



Subchronic Toxicity Of Moringa Leaf Extract (*Moringa Oleivera L*) On Histopathology Heart Organ Of Rats

Yunda P. Listiani¹, Novi Ayuwardani², Susanti Erikania¹

¹Program Studi S¹ Farmasi, ²Program Studi D-III Farmasi, STIKes Bhakti Husada Mulia, Madiun, Jawa Timur, Indonesia

Submitted 9 September 2021; Revised 24 December 2021; Accepted 2 February 2022; Published 20 February 2023

*Corresponding author: yundalistiani07@gmail.com

Abstract

Moringa leaf (*Moringa oleivera L*) is a plant that has benefits as a natural medicinal ingredient. Benefits of Moringa leaves as anti-inflammatory, antimicrobial, antioxidant, antihypertensive, anticholesterol and antidiabetic. Phytochemical test Moringa leaves contain flavonoids, alkaloids, saponins, tannins, phenols and steroids. Sub-chronic toxicity test was conducted to determine the negative impact of Moringa leaves on the body if consumed for a certain period of time. The test animals used were 20 male rats with 5 doses of treatment. Parameters observed were body weight (g), relative weight of liver (%), macroscopic changes and liver histopathology. The data were analyzed by One Way Anova and continued with the Post Hoc LSD test. The results of this study showed changes in body weight of rats, changes in the relative weight of the liver, macroscopic changes in the liver in the form of consistency and surface of the liver and histopathological changes in the liver in the form of necrosis with a total liver damage of 46% and the number of normal cells by 54%.

Keywords: Moringa Leaf, Subchronic Toxicity, Liver Histopathology.

Toksisitas Subkronis Ekstrak Daun Kelor (*Moringa Oleivera L*) terhadap Histopatologi Organ Hati Tikus

Abstrak

Daun Kelor (*Moringa oleivera L*) merupakan tanaman yang memiliki manfaat sebagai bahan obat alami. Manfaat daun kelor sebagai antiinflamasi, antimikrobal, antioksidan, antihipertensi, antikolesterol dan antidiabetes. Uji fitokimia daun kelor mengandung flavonoid, alkaloid, saponin, tanin, fenol dan steroid. Uji toksisitas subkronis dilakukan untuk mengetahui dampak negatif daun kelor terhadap tubuh jika dikonsumsi dalam jangka waktu tertentu. Hewan uji yang digunakan adalah 20 ekor tikus jantan dengan 5 perlakuan dosis. Parameter yang diamati berat badan tikus (g), berat relatif organ hati (%), perubahan makroskopis dan histopatologi organ hati. Data dianalisis dengan One Way Anova dan dilanjutkan uji Post Hoc LSD. Hasil penelitian ini terdapat perubahan berat badan tikus, perubahan berat relatif organ hati, perubahan makroskopis organ hati berupa konsistensi dan permukaan organ hati, dan perubahan histopatologi organ hati berupa nekrosis dengan total kerusakan organ hati sebesar 46% dan jumlah sel normal sebesar 54%.

Kata Kunci: Daun Kelor, Toksisitas Subkronis, Histopatologi Hati.

1. Pendahuluan

Kelor merupakan tanaman herbal yang memiliki banyak khasiat bagi kesehatan tubuh. Kelor sering dijumpai sebagai tanaman pagar dan pembatas tanah. Namun banyak kandungan dalam tanaman kelor yang bermanfaat sebagai obat yang dapat kita jumpai dalam produk obat herbal yang beredar di apotek-apotek yang mengandung bahan utama daun kelor. Daun kelor memiliki banyak manfaat bagi kesehatan yaitu sebagai antiinflamasi, antimikrobial, antioksidan, antihipertensi, antikolesterol dan antidiabetes¹. Berdasarkan pengujian fitokimia daun kelor mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, saponin, tannin, steroid dan triterpenoid². Penelitian dari Novi Ayuwardani (2019)³ menunjukkan bahwa ekstrak daun kelor dosis 700 mg/kgBB efektif menurunkan kadar gula darah. Namun penggunaan daun kelor dalam jangka waktu tertentu dapat berdampak negatif terhadap tubuh. Oleh karena itu, perlu dilakukan pengujian mengenai keamanan dan efek daun kelor melalui pemeriksaan toksisitas subkronis. Hati merupakan organ penting dalam metabolisme yang berfungsi melindungi tubuh terhadap penumpukan zat berbahaya serta sebagai tempat metabolisme obat dan bahan toksik lain⁴.

Pada penelitian Rifqi (2019)⁵, kulit batang kelor menimbulkan efek pada hewan percobaan berupa peningkatan berat badan, pembesaran indeks organ limpa dosis 5000 mg/kgBB dan tidak terdapat kematian sehingga termasuk dalam kategori LD₅₀ praktis tidak toksik. Berdasarkan penelitian tersebut daun kelor tidak menyebabkan toksik jika dikonsumsi selama 14 hari. Namun jika penggunaan dalam jangka panjang dapat memberikan efek *negative* pada organ tubuh. Berdasarkan latar belakang diatas, perlu dilakukan adanya penelitian mengenai uji toksisitas subkronis ekstrak daun kelor terhadap histopatologi organ hati tikus putih dengan dosis 1600 mg/kgBB, 1800 mg/kgBB, 2000 mg/kgBB, dan 2200 mg/kgBB.

2. Metode

2.1. Alat

Alat yang digunakan adalah *rotary*

evaporator, cawan porselin, *waterbath*, tabung reaksi, penjepit tabung, bunsen, spirtus, *Halogen Moisture Analyzer*, *Alumunium foil*, krus silikat, kertas saring, timbangan analitik, corong, inkubator, objek *glass*, *cover glass*, dan mikroskop.

2.2. Bahan

Tikus jantan⁵, sekam, pakan tikus, ekstrak daun kelor, aquadest, kertas saring, alumunium foil, CMC Na 1% (YanXing, Cina), HCL 2N (MERCK, Indonesia), HCL pekat (MERCK, Indonesia), pereaksi Mayer (MERCK, Indonesia), pereaksi Dragendorff (MERCK, Indonesia), pereaksi FeCl₃ 1% (MERCK, Indonesia), CH₃COOH glasial (MERCK, Indonesia), H₂SO₄ (MERCK, Indonesia), serbuk magnesium, amil alcohol (MERCK, Indonesia), kloroform (MERCK, Indonesia), NaCl 0,9% (WIDA, Indonesia), formalin 10%, alkohol 70% (MERCK, Indonesia), alkohol 80% (MERCK, Indonesia), alkohol 96% (MERCK, Indonesia), xylol (MERCK, Indonesia), paraffin cair (MERCK, Indonesia), pewarna Hematoxylin, dan pewarna eosin (MERCK, Indonesia).

2.3. Prosedur

2.3.1. Uji Bebas Etanol

Daun kelor yang telah dimaserasi dan dipekatkan dengan rotary evaporator pada suhu 40°C, diambil 0,5 g dimasukkan dalam cawan poselin, ditetesi H₂SO₄ dan asam asetat dipanaskan di *waterbath*. Hasil negatif jika tidak ada bau khas eter pada ekstrak⁶.

2.3.2. Pengujian Fitokimia

Identifikasi Alkaloid

Pemeriksaan alkaloid dilakukan dengan cara 0,5 ml filtrat ditetesi dengan pereaksi, dalam penelitian ini pereaksi yang digunakan adalah pereaksi Mayer's (reaksi positif jika terdapat endapan putih atau kuning) dan pereaksi Dragendrof (reaksi positif jika terdapat endapan jingga) (Vidiyanti, 2018) [7].

2.3.3. Identifikasi Flavonoid

Ekstrak 1 g dilarutkan pada 10 ml air

panas lalu disaring. Kemudian ditambahkan 0,1 g serbuk Mg, 1 ml NaCl dan 2 ml amil alkohol lalu dikocok. Hasil positif terdapat perubahan warna merah⁸.

2.3.4. Identifikasi Saponin

Dilakukan dengan cara 0,5 g ekstrak dimasukkan kedalam tabung reaksi ditambahkan 10 ml air panas lalu dikocok. Hasil positif jika terdapat busa dan tidak hilang dengan penambahan asam klorida 2N⁹.

2.3.5. Identifikasi Tanin

Pemeriksaan dilakukan dengan melarutkan 1 g ekstrak pada air panas 10 ml lalu disaring. Diambil 2 ml filtrat lalu ditambahkan 1-2 tetes FeCl 1%. Hasil positif jika berubah warna hijau kehitaman atau biru tua⁹.

2.3.6. Identifikasi Steroid

Identifikasi dilakukan dengan cara ekstrak 0,5 g ditetesi CH₃COOH glasial dan H₂SO₄ lalu dikocok. Hasil positif apabila warna berubah biru atau hijau¹⁰.

2.3.7. Pengujian Kadar Air dan Kadar Abu

Kadar Air: Ekstrak 1g diletakkan dialuminium foil, dimasukkan kedalam alat *Halogen Moisture Analyzer*, dikatakan memenuhi syarat apabila jumlah kadar air tidak lebih dari 10%⁸.

Kadar Abu: Ekstrak 2 g diletakkan dalam krus silikat. Pijarkan sampai arang habis, didinginkan lalu timbang. Tambahkan air panas apabila abu tidak dapat hilang kemudian saring. Pijarkan sisa kertas dan kertas saring dalam krus yang sama. Masukkan filtrat ke dalam krus lalu uapkan. Kemudian pijarkan kembali hingga bobot tetap dan hitung kadar abu¹¹.

2.3.8. Uji Toksisitas Subkronis

Tikus jantan umur 8-10 minggu berat berkisar 250-300 g diaklimatisasi 1 minggu, dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan masing-masing 4 tikus lalu dipuasakan sebelum pemberian sediaan uji. Pada hari ke-29 dilakukan pembedahan, diamati secara makroskopis dan mikroskopis organ hati

tikus.

2.3.9. Pembuatan Preparat Organ Hati

Menurut Sari (2010)¹² dan Amaliyah (2015)¹³, pembuatan preparat dilakukan dengan cara: fiksasi, setelah organ dicuci dengan larutan NaCl 0,9% lalu difiksasi dengan larutan formalin 10% minimal 1x24 jam. Dehidrasi, organ direndam dalam larutan etanol bertingkat 70%-100% masing-masing selama 1 jam. Penjernihan, dilakukan dengan merendam dalam larutan xylol I dan II selama 1 jam. Penanaman, organ dimasukkan dalam blok parafin dan dibiarkan mengeras dalam inkubator suhu 58^o-60^oC. Pemotongan, hati dipotong 5 micron, hasil potongan diambil dengan objek glass. Pewarnaan, dengan hematoxilin eosin kurang lebih 30 detik selanjutnya dicuci dengan air mengalir. *Mounting*, preparat ditetesi entelan kemudian ditutup dengan *cover glass*.

2.3.10. Prosedur Pengumpulan Data

Sebelum pemberian larutan uji pada tikus, dilakukan penimbangan berat badan tikus pada semua kelompok selama 28 hari. Pada hari ke-29 dilakukan pembedahan tikus dan ditimbang berat organ hati untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan berat relatif organ yang bermakna. Kemudian dilakukan pengamatan secara makroskopis meliputi warna, permukaan dan konsistensi. Hati yang normal berwarna merah kecoklatan, permukaan licin dan konsistensi kenyal¹⁴. Kemudian pengamatan organ hati dibawah mikroskop perbesaran 400x. Pembacaan sel terhadap perubahan sel normal dan nekrosis¹⁵.

2.3.11. Analisis Data

Data kuantitatif pada penelitian ini adalah data berat badan tikus, berat relatif organ tikus dan data kerusakan organ hati tikus. Data yang diperoleh selanjutnya dianalisis uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk* test karena sampel yang digunakan kurang dari 50 sampel. Uji normalitas dilakukan untuk mengetahui apakah data terdistribusi merata dan setelah data normal dilanjut tes homogenitas, apabila data homogen maka dapat dilakukan tes *One way Anova*. Tes *One way*



Gambar 1. Kelompok 1 hati normal; kelompok 5 hati abnormal (terdapat bintik putih)

Anova digunakan untuk mengetahui adanya perbedaan signifikan data antara kelompok perlakuan dengan kontrol kontrol⁵. Untuk mengetahui perbedaan secara signifikan antar kelompok perlakuan dilanjutkan dengan uji *Post Hoc* LSD.

3. Hasil

3.1. Determinasi Daun Kelor

Daun kelor dideterminasi di UPT Laboratorium *Herbal Materia Medica* (MMI) Batu Malang, Jawa Timur. Determinasi menunjukkan hasil yang benar bahwa yang menjadi sampel penelitian ini adalah daun kelor yang berasal dari spesies *Moringa oleivera L* dan famili *Moringaceae*.

3.2. Rendemen, Kadar Air dan Kadar Abu Ekstrak Daun Kelor

Rendemen yang dihasilkan dari ekstrak daun kelor sebesar 14,25%. Kadar air yang dihasilkan sebesar 10,58% dan kadar abu 0,93% dari berat sampel 2 g dan berat abu 1,86 g.

3.3. Hasil Pengamatan Berat Badan Tikus

Rata-rata berat badan tikus (Tabel 1) pada semua kelompok perlakuan selama 28 hari mengalami peningkatan. Data tersebut dianalisis dengan *One Way Anova* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan berat badan tikus pada semua kelompok selama 28 hari (sig.<0.05).

Tabel 1. Pengamatan Berat Badan Tikus

Kelompok	BB Tikus (g) Rata-rata ± SD
K1	144,62 ± 9,60
K2	160,15 ± 15,07
K3	172,92 ± 11,86
K4	148,31 ± 16,34
K5	165,79 ± 14,52

3.4. Hasil Pengamatan Berat Relatif Organ Hati Tikus

Rata-rata berat relatif organ hati (Tabel 2) pada semua kelompok perlakuan mengalami peningkatan. Berat relatif organ diuji dengan *One Way Anova* menunjukkan bahwa ada perbedaan signifikan pada perubahan berat relatif organ hati tikus pada semua kelompok selama 28 hari (sig.<0.05).

3.5. Hasil Pengamatan Makroskopis Organ Hati Tikus.

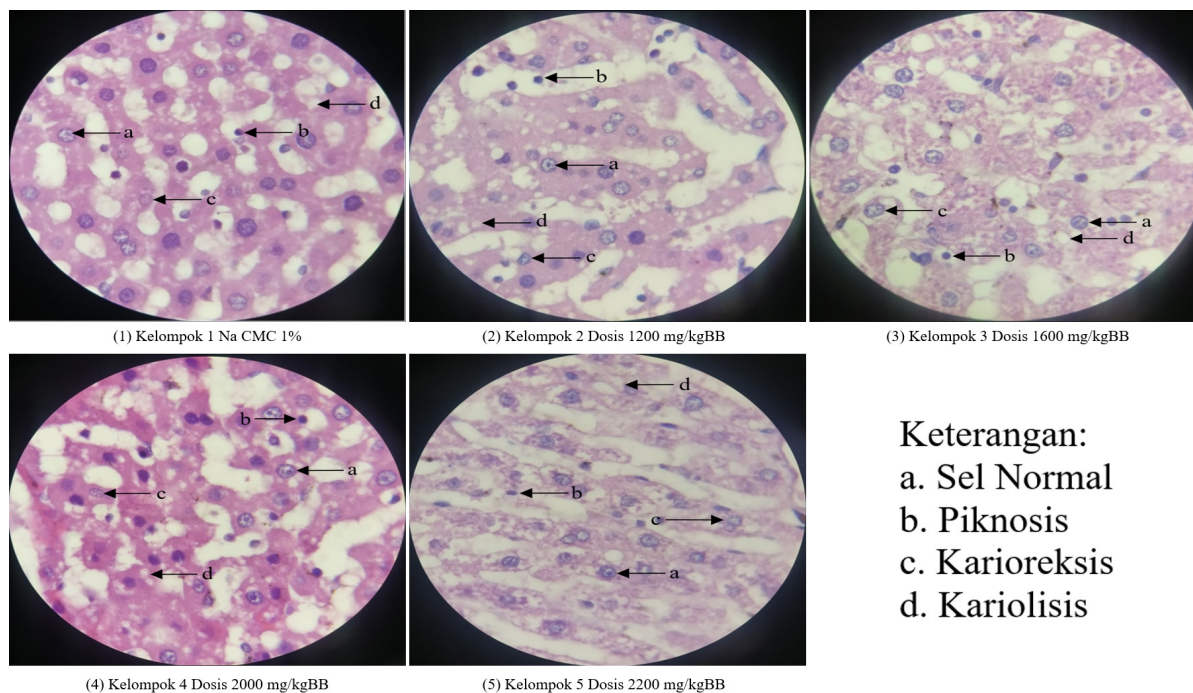
Pengamatan makroskopis organ hati tikus (gambar 1) terdapat dua kriteria hati abnormal yaitu permukaan hati kasar terdapat bintik putih dan konsistensi kurang kenyal. Perubahan ini terjadi pada kelompok 5 dengan pemberian dosis 2200 mg/kgBB.

3.6. Hasil Pengamatan Histopatologi Organ Hati Tikus

Pengamatan histopatologi organ hati (Gambar 2) menunjukkan adanya kerusakan hati pada semua kelompok perlakuan yaitu nekrosis (Tabel 3) yang ditandai dengan adanya piknosis, karioreksis dan kariolisis. Selain itu juga diamati jumlah sel normal yang ada (Tabel 4). Kedua data tersebut dianalisis dengan *One Way Anova* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan kerusakan organ hati dan jumlah sel normal.

Tabel 2. Pengamatan Berat Relatif Organ Hati Tikus

Kelompok	Organ Hati (%) Rata-rata ± SD	Sig.
K1	5,88 ± 0,17	
K2	6,06 ± 0,64	
K3	5,15 ± 0,68	.004
K4	6,48 ± 0,34	
K5	6,72 ± 0,39	



Gambar 2. Histopatologi Organ Hati Tikus

Keterangan:
 a. Sel Normal
 b. Piknosis
 c. Karioreksis
 d. Kariolisis

4. Pembahasan

Hasil ekstrak kental dari 1000 g serbuk daun kelor sebanyak 142,5 g dan nilai rendemen sebesar 14,25%. Rendemen tersebut telah memenuhi persyaratan Farmakope Herbal Indonesia, yaitu tidak kurang dari 7,2%⁸. Hasil uji bebas etanol ekstrak daun kelor tidak tercium bau eter, menandakan ekstrak tidak mengandung etanol. Identifikasi senyawa ekstrak daun kelor mengandung senyawa flavonoid, tanin, steroid, alkaloid, dan fenol. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian dari Purwoko et al. (2020)⁸. Penelitian lain yang dilakukan oleh Kasolo et al. (2010)² menyatakan bahwa hasil

fitokimia pada daun kelor antara lain tanin, steroid dan triterpenoid, flavonoid, saponin, antrakuinon, alkaloid, dan gula pereduksi. Menurut Rani et al. (2018)¹⁶, daun kelor memiliki kandungan flavonoid, glukosida, dan glukosinolat yang tinggi.

Sesuai penelitian Purwoko et al. (2020)⁸, kadar air ekstrak tidak lebih dari 10%. Hasil uji kadar air ekstrak daun kelor sebesar 10,58%, hasil tersebut melebihi batas standart. Hal tersebut disebabkan karena pengaruh suhu dan kelembapan di lingkungan kerja. Sesuai pendapat Hidayati et al. (2011)¹⁷ menyatakan bahwa adanya absorpsi air kedalam ekstrak saat proses

Tabel 3. Hasil Pengamatan Kerusakan Organ Hati Tikus

Kelompok	Jumlah Sel			Kerusakan Organ Hati Rata-rata ± SD	Sig.
	Piknosis	Karioreksis	Kariolisis		
K1	12	12,5	8	32,50 ± 2,64	.000
K2	20	22,5	12,75	55,25 ± 2,63	
K3	22,75	14,25	6,25	43,25 ± 1,70	
K4	20,75	22,25	8,75	51,75 ± 2,50	
K5	24,25	15,25	7,75	47,25 ± 2,21	

Tabel 4. Hasil Pengamatan Jumlah Sel Normal Organ Hati Tikus

Kelompok	Organ Hati (%) Rata-rata ± SD	Sig.
K1	67,50 ± 2,64	.000
K2	44,75 ± 2,63	
K3	56,75 ± 1,70	
K4	48,25 ± 2,50	
K5	52,75 ± 2,21	

penyimpanan akibat lingkungan yang lembab dan pengeringan yang kurang optimal. Uji kadar abu yang dihasilkan sebesar 0,93% dari hasil berat sampel 2 g dan berat abu 1,86 gram. Kadar abu tersebut menurut Purwoko et al. (2020)⁸, telah memenuhi persyaratan yaitu kurang dari 9%. Penelitian lain menurut Chatepa dan Emmanuel (2018)¹⁸, dihasilkan kadar abu tepung daun kelor berkisar 0,13% hingga 0,17%.

Hasil pengamatan berat badan menunjukkan bahwa adanya peningkatan berat badan tikus pada semua kelompok. Peningkatan berat badan diduga karena lamanya pengamatan selama 28 hari dan tikus mengalami pertumbuhan. Hal tersebut sesuai penelitian Wulandari (2017)¹⁵, menyatakan bahwa pemberian serbuk daun kelor pada tikus mengakibatkan adanya kenaikan berat badan pada semua kelompok tikus. Kandungan nutrisi pada serbuk daun kelor berperan dalam kenaikan berat badan. Data tersebut diuji *One Way Anova* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan pada perubahan berat badan tikus pada semua kelompok selama 28 hari (sig.<0.05).

Peningkatan berat hati merupakan kriteria paling peka untuk uji toksisitas. Berat relatif organ diuji *One Way Anova* menunjukkan hasil terdapat perbedaan signifikan pada berat relatif organ hati tikus pada semua kelompok selama 28 hari (sig.<0.05). Rata-rata berat relatif organ hati tikus pada semua kelompok perlakuan mengalami peningkatan dengan rentang yang berbeda. Hasil pengamatan makroskopis terdapat dua kriteria hati abnormal yaitu permukaan kasar terdapat bintik putih dan konsistensi kurang kenyal. Perubahan ini terjadi pada kelompok 5 dengan pemberian dosis 2200 mg/kgBB. Hal tersebut sesuai pendapat Liwandouw (2017)¹⁹, hati yang abnormal mengalami perubahan warna dan memiliki permukaan berbintik-bintik serta terdapat kista.

Pengamatan mikroskopik preparat organ hati menunjukkan bahwa adanya kerusakan hati pada semua kelompok perlakuan yaitu nekrosis sel, yang ditandai dengan piknosis (inti sel mengkerut), karioreksis (inti sel hancur bersegmen-segmen) dan

kariolisis (inti sel lisis). Pada kelompok 1 (kelompok kontrol) mengalami kerusakan organ hati, kemungkinan disebabkan karena penggunaan CMC Na dalam jangka panjang dapat memberikan kerusakan pada organ. Menurut Widiyantoko (2013)²⁰, emulsifier seperti CMC Na dalam jangka panjang dapat berdampak negatif seperti penyakit kanker dan kerusakan ginjal. Dari pendapat tersebut, selain kerusakan organ ginjal, kemungkinan dapat terjadi kerusakan organ hati maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai keamanan penggunaan CMC Na dalam jangka panjang. Pada kelompok 2 dosis terkecil terlihat kerusakan organ hati yang lebih besar dibandingkan dengan kelompok lain. Hal tersebut kemungkinan disebabkan oleh rentang data pada kelompok 2 lebih besar dibandingkan dengan kelompok lain. Selain itu disebabkan karena saat penyondean volume ekstrak daun kelor yang masuk pada pencernaan hewan uji lebih banyak dibandingkan dengan kelompok lain. Faktor yang mempengaruhi kerusakan organ hati adalah dosis pemberian, durasi pakai, onset kerja, dan terlalu sering terpapar, serta induk sel yang rentan. Selain itu juga dilihat jumlah sel normal pada histopatologi organ hati tikus²¹.

Hasil analisis statistik kerusakan organ hati dan jumlah sel normal diuji dengan *One Way Anova* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan kerusakan organ hati tikus dan jumlah sel normal pada semua kelompok selama 28 hari (sig.<0.05). Pada uji *Post Hoc* LSD terhadap kerusakan dan jumlah sel normal menunjukkan perbedaan signifikan antara kelompok kontrol dengan semua kelompok perlakuan. Hal tersebut membuktikan bahwa pemberian ekstrak etanol 96% daun kelor pada hewan uji selama 28 hari mengalami kerusakan pada organ hati berupa nekrosis dan akan mempengaruhi jumlah sel normal pada hewan uji.

5. Kesimpulan

Hasil penelitian ini dapat disimpulkan terdapat efek subkronis ekstrak daun kelor pada histopatologi organ hati tikus. Tikus mengalami peningkatan berat badan dan berat

relatif organ. Pada pengamatan makroskopis organ hati, terdapat kerusakan organ yaitu permukaan hati kasar (terdapat bintik putih) dan konsistensi kurang kenyal. Pengamatan histopatologi menunjukkan adanya kerusakan hati berupa nekrosis yang ditandai dengan adanya piknosis, karioreksis dan kariolisis dengan total kerusakan 46% dan jumlah sel normal 54%.

Daftar Pustaka

1. Farooq F, Rai M, Tiwari A dkk. 2012. Medicinal properties of *Moringa oleifera*: An overview of promising healer [diunduh 1 Agustus 2021]. Tersedia dari: <http://www.academicjournals.org/JMPR>.
2. Kasolo J N, Gabriel S. Bimenya, Lonzy Ojok, et al. Phytochemicals and uses of *Moringa oleifera* leaves in Ugandan rural communities. *Journal of Medicinal Plants Research* Vol. 4(9), pp. 753-757. [diunduh 10 Desember 2021]. Tersedia dari: <https://academicjournals.org/journal/JMPR/article-full-text-pdf/5F654D120796>
3. Novi Ayuwardani, Yetti H. Efektivitas Kombinasi Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera* L) Dan Ekstrak Biji Pepaya (*Carica Papaya* L.) dalam Menurunkan Kadar Gula dari Tikus Diabetes (disertasi). Madiun: Departemen Farmasi Stikes Bhakti Husada Mulia: 2019.
4. Insani A, dan Samsuri I. 2015. Gambaran Histopatologi Hati Tikus Putih yang Diberikan Dekametason dan Vitamin E. *Indonesia Medicus Veterinus*, 4(3), 228-237.
5. Rifqy Firmansyah. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Kulit Batang Kelor (*Moringa Oleifera* L) Terhadap Mencit (*Mus Musculus*) Galur Ddy (skripsi). Bandung: Universitas Jenderal Achmad Yani: 2019.
6. Kurniawati E. Daya Antibakteri Ekstrak Etanol Tunas Bambu Apus Terhadap Bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus* Secara In Vitro. *Jurnal Wiyata: Penelitian Sains dan Kesehatan*, 2(2), 193-199. Surabaya: Universitas Airlangga: 2015.
7. Vidiyanti I. L. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 90% Daun Kelor (*Moringa oleifera* L) Terhadap Kadar Testosteron dan Spermatozoa Serta Gambaran Motilitas dan Diameter Tubulus Seminiferus Secara In Vivo (tesis). Jakarta: UIN Syarif Hidayatullah: 2018.
8. Purwoko M. Y, Syamsudin S, & Simanjuntak P. Standardisasi Parameter Spesifik dan Nonspesifik Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera* L) Asal Kabupaten Blora. *Sainstech Farma*. 2020. 13(2), 124-129.
9. Marcus L, Syamsudin, Partomuan. 2020. Standardisasi Parameter Spesifik dan Nonspesifik Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera*) Asal Kabupaten Blora. *Sainstech Farma Vol 13 No.2*
10. Manongko, P. S., Sangi, M. S., & Momuat, L. I. Uji Senyawa Fitokimia dan Aktivitas Antioksidan Tanaman Patah Tulang (*Euphorbia tirucalli* L) (skripsi). Manado: Universitas Sam Ratulangi: 2020.
11. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000. Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat. Jakarta: Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Hal 3-38.
12. Sari, W, P. Uji Toksisitas Akut Campuran Ekstrak Etanol Daun Sirih (*Piper Betle* Linn.) Dan Ekstrak Kering Gambir (*Uncaria Gambir* Roxb.) Terhadap Mencit Putih Jantan (skripsi). Jakarta: Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah: 2010.
13. Amaliyah, F. R. Uji toksisitas subkronik ekstrak air daun katuk (*Sauropus androgynous* L) terhadap berat jantung dan histologi jantung pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina (skripsi). Jakarta: Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim: 2015.
14. Hasan, A. E. Z., Effend, E. M., Setiyono, A dkk. 2014. Kondisi Hati Tikus Betina Akibat Induksi 7,12-Dimethyl Benz Anthrasen (Dmba) Dan Penyembuhannya Dengan Propolis Dan Nanopropolis Indonesia. *Fitofarmaka: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 4(1), 1-9.
15. Wulandari, M. A. Uji Toksisitas Subkronis Serbuk, Ekstrak Air, dan

- Ekstrak Pekat Suplemen Kalsium Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lam.) Pada Fungsi Hepar dan Ginjal Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) (disertasi). Malang: Universitas Brawijaya: 2017.
16. Rani N Z A, Khairana H, dan Endang K. *Moringa* Genus: A Review of Phytochemistry and Pharmacology. [diunduh 10 Desember 2021]. Tersedia dari <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2018.00108/full#h1>
 17. Hidayati D N, Sumiarsih C, Mahmudah U. Standarisasi Non Spesifik Ekstrak Etanol Daun dan Kulit Batang Berenuk (*Crescentia cujete* Linn) (skripsi). Semarang: Universitas Wahid Hasyim: 2011.
 18. Chatepa L E C dan Emmanuel C M. Proximate, physical and chemical composition of leaves and seeds of *Moringa* (*Moringa oleifera*) from Central Malawi: A potential for increasing animal food supply in the 21st century. [diunduh 10 Desember 2021]. Tersedia dari: <https://academicjournals.org/journal/AJAR/article-full-text-pdf/273ECD759566>
 19. Liwandouw, J. R, Henry S, Widhi B. Pengaruh Ekstrak Etanol Buah Pinang Yaki (*Areca Vestiararia*) Terhadap Gambaran Makroskopis Organ Hati Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus Norvegicus*) (skripsi). Manado: Universitas Sam Ratulangi: 2017.
 20. Widyantoko. Karakteristik Sifat Na-CMC, Gum Arab dan Xanthan Gum [diunduh 8 Agustus 2021]. Tersedia dari: <https://lordbrokrn.wordpress.com/2013/06/05/karakteristik-sifat-na-cmc-dan-gum-arab/>
 21. Agustya H M. Toksisitas Subkronik Ekstrak Etanol Daun Pugun Tanah (*Picria Fel-Terrae* Lour.) Terhadap Hati Dan Limpa Dari Tikus Putih (skripsi). Medan: Universitas Sumatera Utara: 2018.