

Uji Toksisitas Makroskopis pada Organ Ginjal, Hati, Jantung dan Limpa Mencit Hiperglikemia yang Diberi Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambai (*Baccaurea motleyana*)

Ria Ceriana*, Dwi Putri Rejeki

Program Studi DIII Farmasi, Akademi Farmasi YPPM Mandiri, Kota Banda Aceh, Indonesia

Email: *cherry4n4@yahoo.com, dwi.putri.rejeki@gmail.com

Abstrak—Diabetes melitus (DM) adalah sekelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia. Tumbuhan yang dapat menurunkan kadar gula darah pada mencit yang diinduksi aloksan adalah kulit buah Rambai (*Baccaurea motleyana*). Penggunaan tanaman sebagai obat herbal harus diketahui keamanannya agar tidak menimbulkan efek berbahaya yang tidak diinginkan. Pada penelitian ini bobot relatif organ dan perubahan kenampakan organ diamati secara makroskopik. Rancangan pada penelitian ini adalah rancangan acak lengkap dengan 24 ekor mencit jantan yang dibagi menjadi 6 perlakuan dan 4 ulangan. Perlakuan terdiri dari kontrol negatif (Aquadest), kontrol positif (glibenclamide), ekstrak etanol Rambai Chamber dengan dosis bertingkat 200 mg/kg bb, 400 mg/kg bb, 800 mg/kg bb dan 1600 mg/kg bb. , diberikan secara oral. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol kulit batang Rambai tidak berpengaruh nyata terhadap bobot relatif jantung, ginjal dan limpa, tetapi berpengaruh signifikan terhadap bobot relatif hati. Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa tidak ada perubahan warna yang terlihat pada salah satu organ mencit. Jadi, penelitian ini menunjukkan tidak ada perubahan makroskopis yang terlihat pada organ, sehingga pemberian ekstrak etanol ruang Rambai secara bertahap menyebabkan efek toksik yang lebih sedikit dan masih dianggap aman pada hewan percobaan.

Kata Kunci: *Baccaurea motleyana*, Hiperglikemia, Kulit buah rambai, Toksisitas makroskopis

Abstract—Diabetes mellitus (DM) is a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia. Plants that can reduce blood sugar levels in alloxan-induced mice are Rambai peel (*Baccaurea motleyana*). The safety of the use of plants as herbal medicine must be known so as not to cause unwanted harmful effects. In this study, the relative weight of organs and changes in organ appearance were observed macroscopically. The design in this study was a completely randomized design with 24 male mice divided into 6 treatments and 4 replications. The treatment consisted of a negative control (Aquadest), a positive control (glibenclamide), peel Rambai ethanol extract with graded doses of 200 mg/kg, 400 mg/kg, 800 mg/kg and 1600 mg/kg. , given orally. The results showed that the ethanol extract of Rambai peel had no significant effect on the relative weight of the heart, kidneys and spleen, but had a significant effect on the relative weight of the liver. The results of this study also showed that no color changes were seen in any of the mice organs. So, this study showed no visible macroscopic changes in the organs, so that administration of Rambai ethanol extract gradually causes fewer toxic effects and is still considered safe in experimental animals.

Keywords: *Baccaurea motleyana*, Hyperglycemia, Rambai peel, Macroscopic toxicity

1. PENDAHULUAN

Diabetes melitus, disebut sederhana dengan kencing manis, adalah kondisi serius, jangka panjang (atau "kronis") terjadi ketika gula darah naik karena tubuh tidak dapat menghasilkan sesuatu atau cukup hormon insulin atau tidak dapat menggunakannya secara efektif. Insulin adalah hormon penting yang diproduksi di pankreas. Ini memungkinkan glukosa masuk ke tubuh dari aliran darah ke dalam sel di mana ia dapat diubah menjadi energi atau disimpan. Insulin juga penting untuk metabolisme protein dan lemak. Akibat kurangnya insulin atau ketidakmampuan sel untuk meresponnya gula darah tinggi (hiperglikemia) menjadi indikator klinis diabetes. Kekurangan insulin jangka panjang dapat merusak banyak organ dan menyebabkan cedera dan kematian (IDF 2021). Terapi hiperglikemia dilakukan dengan cara konsumsi obat baik obat kimia maupun obat tradisional. Salah satu tumbuhan yang memiliki khasiat sebagai kandidat obat diabetes adalah kulit buah rambai (Ceriana *et al.*, 2018). Indonesia memiliki keanekaragaman hayati tumbuhan khususnya tumbuhan rambai (Ramayani & Fitmawati, 2020).

Buah rambai masih tergolong buah hutan dimana memiliki kandungan air 82%, kadar abu 0,45%, protein 0,39%, lemak 0,01% dan karbohidrat 17,04% (Salusu *et al.*, 2021). Ekstrak etanol kulit dan biji buah rambai mengandung terpenoid, saponin, flavonoid dan tannin/fenolik, sedangkan daging buah rambai hanya mengandung saponin dan tannin/fenolik (Ceriana *et al.*, 2022). Ekstrak etanol kulit buah rambai juga mengandung alkaloid, triterpenoid dan steroid (Hutasuhut *et al.*, 2022). Ekstrak etanol kulit buah rambai memiliki potensi sebagai antidiabetik karena ekstrak memiliki kemampuan hipoglikemia (Ceriana *et al.*, 2018) dan meningkatkan kadar glikogen hati pada mencit (Sari *et al.*, 2018). Penggunaan tanaman sebagai obat herbal harus diketahui keamanannya agar tidak menimbulkan efek berbahaya yang tidak diinginkan. Pengujian toksisitas pada gejala klinis telah dilakukan oleh (Amalia *et al.*, 2018) yang menunjukkan tidak ada pengaruh nyata ekstrak kulit buah ramabi terhdap gejala klinis pada mencit diabetetik. Namun, belum ada informasi mengenai keamanan ekstrak etanol kulit batang Rambai pada mencit hiperglikemik. Uji keamanan yang diteliti dalam penelitian ini adalah uji toksisitas struktur makroskopis organ vital tubuh hewan coba. Uji toksisitas dirancang untuk mengidentifikasi efek dan efek samping pemberian ekstrak etanol ruang Rambai pada mencit hiperglikemik.

Toksisitas dapat mempengaruhi perubahan pada organ-organ vital seperti hati, ginjal, jantung dan limpa. Hati dan ginjal merupakan organ tubuh sasaran zat toksik karena memegang peranan penting dalam proses metabolisme tubuh. Zat toksik akan dibawa oleh vena porta ke hati dimana hati akan mendetoksifikasi zat-zat racun yang masuk ke dalam tubuh. Selanjutnya ginjal akan terpapar racun karena berkaitan dengan kerjanya yang membuang berbagai toksik dan zat

asing lainnya dari tubuh. Organ vital lain yaitu jantung mudah mengalami kelainan oleh berbagai jenis zat kimia karena selalu dialiri zat-zat kimia dalam ruang-ruang jantung. Zat kimia bekerja secara langsung pada otot jantung atau secara tidak langsung melalui susunan saraf atau pembuluh darah. Terakhir, organ limpa juga merupakan organ sasaran karena limpa merupakan organ penting dalam sistem imun untuk melindungi tubuh dari berbagai serangan patogen. Berbagai toksik dapat mempengaruhi fungsi dan kerja sistem imun termasuk organ limpa (Lu, 2006).

Berdasarkan hal tersebut penelitian ini penting dilakukan untuk mengetahui perubahan organ-organ tersebut. Oleh karena itu, uji toksisitas ekstrak etanol kulit buah rambai dilakukan agar diketahui keamanan dalam penggunaannya sebagai obat.

2. METODOLOGI PENELITIAN

2.1 Jenis Penelitian dan Kerangka Penelitian

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian eksperimental laboratoris. Kulit rambai dibuat dalam sediaan ekstrak menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96%. Ekstrak etanol kulit buah rambai diberikan kepada mencit Jantan sebanyak 24 ekor. Mencit diinduksi dengan Aloksan agar mengalami hiperglikemia dan diberikan ekstrak kulit buah rambai. Setelah 14 hari pemberian ekstrak, maka mencit dikorbankan untuk diamati gejala makroskopis organ dan ditimbang berat organ.

2.2 Alat dan Bahan

Alat yang digunakan adalah rotary vacuum evaporator (Heidolph V.V 2000), *blood glucose meter* (Nesco), instrumen bedah, timbangan analitik (Sartorius), kamera. Bahan yang digunakan adalah Rambai (*Baccaurea motleyana*), etanol 96%, mencit jantan strain Balb C 24, umur 2 bulan, NaCl fisiologis, *Alloxan*, *Glibenclamide* (PT. Indofarma (Persero) Tbk), *All Feed Pellet 4* (PT. Central proteina prima Tbk).

2.3 Pembuatan Ekstrak

Metode ekstraksi yang digunakan dalam penelitian ini adalah maserasi. Kulit buah Rambai dicuci bersih di bawah air mengalir, ditiriskan, dipotong kecil-kecil dan dikeringkan dengan koran, sehingga kering. Simplisia kering sebanyak 1000 g ditimbang kemudian direndam dalam etanol 85% dengan perbandingan 1 : 2 dan campur di antaranya. Maserasi dilakukan dalam wadah maserasi selama 2 x 24 jam. Pemisahan larutan maserasi dari kulit buah rambai menggunakan saringan untuk mendapatkan maserasi. Maserasi kemudian disaring dengan kertas saring untuk mendapatkan filtrat. Filtrat yang dihasilkan dipekatkan menggunakan *rotary vacuum evaporator* pada suhu 55°C hingga diperoleh ekstrak kental. Ekstrak dibebaskan dari etanol dalam penangas air. Kemudian ekstrak disimpan dalam suhu dingin (5-10 °C).

2.4 Hewan Coba

Mencit jantan sehat berumur 2 bulan dengan berat badan ± 30 g digunakan dalam penelitian ini. Mencit diperoleh dari Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala. Mencit diaklimatisasi dalam kandang pada suhu ruang (± 27 °C) selama 7 hari. Mencit mendapat pakan berupa pelet standar (*All Feed-4*, PT. Central proteina prima Tbk. Medan-Indonesia) dan minuman *ad libitum*.

2.5 Induksi Aloksan dan Perlakuan Hewan Coba

Mencit menjadi hiperglikemik saat diinduksi dengan aloksan dengan dosis 6,51 mg/30 g secara intraperitoneal (Hutabarat, 2014). Hewan coba diamati selama 4 hari pengamatan. Setelah 4 hari pengamatan, hewan coba diuji kadar glukosanya menggunakan test strip glukometer. Hewan uji dengan kadar glukosa > 200 mg/dL dipisahkan dan digunakan dalam penelitian. Hari berikutnya (Hari ke-5), pemberian ekstrak etanol kulit Rambai ke hewan uji dimulai dan dihitung sebagai hari pertama perlakuan (D1).

Kadar glukosa darah mencit diukur sebelum diberi perlakuan dengan ekstrak etanol kulit Rambai. Mencit yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit dengan kadar glukosa > 200 mg/dL. Hewan coba yang digunakan adalah mencit sebanyak 24 ekor dan dibagi menjadi enam kelompok perlakuan, yaitu:

kontrol negatif: mencit Hiperglikemik + aquades

Kontrol positif: mencit Hiperglikemik + dengan glibenklamid dosis 0,0195 mg/30 g/bb

Perlakuan 1: mencit hiperglikemia yang diberikan ekstrak etanol kulit rambai 200 mg/kg berat badan.

Perlakuan 2: mencit hiperglikemia yang diberikan ekstrak etanol kulitRambai 400 mg/kg berat badan.

Perlakuan 3: mencit hiperglikemia yang diberikan ekstrak etanol kulit Rambai 800 mg/kg berat badan.

Perlakuan 4: mencit hiperglikemia yang diberikan ekstrak etanol kulit kotak 1600 mg/kg berat badan.

Mencit dipuasakan selama 12 jam sebelum perlakuan. Tikus diberi dosis secara oral dengan sonde sebanyak 1 ml. Pada hari ke-15, semua hewan uji dianestesi untuk dikorbankan, kemudian dilakukan pengambilan organ ginjal, hati, jantung, dan limpa.

2.6 Uji Toksisitas

Pada hari ke 15 perlakuan, hewan coba dieuthanasia untuk diambil organ ginjal, hati, jantung dan limpa. Tikus ditidurkan kemudian dibedah. Operasi tikus dilakukan dengan seperangkat instrumen bedah. Organ yang diambil dicuci dengan larutan NaCl fisiologis, setelah itu organ ditimbang dengan timbangan analitik. Setelah organ ditimbang, berat relatif organ dihitung dengan menggunakan persamaan berikut:

$$\text{Berat organ relatif} = \frac{\text{Berat organ mencit}}{\text{Berat badan mencit}} \times 100\%$$

Pengamatan perubahan warna organ dilakukan pada organ segar. Sebelum perubahan warna terdeteksi, setiap organ diberi label untuk menghindari kesalahan data.

2.7 Analisis Data

Analisis data dalam penelitian ini adalah deskriptif dan uji ANOVA (analisis varian). Untuk menganalisis data digunakan aplikasi SPSS 20. Analisis data menggunakan uji ANOVA (*analysis of variance*) pada tingkat kepercayaan 95%. Jika mencit dipengaruhi oleh perlakuan, selanjutnya dilakukan uji jarak berganda Duncan.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Pengaruh Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambai pada Berat Organ

Data berat organ relatif diperoleh dengan cara menghitung berat organ mencit dengan berat badannya. Bobot relatif organ ditunjukkan pada Lampiran 13. Berdasarkan uji homogenitas Shapiro-Wilk dan uji homogenitas Levene diperoleh nilai sig > 0,05 yang menyatakan bahwa data berdistribusi normal dan homogen, kemudian data dilanjutkan dengan analisis varians. Berdasarkan analisis varian, nilai signya > 0,05. Bobot relatif rata-rata jantung, ginjal, dan limpa disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Rata-rata berat relatif organ jantung, ginjal dan limpa mencit setelah pemberian ekstrak etanol kulit buah rambai

Kelompok Perlakuan	Rata-rata berat organ relatif jantung ($\bar{x} \pm SD$) gram	Rata-rata berat organ relatif ginjal ($\bar{x} \pm SD$) gram	Rata-rata berat organ relatif limpa ($\bar{x} \pm SD$) gram
P0 (Kontrol negatif)	0,474 ± 0,049	0,706 ± 0,084	0,883 ± 0,174
P1 (Kontrol positif)	0,516 ± 0,041	0,721 ± 0,085	1,239 ± 0,322
P2 (200 mg/kg bb)	0,500 ± 0,078	0,645 ± 0,073	1,027 ± 0,244
P3 (400 mg/kg bb)	0,465 ± 0,105	0,589 ± 0,169	0,961 ± 0,322
P4 (800 mg/kg bb)	0,538 ± 0,062	0,687 ± 0,082	1,163 ± 0,161
P5 (1600 mg/kg bb)	0,466 ± 0,053	0,662 ± 0,065	1,174 ± 0,329

Berdasarkan Tabel 1 rata-rata relatif organ ginjal, jantung dan limpa setelah pemberian ekstrak etanol kulit buah rambai tidak menunjukkan pengaruh yang nyata terhadap perlakuan berat organ relatif. Uji normalitas Shapiro-Wilk menunjukkan data nilai sig > 0.05 artinya data tersebar normal. Uji homogenitas Levene's test menunjukkan data berat relatif organ hati nilai sig < 0.05 artinya data tidak homogen. Data ditransformasikan sehingga didapat nilai sig > 0.05 dan data menjadi homogen. Kemudian dilakukan uji analisis varian berat organ relatif hati menunjukkan nilai sig < 0,05 artinya perlakuan berpengaruh nyata terhadap berat organ relatif hati, kemudian dilanjutkan dengan uji duncan. Rata-rata berat relatif organ hati dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Rata-rata berat relatif organ hati mencit setelah pemberian ekstrak kulit buah rambai

Kelompok Perlakuan	Rata-rata berat organ relatif hati ($\bar{x} \pm SD$) gram
P0 (K-)	0,756 ± 0,575 ^b
P1 (K+)	0,702 ± 0,539 ^{ab}
P2 (200 mg/kg bb)	0,647 ± 0,403 ^a
P3 (400 mg/kg bb)	0,599 ± 0,105 ^a
P4 (800 mg/kg bb)	0,687 ± 0,025 ^{ab}
P5 (1600 mg/kg bb)	0,776 ± 0,904 ^b

Tabel 2 menunjukkan perlakuan pemberian ekstrak etanol kulit buah rambai dosis 200 mg/kgbb tidak berbeda nyata dengan 400 mg/kgbb, 800 mg/kgbb dan obat Glibenklamid. Akan tetapi berbeda nyata dengan perlakuan ekstrak etanol kulit buah rambai dosis 1600 mg/kgbb dan akuades. Selanjutnya, perlakuan ekstrak etanol kulit buah rambai dosis 1600 mg/kgbb tidak berbeda nyata dengan pemberian akuades, dosis 800 mg/kgbb dan obat Glibenklamid. Berdasarkan menunjukkan dosis aman pemberian ekstrak etanol kulit buah rambai adalah 800 mg/kgbb.

Rasio berat relatif organ biasanya merupakan petunjuk sangat peka dari efek toksik (Eriadi & Arifin, 2016). Berat relatif organ hati pada kontrol negatif dan dosis 1600 mg/kgbb terjadi kenaikan berat organ. Pada penelitian ini menggunakan rute oral maka senyawa uji akan mengalami siklus enterohepatik, senyawa setelah diabsorpsi pada saluran cerna, senyawa akan dibawa oleh vena porta menuju hati. Sekitar 80 % darah yang ada dalam hati berasal dari vena porta, sehingga hati sering menjadi organ sasaran senyawa toksik di dalam tubuh (Lu, 2006). Hal tersebut berkaitan dengan salah satu fungsi hati sebagai penawar racun (detoksifikasi) (Hall, 2019).

Pembengkakan jaringan disebabkan oleh kerusakan organel mitokondria homeostasis kalsium dalam sel juga terganggu. Hal tersebut menyebabkan masuknya kalsium ekstrasel melintasi membran plasma yang akan diikuti pelepasan kalsium dari deposit intrasel. Peningkatan kalsium sitosol mengaktifkan berbagai macam fosfolipase yang mencetuskan kerusakan membran. Gangguan homeostasis sel juga mengakibatkan sel tidak mampu memompa ion natrium yang cukup keluar dari sel. Akibat peningkatan kadar ion natrium dalam sel, menyebabkan air masuk ke dalam sel (Kumar *et al.*, 2019).

Menurut (Sudiono *et al.*, 2014) secara makroskopis, organ hati yang mengalami kerusakan berat akan menjadi besar dan berwarna kuning dan berat organ mencapai 2-4 kali ukuran normal. Namun pada penelitian ini berat organ hati tidak mencapai 2-4 kali ukuran normal sehingga masih dikategorikan tidak toksik. Kemudian, setelah dilakukan pengujian toksistas secara mikroskopis, didapatkan hasil bahwa sel hati memang mengalami degenerasi dan nekrosis (Ceriana dan Putri, 2019) dan hiperemi dan hemoragi (Ceriana *et al.*, 2022), tetapi belum menunjukkan tingkat keparahan dan melebihi dari kontrol positif. Jadi, pemberian ekstrak etanol kulit buah rambai pada mencit hiperglikemia tidak menyebabkan kerusakan berat pada organ hati.

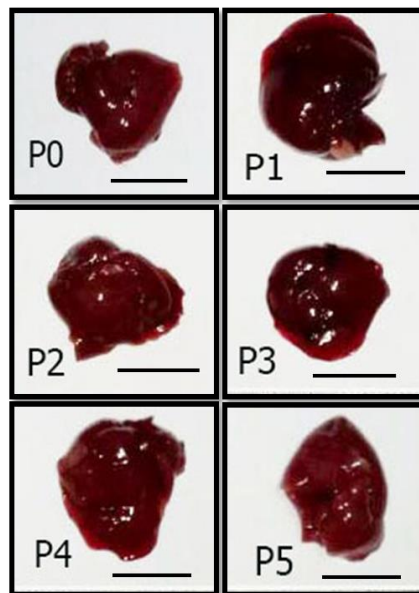
3.2 Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambai Terhadap Warna Organ

Pengamatan secara makroskopis menunjukkan tidak terdapat perbedaan warna organ antara kelompok perlakuan. Warna organ dapat dilihat pada gambar di bawah ini.



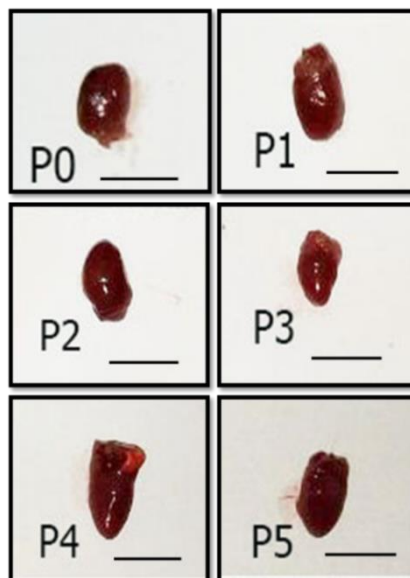
Gambar 1. Morfologi Organ Ginjal (P0: kontrol negatif, P1: kontrol positif, P2: 200 mg/kgbb, P3: 400 mg/kgbb, P4: 800 mg/kgbb, P5: 1600 mg/kgbb. Bar = 1 cm).

Berdasarkan gambar diatas bawah organ ginjal pada mencit hiperglikemia yang diberi ekstrak kulit buah rambai tidak mengalami perubahan signifikan baik warna maupun ukurannya. Warna organ ginjal adalah merah hati kehitaman. Ukuran organ hati mencit lebar sekitar 1 cm dan Panjang sekitar 2 cm.



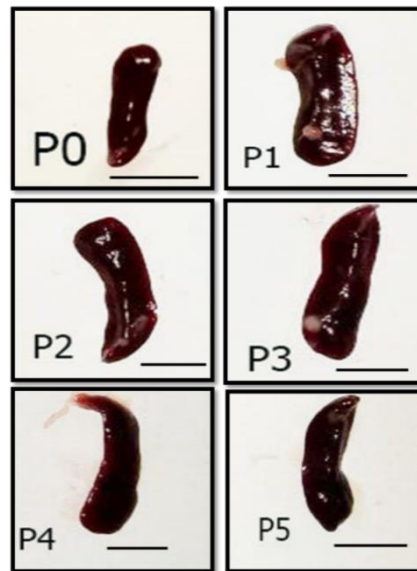
Gambar 2. Morfologi Organ hati (P0: kontrol negatif, P1: kontrol positif, P2: 200 mg/kgbb, P3: 400 mg/kgbb, P4: 800 mg/kgbb, P5: 1600 mg/kgbb. Bar = 1 cm).

Berdasarkan gambar 2, ekstrak kulit buah rambai mempengaruhi warna dan ukuran organ hati pada mencit. Hal ini sejalan dengan penelitian (Ceriana & Putri, 2019) ekstrak kulit buah rambai mempengaruhi degenerasi dan nekrosis sel hati tetapi masih lebih rendah dibandingkan perlakuan yang diberikan obat. buah rambai berpengaruh nyata terhadap kerusakan pada sel-sel hati mencit diabetes berupa hiperemi dan hemoragi (Ceriana *et al.*, 2022).



Gambar 3. Morfologi Organ jantung (P0: kontrol negatif, P1: kontrol positif, P2: 200 mg/kgbb, P3: 400 mg/kgbb, P4: 800 mg/kgbb, P5: 1600 mg/kgbb. Bar = 1 cm).

Organ jantung pada mencit hiperglikemia yang diberi ekstrak kulit buah rambai juga menunjukkan tidak mengalami perubahan yang signifikan. Warna dan ukuran organ terlihat sama pada berbagai perlakuan.



Gambar 4. Morfologi Organ limpa (P0: kontrol negatif, P1: kontrol positif, P2: 200 mg/kgbb, P3: 400 mg/kgbb, P4: 800 mg/kgbb, P5: 1600 mg/kgbb. Bar = 1 cm).

Pengamatan makroskopis warna organ ginjal, hati, jantung dan limpa tidak menunjukkan perbedaan yang nyata pada tiap kelompok perlakuan. Penelitian ini merupakan uji toksisitas akut yang dilakukan selama 14 hari tidak menimbulkan perubahan warna organ. Penelitian ini selaras dengan penelitian yang dilakukan oleh (Ceriana *et al.*, 2018) dimana pemberian ekstrak etanol kulit buah rambai tidak mempengaruhi berat badan mencit yang diinduksi aloksan. Jadi, ekstrak etanol kulit buah rambai aman digunakan sebagai obat diabetes melitus.

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak etanol kulit buah rambai tidak berpengaruh terhadap berat relatif organ jantung, ginjal dan limpa tetapi berpengaruh nyata terhadap berat relatif organ hati. Pemberian ekstrak etanol kulit buah rambai tidak menunjukkan perubahan terhadap warna organ mencit. Pemberian ekstrak etanol kulit buah rambai tidak menunjukkan perubahan makroskopis pada organ jantung, ginjal dan limpa, tetapi menunjukkan perubahan pada organ hati.

DAFTAR PUSTAKA

- Amalia, F., Ceriana, R., Lisa, M., Fitri, A., Khamisah, N., & Yuliana, Y. (2018). Pengaruh Gejala Klinis Pada Mencit Hiperglikemia Yang Diberi Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambai (*Baccaurea Motleyana* Mull.Arg.). *Prosiding Seminar Nasional Biotik*, 679–682.
- Ceriana, R., Andayani, T., Yuliana, C., Zuhra, C. H. Al, Nadia, A., Mikraj, S. B., Indrayani, P. S., & Arafah, S. (2022). Perbandingan Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Kulit, Biji Dan Buah Rambai Aceh. *Prosiding Seminar Nasional*, 78–85.
- Ceriana, R., Masdalifah, Amalia, F., Sandria, F., Rahayu, E., Nasution, D. N., Rahmi, C. N., Maulita, N., Raseuki, M., Nurarafah, & Rosmiati. (2018). PERUBAHAN BERAT BADAN MENCIT HIPERGLIKEMIA YANG DIBERI EKSTRAK ETANOL KULIT BUAH RAMBAI (*Baccaurea motleyana* Mull. Arg.). *Prosiding Seminar Nasional Biotik*, 675–678.
- Ceriana, R., & Putri, N. Z. (2019). Degenerasi Dan Nekrosis Pada Hati Mencit Diabetes yang Diberi Ekstrak Kulit Buah Rambai (*Baccaurea motleyana* Muell. Arg). *Journal of Healthcare Technology and Medicine*, 4(1), 103. <https://doi.org/10.33143/jhtm.v4i1.172>
- Ceriana, R., Putri, N. Z., & Yuliana, C. (2022). Hiperemi dan Hemoragi Pada Hati Mencit Diabetes Yang Diberi Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambai. *Jurnal Riset Rumpun Ilmu Kesehatan*, 1(2), 88–98. <https://doi.org/10.55606/jurrikes.v1i2.387>
- Ceriana, R., Sari, W., Sriwahyuni, D., Faizah, S., Kandi, R. N., Zahrina, Y., Rahmi, A., Maulidina, L., & Syahril. (2018). Aktivitas Hipoglikemia pada Mencit yang Diberi Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambai (*Baccaurea motleyana* Mull. Arg.). *Prosiding Seminar Nasional Biotik 2018*, 669–674.
- Eriadi, A., & Arifin, H. (2016). Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun KIRINYUH (*Chromolaenodorata* (L) R.M.King & H. Rob) PADA MENCIT PUTIH JANTAN. *Jurnal Farmasi Higea*, 8(2), 122–132.
- Hall, J. E. (2019). *Guyton dan Hall Fisiologi Kedokteran* (Internatio). Elsevier.

- Hutasuhut, D. A., Aspriyanto, D., & Firdaus, I. W. A. K. (2022). Uji Fitokimia Kualitatif dan Kuantitatif Ekstrak Kulit Buah Rambai (*Baccaurea Motleyana*) Konsentrasi 100%. *Dentin*, 6(2), 97–102. <https://doi.org/10.20527/dentin.v6i2.6394>
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. (2019). *Buku Ajar Patologi Robbins* (tenth edit). Elsevier.
- Lu, F. C. (2006). *Toksikologi dasar : asas, organ sasaran, dan penilaian risiko* (Edisi 2). Universitas Indonesia (UI-Press).
- Ramayani, P., & Fitmawati. (2020). KEANEKARAGAMAN RAMBAI (*Baccaurea motleyana* (Müll.Arg.) Müll.Arg.) Di Pulau Bengkalis Berdasarkan Karakter Morfologi. *Buletin Kebun Raya*, 23(1), 46–58. <https://doi.org/10.14203/bkr.v23i1.5>
- Salusu, H. D., Nurmarini, E., Beze, H., Hamka, & Yulianto. (2021). Potensi Kandungan Metabolit Primer Pada 10 Jenis Buah-Buahan Hutan. *Buletin Poltanesa*, 22(2), 204–208. <https://doi.org/10.51967/tanesa.v22i2.908>
- Sari, W., Safitri, F., Fithri, A., & Amirsyah, M. (2018). Potensi Antidiabetik Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambai (*Baccaurea motleyana* Muell . Arg) terhadap Kandungan Glikogen Hati Mencit Diabetik Aloksan. *Jurnal Bioleuser*, 2(3), 78–85.
- Sudiono, J., Kurniadhi, B., Hendrawan, A., & Djimantoro, B. (2014). *Ilmu Patologi*. Buku Kedokteran EGC.