti, M.Farm, dosen pembimbing saya bapak Prof. Dr. apt. Aang Hanafiah Ws., dan ibu apt. Maria Ulfah M.Si atas bimbingan serta arahan penuh kepada saya sampai skripsi ini terselesaikan.

ABSTRAK

Andrografolid merupakan senyawa utama yang terdapat pada tanaman sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) dan memiliki berbagai aktivitas farmakologis, seperti anti-inflamasi, anti-aterosklerotik, antioksidan, anti-hiperglikemik, dan anti-malaria. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi keamanan dan potensi efek toksik dari isolat andrografolid melalui kajian histopatologis pada mencit Swiss Webster. Uji dilakukan dengan pemberian oral selama 28 hari menggunakan metode OECD 407. Mencit dibagi menjadi enam kelompok uji, yaitu kontrol normal, dosis rendah (5 mg/kgBB), dosis menengah (500 mg/kgBB), dosis tinggi (1000 mg/kgBB), kelompok satelit (1000 mg/kgBB), dan kontrol satelit. Hasil pengamatan makroskopik menunjukkan bahwa pemberian isolat andrografolid tidak menimbulkan gejala toksik yang nyata. Namun, pengamatan mikroskopik mengungkapkan adanya indikasi kelainan ringan pada beberapa organ hati, jantung, limpa, ginjal, paru-paru dan lambung. Meskipun perubahan histopatologis ini masih terkategori ringan, penelitian lebih lanjut dengan perpanjangan waktu pemberian menjadi prioritas untuk memastikan keamanan jangka panjang isolat andrografolid. Temuan ini memberikan informasi awal yang berharga mengenai profil toksisitas andrografolid, namun studi lanjutan diperlukan untuk memperkuat data keamanan pada dosis tinggi dan penggunaan jangka panjang.

Kata kunci: Andrografolid, histopatologi, uji toksisitas subkronis oral, OECD-407.

ABSTRACT

Andrographolide is the main compound found in the Andrographis paniculata Nees plant and has various pharmacological activities, including anti-inflammatory, anti-atherosclerotic, antioxidant, anti-hyperglycemic, and anti-malarial properties. This study aims to evaluate the safety and potential toxic effects of andrographolide isolate through histopathological examination in Swiss Webster mice. The test was conducted with oral administration over 28 days using the OECD 407 method. Mice were divided into six test groups: normal control, low dose (5 mg/kg BW), medium dose (500 mg/kg BW), high dose (1000 mg/kg BW), satellite group (1000 mg/kg BW), and satellite control. Macroscopic observations indicated that the administration of andrographolide isolate did not produce any significant toxic symptoms. However, microscopic examination revealed mild abnormalities in several organs, including the liver, heart, spleen, kidneys, lungs, and stomach. Although these histopathological changes were categorized as mild, further research with an extended treatment duration is prioritized to ensure the long-term safety of andrographolide isolate. These findings provide valuable preliminary information regarding the toxicity profile of andrographolide, but additional studies are needed to strengthen the safety data at higher doses and prolonged use.

Keywords: *Andrographolide, histopathology, oral sub-chronic toxicity test, OECD-407.*

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim,

Puji dan syukur penulis ucapkan ke hadirat Allah SWT karena atas segala berkah Rahmat dan rindho-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul **“Profil Histopatologi Uji Toksisitas Subkronis Isolat Andrografolid Pada Mencit Putih (*Mus musculus*) Swiss Webster Menggunakan Metode OECD 407”** yang merupakan salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana pada Program Studi Sarjana Farmasi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dosen pembimbing Prof. Dr. apt. Aang Hanafiah Ws., dan apt. Maria Ulfah, M.Si atas bimbingan, dukungan, dan nasihat yang diberikan. Pada kesempatan ini, tidak lupa penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. apt. Adang Firmansyah, M.Si, selaku Ketua Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
2. Dr. apt. Diki Prayugo Wibowo, M.Si, selaku Wakil Ketua Bidang Akademik Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
3. Dr. apt. Wiwin Winingsih, M.Si, selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
4. apt. Deby Tristiyanti, M.Farm, selaku Dosen Wali yang selalu memberikan bimbingan, dukungan serta motivasi,
5. Seluruh staf dosen, staf administrasi, asisten laboratorium serta seluruh karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
6. Kepada orang tua dan keluarga yang sudah memberikan do'a dan selalu mendukung baik secara material maupun moril selama perkuliahan,
7. Serta kepada sahabat dan teman-teman yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang selalu memberikan semangat, mendoakan, dan mendukung selama kuliah di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Dalam penyusunan skripsi ini masih banyak kesalahan dan kekurangan karena pengetahuan yang masih sangat terbatas. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati diharapkan masukan berupa kritik dan saran yang bersifat membangun untuk perbaikan di masa yang akan datang. Penulis berharap semoga tugas akhir ini akan memberikan manfaat bagi penulis sendiri dan juga bagi pihak lain yang berkepentingan.

Bandung, Oktober 2024

Penulis

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	ii
KUTIPAN	iii
PERSEMBAHAN	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Identifikasi Masalah.....	2
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Kegunaan Penelitian	3
1.5 Waktu dan Tempat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Tanaman Sambiloto	4
2.2 Andrografolid	5
2.3 Uji Toksisitas.....	7
2.3.1 Uji Toksisitas Akut Oral	7
2.3.2 Uji Toksisitas Subkronis Oral.....	7
2.3.3 Uji Toksisitas Kronis Oral.....	8
2.4 Metode OECD 407	9
2.5 Hewan Uji	9
2.6 Organ Sasaran	10
2.6.1 Hati	10
2.6.2 Limpa	13
2.6.3 Jantung	17
2.6.4 Ginjal.....	20
2.6.5 Paru-paru.....	23
2.6.6 Lambung	26
BAB III TATA KERJA	30
3.1 Alat	30
3.2 Bahan	30
3.3 Metode Penelitian.....	30
3.3.1 Penyiapan Hewan Uji	30
3.3.2 Kelompok Hewan Uji	30
3.3.3 Penyiapan Bahan Uji	31
3.3.4 Waktu Pemberian Sediaan Uji	31
3.3.5 Monitoring Berat Badan dan Konsumsi Makanan	31

3.3.6 Pengamatan Hewan Uji.....	31
3.3.7 Pengamatan Makropatologi.....	32
3.3.8 Penimbangan Organ.....	32
3.3.9 Pemeriksaan Histopatologi.....	32
3.3.10 Hasil Evaluasi.....	34
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	35
4.1 Hasil Persiapan Hewan Uji	35
4.2 Hasil Persiapan Larutan Uji	36
4.3 Hasil Uji Toksisitas Subkronis Oral	37
4.4 Hasil Pengamatan Makropatologi	41
4.5 Hasil Pengamatan Histopatologi	49
4.5.1 Organ Hati.....	49
4.5.2 Organ Jantung.....	52
4.5.3 Organ Limpa.....	56
4.5.4 Organ Ginjal	60
4.5.5 Organ Paru-Paru	65
4.5.6 Organ Lambung	69
BAB V SIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA	74
5.1 Simpulan	74
5.2 Alur Penelitian Selanjutnya.....	74
DAFTAR PUSTAKA	75

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Kriteria Hewan Uji Yang Digunakan Dalam Uji Toksisitas	10
3.1 Kelompok Hewan Uji.....	31
4.1 Tanda-Tanda Toksisitas Dosis Rendah	38
4.2 Tanda-Tanda Toksisitas Dosis Menengah.....	39
4.3 Tanda-Tanda Toksisitas Dosis Tinggi.....	39
4.4 Tanda-Tanda Toksisitas Satelit.....	39
4.5 Hasil Pengamatan Makroskopik Organ Hati Mencit	43
4.6 Hasil Pengamatan Makroskopik Organ Jantung Mencit	44
4.7 Hasil Pengamatan Makroskopik Organ Limpa Mencit	45
4.8 Hasil Pengamatan Makroskopik Organ Ginjal Mencit	46
4.9 Hasil Pengamatan Makroskopik Organ Paru-Paru Mencit	47
4.10 Hasil Pengamatan Makroskopik Organ Lambung Mencit	48
4.11 Skoring Histopatologi Hati Mencit Jantan	51
4.12 Skoring Histopatologi Hati Mencit Betina	51
4.13 Skoring Histopatologi Jantung Mencit Jantan	54
4.14 Skoring Histopatologi Jantung Mencit Betina.....	55
4.15 Skoring Histopatologi Perdarahan Limpa Mencit Jantan.....	58
4.16 Skoring Histopatologi Perdarahan Limpa Mencit Betina	58
4.17 Skoring Histopatologi Nekrosis Limpa Mencit Jantan	59
4.18 Skoring Histopatologi Nekrosis Limpa Mencit Betina	60
4.19 Skoring Histopatologi Ginjal Mencit Jantan	63
4.20 Skoring Histopatologi Ginjal Mencit Betina	63
4.21 Skoring Histopatologi Paru-Paru Mencit Jantan	67
4.22 Skoring Histopatologi Paru-Paru Mencit Betina	67
4.23 Skoring Histopatologi Lambung Mencit Jantan	71
4.24 Skoring Histopatologi Lambung Mencit Betina.....	72

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Tanaman Sambiloto.....	4
2.2 Struktur Kimia Andrografolid.....	5
2.3 Mencit Putih Galur <i>Swiss Webster</i>	10
2.4 Anatomi Hati Manusia.....	11
2.5 Contoh Hasil Histopatologi Hati Mencit.....	13
2.6 Gambar Anatomi Limpa Manusia.....	14
2.7 Contoh Hasil Histopatologi Limpa Mencit.....	17
2.8 Anatomi Jantung Manusia.....	18
2.9 Contoh Hasil Histopatologi Jantung Mencit.....	20
2.10 Anatomi Ginjal Mencit.....	20
2.11 Contoh Hasil Histopatologi Ginjal Mencit.....	23
2.12 Anatomi Paru-paru Manusia.....	24
2.13 Contoh Hasil Histopatologi Paru-paru Mencit.....	26
2.14 Anatomi Lambung Manusia.....	27
2.15 Contoh Hasil Histopatologi Lambung Mencit.....	29
4.1 Berat Badan Mencit Jantan Selama Aklimatisasi.....	35
4.2 Berat Badan Mencit Betina Selama Aklimatisasi.....	35
4.3 Isolat Andrografolid.....	36
4.4 Berat Badan Mencit Jantan Selama Perlakuan.....	40
4.5 Berat Badan Mencit Betina Selama Perlakuan.....	41
4.6 Hasil Pengamatan Makroskopik.....	42
4.7 Hasil Histopatologi Hati Mencit Jantan.....	49
4.8 Hasil Histopatologi Hati Mencit Betina.....	50
4.9 Hasil Histopatologi Jantung Mencit Jantan.....	53
4.10 Hasil Histopatologi Jantung Mencit Betina.....	54
4.11 Hasil Histopatologi Limpa Mencit Jantan.....	56
4.12 Hasil Histopatologi Limpa Mencit Betina.....	57
4.13 Hasil Histopatologi Ginjal Mencit Jantan.....	61
4.14 Hasil Histopatologi Ginjal Mencit Betina.....	62
4.15 Hasil Histopatologi Paru-Paru Mencit Jantan.....	65
4.16 Hasil Histopatologi Paru-Paru Mencit Betina.....	66
4.17 Hasil Histopatologi Lambung Mencit Jantan.....	69
4.18 Hasil Histopatologi Lambung Mencit Betina.....	70

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1 Surat Keterangan Pesetujuan Etik.....	81
2 <i>Certificate Of Analysis</i> Andrografolid.....	82
3 <i>Certificate Of Analysis Neutral Buffered Fixative</i> 10%.....	83
4 <i>Certificate Of Analysis Sodium Chloride</i> 0.9%	84
5 <i>Certificate Of Analysis</i> Na-CMC	85
6 Surat Keterangan Hewan Uji Mencit Swiss Webster.....	86
7 Perhitungan Dosis	87
8 Alur Kerja Penelitian.....	88
9 Bobot Mencit Selama Aklimatisasi.....	91
10 Bobot Mencit Selama Pemberian Dosis.....	92
11 Bobot Mencit Kelompok Satelit	93
12 Pembuat Larutan Uji	94
13 Gambar Kegiatan Penelitian.....	95
14 Tanda-Tanda Toksisitas	96
15 Berat Organ Mencit.....	99
16 Makropatologi Organ Mencit	100
17 Histopatologi Organ Mencit	106

DAFTAR PUSTAKA

- Akrom., Titiek. H. (2021). *Imunofarmakologi Radang*. Azkiya Publishing.
- Alviano, B. F. R., & Amri, I. A. (2023). *Effect of Oregano (Origanum vulgare) Extract on Kidney Histomorphometry and Histopathology in Mice (Mus musculus) Colibacillosis Model: Pengaruh Pemberian Ekstrak Oregano (Origanum vulgare) terhadap Histomorfometri dan Histopatologi Ginjal pada Mencit (Mus musculus) Model Kolibasilosis*. *Veterinary Biomedical and Clinical Journal*, 5(1), 25-34.
- Angnes Batmomolin, W., et al. (2023). *Bunga Rampai Ilmu Biomedik*. Media Pustaka Indo.
- Anggraeni, I. D. A. (2017). *Pengaruh Ekstrak Etanol Buah Pinang Yaki (Areca vestitaria) Terhadap Gambaran makroskopis Organ Jantung Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (Rattus norvegicus)*. *PHARMACON*, 6(3).
- Anggraito, Y. U., Susanti, R., Iswari, R. S., Yuniastuti, A., Lisdiana, W. H., Habibah, N. A., & Bintari, S. H. (2018). *Metabolit sekunder dari tanaman: aplikasi dan produksi*. Fakultas Matematika dan Ilmu pengetahuan Alam, Universitas Negeri Semarang (UNNES), Semarang.
- Asminawati, Nuri. (2021). Uji Toksisitas Subkronis Kombinasi Senyawa Alfa Mangostin, Kurkuminoid, Metil Sinamat, Piperin dan Vitamin-C dalam Formula Suplemen JET-20 Terhadap Tikus Wistar (Rattus norvegicus) Menggunakan Metode OECD 408. Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia (STFI), Bandung.
- Bariyah, L. (2016). *Efek Pemberian Ekstrak Daun Zaitun (Olea europaea L.) sebagai terapi asma terhadap limpa mencit BALB/C* (Bachelor's thesis).
- BPOM, RI. (2022). *Pedoman Uji Toksisitas Praktikum Secara In Vivo*. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan, Nomor, 10.
- BPOM, RI. (2023). *Pedoman Uji Toksisitas Praktikum Secara In Vivo*. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan, Nomor, 10.
- Cahyawati, P. N. (2021). A Mini Review: *Efek Farmakologi Andrographis Paniculata (Sambiloto)*. *Wicaksana: Jurnal Lingkungan Dan Pembangunan*, 5(1), 19-24.
- Chabibah, N., Nadiyah, S., Rinarto, N. D., Suryati, S., Ifadah, E., Sagitha, I. G. E., ... & Windiany, E. (2023). *Ilmu Biomedik Dasar*. PT. Sonpedia Publishing Indonesia.
- Dhiaulhaq, Z.I. (2023). *Gambaran Fungsi Paru pada Mahasiswa dan Relawan Laboratorium dengan dan Tanpa Riwayat COVID-19 di Fakultas*

- Kedokteran Universitas Andalas Tahun 202.* (Doctoral dissertation, Universitas Andalas).
- Dwijaya, M.J. (2021). *Gambaran Histopatologi Jantung Tikus Putih (Rattus Norvegicus) Betina Pasca Pemberian Dimethoate.* Universitas Hasanuddin Makassar.
- Fatayat AF, I. (2023). *Gambaran Mikroskopik Pada Hepar Tikus putih Setelah Pemberian Madu Sebagai Anti Adhesi Pasca Laparotomi* (Doctoral dissertation, Kedokteran).
- Fitmawati, F., Titrawani, T., & Safitri, W. (2018). Struktur Histologi Hati Tikus Putih (*Rattus norvegicus* Berkenhout 1769) Dengan Pemberian Ramuan Tradisional Masyarakat Melayu Lingga, Kepulauan Riau. *Ekotonia: Jurnal Penelitian Biologi, Botani, Zoologi dan Mikrobiologi*, 3(1), 11-19.
- Goni, L. R., Wongkar, D., & Wangko, S. (2017). Gambaran makroskopik dan mikroskopik limpa pada hewan coba postmortem. *eBiomedik*, 5(1).
- Handayani, S. (2021). *Anatomi dan Fisiologi Tubuh Manusia.* Media Sains Indonesia.
- Handriana, I., Anna, L.R., Devi, Y., & Ika, R. (2023). *Anatomi dan Fisiologi Manusia: Dasar dan Pendekatan Multidisplin.* Keizen Media Publishing.
- Hidayati, E., Berata, I.K., Samsuri, & Merdana, I.M. (2018). *Gambaran Histopatologi Limpa Tikus Putih yang Diberi Deksametason dan Vitamin E.* Buletin Veteriner Udayana Volume, 10(1), 18-25.
- Hilma, N., Nuri, N., Puspitasari, E., & Ningsih, I. Y. (2018). *Gambaran Histopatologi Organ Jantung Tikus Putih Jantan Galur Wistar (Rattus norvegicus) dalam Uji Toksisitas Akut Kombinasi Ekstrak Daun Jati Belanda (Guazuma ulmifolia Lmk.) dan Kelopak Bunga Rosella (Hibiscus sabdariffa L.).* Pustaka Kesehatan, 6(2), 240-244.
- Huda, M. N., Holiday, D., & Fajrin, F. A. (2017). *Uji Toksisitas Subkronik Jamu Asam Urat pada Hati Mencit Galur Balb-C (Subchronic Toxicity Study of Jamu Asam Urat in Liver of Balb-C Mice).* Pustaka Kesehatan, 5(1), 65-70.
- Ischak, N. I., & Deasy N. B. (2018). *Sambiloto, Ceplukan, Daun Salam (Antidiabetes).* UNG Press Gorontalo.
- Istikhomah, I., & Lisdiana, L. (2016). Efek Hepatoprotektor Ekstrak Buah Pedada (*Sonneratia caseolaris*) pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Life Science*, 4(1).
- Ivanali Kesit (2019). *Fisiologi Jantung.* Universitas Esa Unggul
- Jannah, D. R., & Budijastuti, W. (2022). *Gambaran Histopatologi Toksisitas Ginjal Tikus Jantan (Rattus norvegicus) Yang Diberi Sirup Umbi Yakon*

- (*Smallanthus sonchifolius*). *LenteraBio: Berkala Ilmiah Biologi*, 11(2), 238-246.
- Laoli, J. T. V., Simanjuntak, N. J. P., & Piska, F. (2024). Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Etanol Biji Ketumbar (*Coriandrum Sativum* L.) Terhadap Fungsi Jantung Dan Paru-Paru Pada Tikus Jantan (*Rattus Norvegicus*). *An-Najat*, 2(3), 102-118.
- Larasati, S., Rahman, H., & Wigati, S. (2020). Gambaran Histologis Jantung pada Pemberian Monosodium Glutamate (MSG). *Jurnal Endurance: Kajian Ilmiah Problema Kesehatan*, 5(2), 259-270.
- Lasut, D. V., Marpaung, E., & Sengkey, L. S. (2016). *Gambaran Hasil Spirometri Pada Pasien Dengan Gangguan Paru di Instalasi Rehabilitasi Medik RSUP Prof. Dr. RD Kandou Manado*. *JKK (Jurnal Kedokteran Klinik)*, 1(1), 104-108.
- Mappa, I. S., Kairupan, C., & Loho, L. (2013). *Gambaran hitologi ginjal tikus putih (Wistar) setelah Pemberian Rifampisin*. *eBiomedik*, 1(1).
- Mudiana, I. W., Setiasih, N. L. E., & Sudira, I. W. (2023). *Gambaran Histologi Hati Tikus Putih (Rattus norvegicus) yang Diberikan Ekstrak Bunga Kecubung (Datura metel L.) Sebagai Anestesi*. *Acta Veterinaria Indonesiana*, 11(2), 102-108.
- Muhsi, A. M. A., Samsuri, Setiasih, N. L. E., & Berata I. K. (2020). *Kerusakan Secara Histopatologi Otot Jantung Tikus Putih Akibat Pemberian Tambahan Ragi Tape dalam Pakan*. *Indonesia Medicus Veterinus*, 9(6), 920-929.
- Nugraha, A. P., Isdadiyanto, S., & Tana, S. (2018). *Histopatologi Hepar Tikus Wistar (Rattus Norvegicus) Jantan Setelah Pemberian Teh Kombucha Konsentrasi 100% Dengan Waktu Fermentasi Yang Berbeda*. *Buletin Anatomi dan Fisiologi*, 3(1), 71-78.
- Nugrahaningsih, W. H., Luthfiani, A. N., Lisdiana, L., & Peniati, E. (2021). *Struktur Histopatologis Lambung Tikus Wistar yang Diberi Ekstrak Daun Singkong (Manihot utilisima Pohl.) secara Kronik*. *Life Science*, 10(2), 182-190.
- Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). (2008). *Repeated dose 28-day oral toxicity study in rodents. OECD Guideline for the Testing of Chemicals*. Section 4: Health Effects.
- Pasaribu, J., Loho, L., & Lintong, P. (2013). *Gambaran Histopatologi Lambung Tikus Wistar (Rattus norvegicus) Yang Diberikan Lengkuas (Alpinia galanga Willd) Setelah Diinduksi Oleh Asam Mefenammat*. *eBiomedik*, 1(1).

- Patin, E. W., Zaini, M. A., & Sulastri, Y. (2018). *Pengaruh Variasi Suhu Pengeringan Terhadap Sifat Fisiko Kimia Teh Daun Sambiloto (Andrographis paniculata)*. *Pro Food*, 4(1), 251-258.
- Prasetiawan, E., Sabri, E., & Ilyas, S. (2015). Gambaran histologis hepar mencit (*Mus musculus L.*) strain ddw setelah pemberian ekstrak n-heksan buah andaliman (*Zanthoxylum acanthopodium Dc.*) Selama masa pra implantasi dan pasca implantasi. *Saintia Biologi*, 1(1), 40-45.
- Rafe, M. A. S., Gaina, C. D., & Ndaong, N. A. (2020). *Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih (Rattus norvegicus) Jantan yang Diberi Infusa Pare Lokal Pulau Timor*. *Jurnal Veteriner Nusantara*, 3(1), 61-73.
- Rehena, J. F., & Wael, S. (2023). *Anatomi Fisiologi Manusia Untuk SI Biologi*. Penerbit CV. Sarnu Untung.
- Ratnani, R. D., Hartati, I., & Kurniasari, L. (2012). *Potensi Produksi Andrographolide Dari Sambiloto (Andrographis paniculata Nees) Melalui Proses Ekstraksi Hidrotropi*. *Momentum*, 8(1), 6-10.
- Silalahi, M. (2020). Sambiroto (*Andrographis paniculata*) dan Bioaktivitasnya. *BEST Journal (Biology Education, Sains and Technology)*, 3(1), 76-84.
- Rosida, A. (2016). *Pemeriksaan Laboratorium Penyakit Hati*. *Berkala Kedokteran*, 12 (1), 123.
- Royani, J. I., Hardianto, D., & Wahyuni, S. (2014). *Analisa kandungan andrographolide pada tanaman sambiloto (Andrographis paniculata) dari 12 lokasi di Pulau Jawa*. *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia (JBBI)*, 1(1), 15-20.
- Sabila, R., Megantara, S., & Saputri, F. A. (2020). *Sintesis Senyawa Turunan Andrografolid pada Gugus Hidroksil C-14*. *Jurnal Farmasi Sains dan Terapan*, 7(2), 55-63.
- Sakura, Y. W., Jayawardhita, A. A. G., Kardena, I. M., & Sudimartini, L. M. (2017). *Perbandingan gambaran histopatologi lambung tikus putih (Rattus norvegicus) jantan yang diberi amoxicillin dikombinasikan dengan asam mefenamat dan deksametason*. *Indonesia Medicus Veterinus*, 6(3), 246-253.
- Saputra, B. A. (2021). *Potensi Ekstrak Daun Sambiloto Sebagai Obat Antidiabetes*. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 3(2), 253-260.
- Setiasih, I. S., Hanidah, I. I., Wira, D. W., Rialita, T., & Sumanti, D. M. (2016). *Uji Toksisitas Kubis Bunga Diolah Minimal (KBDM) Hasil Ozonasi*. *Jurnal Penelitian Pangan (Indonesian Journal of Food Research)*, 1(1), 22-26.

- Subarta, Auri. (2023). Uji Toksisitas Akut Oral Isolat Andrografolid Terhadap Tikus Uji Betina Dengan Metode OECD 425 Up and Down Procedure. Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia (STFI), Bandung.
- Suhita, N. L. P. R., Sudira, I. W., & Winaya, I. B. O. (2013). *Histopatologi Ginjal Tikus Putih Akibat Pemberian Ekstrak Pegagan (Centella asiatica) Peroral*. Buletin Veteriner Udayana, 5(1), 63-69.
- Susanti, N. M. P., Warditiani, N. K., Dewi, K. A. S., & Oka, M. (2016). Aktivitas Antihiperlipidemia Andrografolid dari Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm. f.) Ness) secara In Silico. *Jurnal Farmasi Udayana*, 5(2), 279792.
- Susanti, N. M. P., Warditiani, N. K., Juwianti, C., & Wisesa, I. N. T. (2017). *Potensi Toksisitas Andrografolid dari Sambiloto (Andrographis paniculata (Burm. f.) Nees) Pada Kulit dan Mata Secara In Silico*. Jurnal Farmasi Udayana, 6(1), 47-49.
- Tatukude, R. L., Loho, L., & Lintong, P. M. (2014). *Gambaran Histopatologi Hati Tikus Wistar Yang Diberikan Boraks*. eBiomedik, 2(3).
- Tinungki, Y. L., Hairat, U., Rinarto, N. D., Supatmi, S., Destari, P. L., Zen, S., ... & Sagitarini, P. N. (2023). *Ilmu Biomedik Dasar*. PT. Sonpedia Publishing Indonesia.
- Verdiansah, V. (2016). *Pemeriksaan Fungsi Ginjal*. Cermin Dunia Kedokteran, 43(2), 148-154.
- Wahyuni, F. S., Putri, I. N., & Arisanti, D. (2017). *Uji Toksisitas Subkronis Fraksi Etil Asetat Kulit Buah Asam Kandis (Garcinia cowa Roxb.) Terhadap Fungsi Hati Dan Ginjal Mencit Putih Betina*. JSFK (Jurnal Sains Farmasi & Klinis), 3(2), 202-212.
- Wardani, A. C. (2022). *Pengaruh Jamur Tiram Putih (Pleorotus Ostreatus) Kaya Vitamin D Terhadap Gambaran Histopatologi Lambung (Studi Eksperimental Pemberian Akut pada Tikus Putih Galur Wistar)* (Doctoral dissertation, Universitas Islam Sultan Agung).
- Waskitha, M. P., Setiasih, N. L. E., & Samsuri, I. (2020). *Histopatologi Paru-paru Tikus Putih Betina Akibat Pemberian Imbuhan Ragi Tape pada Pakan Tikus*. Indonesia Medicus Veterinus, 9(5), 664
- Widiastuti, E. L. (2016). Pengaruh Pemberian Taurin terhadap Gambaran Histopatologi Paru Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Karsinogen Benzo (α) Piren secara In Vivo. *Jurnal Natur Indonesia*, 17(1), 22-32.
- Yahya, S., Harso, W., & Jannah, M. (2020). *Profil Toksikologis Ekstrak Daun Tumbuhan Baka-Baka (Hyptis capitata Jacq.) Pada Hati Tikus Putih (Rattus norvegicus)*. Biocelbes, 14(1), 10-21.

- Yogini, N.W.A.D., Ngurah, I.W., & Ni Gusti, A.M. (2021). *Gambaran Histologi Lambung Dan Duodenum Mencit (Mus musculus L.) Jantan Yang Diberi Ekstrak Daun Kersen (Muntingia calabura L.) Setelah Diinduksi Monosodium Glutamat (MSG)*. Journal of Biological Sciences 8(1): 18-27.
- Yunita, E. (2021). *Mekanisme Kerja Andrografolida Dari Sambiloto Sebagai Senyawa Antioksidan*. Herb-Medicine Journal: Terbitan Berkala Ilmiah Herbal, Kedokteran dan Kesehatan, 4(1), 43-56.
- Yusuf, M. Y., & Al-Gizar, M. R. (2022). *Teknik Manajemen dan Pengelolaan Hewan Percobaan (Memahami Perawatan Dan Kesejahteraan Hewan Percobaan)*. UNM Parangtambung.