



Efek Toksik Pemberian Ekstrak Batang Sipatah-patah (*Cissus quadrangula* Salisb.) Terhadap Gambaran Histologi Hati dan Ginjal Mencit

*Toxic Effects of Extract Sipatah-patah Plant (*Cissus quadrangula* Salisb.) On The Microscopic Structure of Mouse Heart and Kidney*

Widya Sari¹, Saslina Fitri², Ria Ceriana³, Sunarti⁴

¹ Jurusan Biologi FMIPA Unsyiah, Darussalam, Banda Aceh, Indonesia, Email: widya_sari@unsyiah.ac.id

² Jurusan Biologi FMIPA Unsyiah, Darussalam, Banda Aceh, Indonesia, Email: saslina.fitri@yahoo.com

³ Jurusan Biologi FMIPA Unsyiah, Darussalam, Banda Aceh, Indonesia, Email: chrry4n4@yahoo.com

⁴ Jurusan Biologi FMIPA Unsyiah, Darussalam, Banda Aceh, Indonesia, Email: sunarti_w@unsyiah.ac.id

Abstract: Sipatah-patah plant (*Cissus quadrangula* Salisb.) has been used by the people of Aceh as a drug to cure fracture and bone proliferation by *in vivo* and *in vitro*. the present study to investigate the toxicity effect of ethanol extract of sipatah-patah (*Cissus quadrangula* Salisb.) stem on microscopic structure of mouse's liver and kidney. The research was conducted using 20 male mice in 2 months old with average weight of $27.8 \text{ g} \pm 2.042 \text{ g}$. Method used was completely randomized design consisted of four treatments and five repetitions of each treatment. The treatments were ethanol extract of the sipatah-patah stem at dosages of 0 mg/kg bw (control), 105 mg/kg bw, 210 mg/kg bw, and 315 mg/kg bw given orally once daily for 14 days. These data was analyzed with Analysis of Variance (ANOVA) and continue with Duncan multiple range test. The result showed that the ethanol extract of sipatah-patah stem significantly affect the degeneration and necrosis of hepatocytes and renal tubular cell along with. the increasing of the dosages of ethanol extract of sipatah-patah stem.

Key words: *Cissus quadrangula* Salisb., toxicity, liver, kidney, degeneration and necrotic

Abstrak: Tanaman sipatah-patah (*Cissus quadrangula* Salisb.) berpotensi dalam proliferasi tulang secara *in vivo* dan *in vitro*. Penelitian ini bertujuan mengamati efek toksisitas ekstrak etanol batang sipatah-patah (*Cissus quadrangula* Salisb.) terhadap gambaran histologi hati dan ginjal mencit. dilakukan menggunakan 20 ekor mencit jantan berumur 2 bulan dengan rata-rata berat badan $27.8 \text{ g} \pm 2.042 \text{ g}$. Metode penelitian adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang terdiri atas empat perlakuan lima kali ulangan. Perlakuan terdiri atas pemberian ekstrak etanol batang sipatah-patah dengan dosis 0 mg/kg bb (kontrol), 105 mg/kg bb, 210 mg/kg bb, dan 315 mg/kg bb yang diberikan secara oral satu kali sehari selama 14 hari. Analisis data menggunakan analisis varians (ANAVA) dilanjutkan dengan uji jarak berganda Duncan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol batang sipatah-patah berpengaruh nyata terhadap degenerasi dan nekrosis pada sel hati dan sel tubulus ginjal seiring dengan. peningkatan dosis ekstrak etanol batang sipatah-patah yang diberikan.

Kata kunci: *Cissus quadrangula* Salisb., toksisitas, hati, ginjal, degenerasi dan nekrosis

Pendahuluan

Tanaman sipatah-patah (*Cissus quadrangula* Salisb.) merupakan tanaman dengan genus yang sama dengan *C. quadrangularis* Linn., ditemukan di daerah Aceh dan dikenal dengan nama *bak sipatah*. Pemanfaatannya oleh masyarakat Aceh sebagai tanaman pagar dan obat patah tulang pada ternak dengan cara dibalur pada bagian yang sakit. Tumbuhan ini memiliki khasiat menyembuhkan atau mengurangi gejala-gejala dari penyakit yang digunakan pada pengobatan alternatif. Salah satu jenis tanaman tersebut adalah *Cissus quadrangularis* Linn. *Cissus quadrangularis* Linn. telah digunakan masyarakat di India, Sri Lanka, dan Malaysia untuk mengatasi sakit sendi, sipilis, penyakit kelamin, dan osteoporosis (Shirwaikar *et al.*, 2003). Studi fitokimia pada *C. quadrangularis* Linn. menunjukkan adanya kandungan flavonoid seperti kuersetin, resveratrol, piceatannol, palidol, asam askorbat, ketosteroid, dan karoten (Swamy *et al.*, 2006), g-amirin, damiron (Mehta *et al.*, 2001), kalsium-fosfat (Tiangburanatham, 1996; Sanyal *et al.*, 2005). Tumbuhan ini dikenal masyarakat India dan Sri Lanka sebagai obat patah tulang (Sivarajan dan Balachandran, 1994).

Hasil penelitian Shirwaikar *et al.* (2003) menjelaskan bahwa akar *C. quadrangularis* Linn. digunakan untuk pengobatan retak tulang baik diminum maupun sebagai plester eksternal. Berdasarkan penelitian Jainu *et al.* (2003), daun dan tunas muda *C. quadrangularis* Linn merupakan alternatif pengobatan yang sangat efektif digunakan oleh masyarakat. Bagian batang yang dipercaya dapat mengobati kudis dan haid yang tidak teratur sedangkan pasta batang direbus dalam air kapur diberikan pada penderita asma.

Pengujian secara *in vivo* (Sabri *et al.*, 2009) menunjukkan bahwa ekstrak etanol tanaman sipatah-patah memberikan efek peningkatan kualitas mikrostruktur dan fisiologis tulang. Sedangkan pengujian secara *in vitro* (Djuwita *et al.*, 2011; Ceriana *et al.*, 2014) ekstrak etanol tanaman sipatah-patah berpotensi dalam proliferasi sel tulang. Namun sejauh ini belum diketahui efek samping pada uji toksisitas terhadap organ hati dan ginjal mencit. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian efek toksisitas terhadap hati dan ginjal

untuk mengetahui keamanan menggunakan ekstrak etanol batang *C. quadrangula* Salisb. sehingga dapat menghasilkan suatu obat yang dapat dipertanggungjawabkan penggunaannya secara ilmiah.

Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL), yang terdiri atas empat perlakuan dan lima ulangan. Perlakuan berupa empat taraf dosis ekstrak etanol batang *C. quadrangula* Salisb. yaitu: 0 mg/kg bb (P₀), 105 mg/kg bb (P₁), 210 mg/kg bb (P₂), dan 315 mg/kg bb (P₃). Penetapan dosis yang digunakan dalam penelitian ini merupakan modifikasi dosis yang digunakan Sabri *et al.* (2011).

Cara Kerja

1. Pengambilan sampel tumbuhan

Sampel tumbuhan *C. quadrangula* Salisb. diperoleh dari kawasan Ujung Batee, Aceh Besar. Sampel yang diambil yaitu bagian batang yang masih muda dan segar kemudian dipotong-potong sekitar 1 cm, selanjutnya dikering-anginkan pada suhu kamar sampai kering (Sabri *et al.*, 2011).

2. Ekstraksi

Sampel batang tanaman *C. quadrangula* Salisb. yang sudah dikeringkan dimasukkan ke dalam inkubator pada suhu 60°C selama 48 jam. Selanjutnya, batang sipatah-patah dihaluskan sehingga menjadi serbuk dan dimaserasi menggunakan etanol 95%. Ekstrak cair sipatah-patah selanjutnya dikentalkan dengan *rotary evaporator*. Untuk mempermudah pemberian kepada hewan coba, ekstrak dibuat dalam bentuk suspensi berupa ekstrak cair (Sabri *et al.*, 2011).

3. Proses pemeliharaan hewan coba

Penelitian ini menggunakan 20 ekor mencit jantan (*Mus musculus* L.) galur Swiss Webster berumur 2 bulan dengan rata-rata berat badan ($\bar{x} \pm SD$) 27.8 g \pm 2.042 g. Mencit yang digunakan diperoleh dari vivarium Jurusan Biologi Fakultas FMIPA Universitas Syiah Kuala. Hewan dipelihara di dalam bak plastik berukuran 48 cm x 36 cm x 13 cm yang dialasi sekam dan ditutup

menggunakan jaring kawat. Mencit diberi makan dan minum secara *ad libitum*.

4. Proses pemberian ekstrak etanol batang *C. quadrangula* Salisb.

Ekstrak etanol *C. quadrangula* Salisb diberikan setiap hari selama 2 minggu (14 hari) pada pukul 12.00 WIB. Ekstrak diberikan secara oral dengan menggunakan sonde. Sebelum pemberian ekstrak, mencit dipuaskan selama 6 jam dan diberi makanan kembali setelah 1 jam pemberian ekstrak (Yusuf, 2011).

5. Pembuatan sediaan histologis

Setelah dua minggu perlakuan, mencit dibunuh secara *dislocatio cervicalis*, dan dibedah untuk pengambilan organ hati dan ginjal. Hati dan ginjal difiksasi dalam larutan Bouin. Proses pembuatan sediaan histologis menggunakan metode parafin diawali dengan dehidrasi bertingkat menggunakan alkohol seri 70% sampai dengan alkohol absolut, *clearing* dalam xilol, infiltrasi dan embedding dalam parafin 56 – 58 °C.

Masing-masing organ dari setiap ulangan dibuat 4 sayatan dengan interval 10 sayatan, selanjutnya diletakkan pada kaca benda yang telah diberi larutan perekat. Sediaan hati dan ginjal diwarnai dengan pewarnaan Hematoksin dan Eosin. Perubahan histologis hati dan ginjal mencit dengan bantuan mikroskop cahaya pada pembesaran 10x40. Untuk mengidentifikasi sel-sel hati dan sel tubulus ginjal yang mengalami degenerasi dan nekrosis, diamati 3 kali lapangan pandang mikroskop pada setiap sayatan sehingga setiap ulangan diamati sebanyak 12 kali.

Analisis Data Penelitian

Data degenerasi dan nekrosis sel hati dan sel tubulus dianalisis dengan analisis varians (ANOVA) dan dilanjutkan dengan uji jarak berganda Duncan pada taraf uji 5% (Gomez dan Gomez, 1995). Analisis data menggunakan fasilitas IBM SPSS Statistik 20.

3. Hasil dan Pembahasan

Degenerasi dan Nekrosis Sel Hati Mencit

Hasil penelitian menunjukkan bahwa sel hati mencit mengalami degenerasi dan nekrosis

setelah pemberian ekstrak batang sipatah-patah (*Cissus quadrangula* Salisb.). Degenerasi sel diartikan sebagai kehilangan struktur normal sel sebelum mengalami kematian (nekrosis sel) (Spector dan Spector, 1993). Kumar *et al.* (2007) menyatakan bahwa nekrosis terjadi setelah terpajan toksik dan ditandai dengan pembengkakan sel, denaturasi protein dan kerusakan organel. Setelah dilakukan analisis varian terhadap rata-rata jumlah sel hati yang mengalami degenerasi dan nekrosis diketahui bahwa terdapat perbedaan pengaruh perlakuan. Hasil uji lanjut terhadap data sel hati dan sel tubulus ginjal masing-masing dapat dilihat pada Tabel 1 dan Tabel 2 berikut ini.

Table 1. Rataan jumlah degenerasi dan nekrosis pada sel hati yang diamati dari berbagai perlakuan

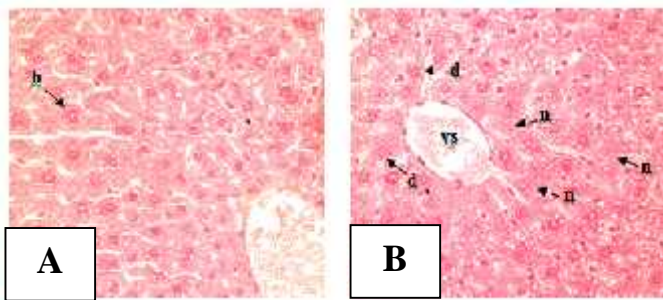
Perlakuan	Rata-rata jumlah degenerasi sel hati ($\bar{x} \pm SD$)	Rata-rata jumlah nekrosis sel hati ($\bar{x} \pm SD$)
P0 (0 mg/kg bb)	0.124 ^a ± 0.018	0.246 ^a ± 0.050
P1 (105 mg/kg bb)	0.596 ^b ± 0.928	1.239 ^b ± 0.152
P2 (210 mg/kg bb)	0.867 ^c ± 0.061	1.557 ^c ± 0.137
P3 (315 mg/kg bb)	1.093 ^d ± 0.674	1.836 ^d ± 0.052

Keterangan: Angka yang diikuti superskrip huruf yang berbeda menunjukkan perbedaan nyata pada taraf uji 5%

Tabel 1 memperlihatkan bahwa pemberian berbagai dosis ekstrak etanol batang sipatah-patah menyebabkan terjadinya peningkatan nyata jumlah sel hati yang mengalami degenerasi dan nekrosis antar perlakuan dibandingkan dengan kontrol. Selanjutnya terdapat perbedaan pengaruh antar perlakuan P1, P2, dan P3. Semakin tinggi dosis yang diberikan semakin meningkat jumlah sel yang mengalami degenerasi dan nekrosis. Gambaran mikroskopis sel hati yang mengalami degenerasi dan nekrosis dapat dilihat pada Gambar 1.

Gambar 1 memperlihatkan struktur mikroskopis hati pada mencit yang diberi perlakuan ekstrak etanol batang *C. quadrangula* Salisb. dan kontrol. Dari gambar tersebut, dapat dilihat pada mencit perlakuan banyak terdapat sel hati yang mengalami degenerasi dan nekrosis. Hal ini diduga karena ekstrak etanol batang sipatah-patah yang diberikan bersifat toksik bagi hati

mencit. Meningkatnya kandungan zat toksik ekstrak etanol batang sipatah-patah yang diberikan menyebabkan meningkatnya jumlah sel yang mengalami degenerasi dan nekrosis pada sel hati dan sel tubulus ginjal. Meskipun zat toksik tersebut telah mengalami biotransformasi di dalam hati, namun karena jumlahnya yang banyak menyebabkan hati tidak memiliki kemampuan untuk menetralkan zat toksik tersebut, sehingga zat toksik dibawa ke organ ekskresi seperti ginjal. Hal ini sesuai dengan pendapat Lu (1995) yang melaporkan bahwa hati sering menjadi organ sasaran toksik dikarenakan sebagian toksikan memasuki tubuh melalui sistem gastrointestinal, dan setelah diserap oleh usus, zat toksik dibawa oleh vena ke hati.



Gambar 1. Struktur mikroskopis hati mencit, (A)hati mencit kontrol, (B) hati mencit perlakuan, h;hepatosit, vs; vena sentralis, d; degenerasi, n; nekrosis (Pembesaran: 10x40, HE)

Degenerasi dan Nekrosis Sel Tubulus Ginjal Mencit

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol batang sipatah-patah (*Cissus quadrangula* Salisb.) meningkatkan terjadinya degenerasi dan nekrosis pada sel tubulus ginjal mencit. Degenerasi dan nekrosis pada sel tubulus ginjal mencit akibat pemberian ekstrak etanol tanaman sipatah-patah setelah dilakukan uji jarak berganda Duncan pada tubulus ginjal dapat dilihat pada Tabel 2 berikut ini.

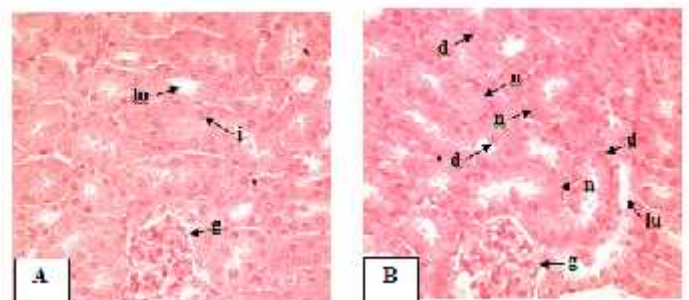
Tabel 2 memperlihatkan bahwa degenerasi dan nekrosis sel tubulus ginjal mencit menunjukkan perbedaan nyata antar perlakuan dibandingkan dengan kontrol (P0) dan terdapat perbedaan pengaruh antar perlakuan P1, P2, dan P3. Semakin meningkat dosis ekstrak etanol

tanaman sipatah-patah yang diberikan berbanding lurus dengan peningkatan rata-rata jumlah degenerasi dan nekrosis sel ginjal mencit, namun tidak menyebabkan perbedaan pengaruh antar perlakuan P2 dan P3. Gambaran mikroskopis sel tubulus ginjal yang mengalami degenerasi dan nekrosis dapat dilihat pada Gambar 2 berikut ini.

Tabel2. Rataan jumlah degenerasi dan nekrosis pada sel tubulus ginjal yang diamati dari berbagai perlakuan

Perlakuan	Rata-rata jumlah degenerasi sel tubulus ginjal ($\bar{x} \pm SD$)	Rata-rata jumlah nekrosis sel tubulus ginjal ($\bar{x} \pm SD$)
P0 (0 mg/kg bb)	0.216 ^a ± 0.052	0.401 ^a ± 0.250
P1 (105 mg/kg bb)	0.428 ^b ± 0.141	1.212 ^b ± 1.131
P2 (210 mg/kg bb)	0.765 ^c ± 0.039	1.676 ^c ± 0.024
P3 (315 mg/kg bb)	0.866 ^c ± 0.027	1.811 ^c ± 0.046

Keterangan: Angka yang diikuti superskrip huruf yang berbeda menunjukkan perbedaan nyata pada taraf uji 5%



Gambar 4.2. Struktur mikroskopis ginjal mencit, (A) ginjal mencit kontrol, (B) ginjal mencit perlakuan, i; inti sel, lu; lumen, g; glomerulus d; degenerasi, n; nekrosis (Pembesaran: 10x40, HE)

Gambar 2 memperlihatkan banyaknya sel tubulus ginjal yang mengalami degenerasi dan nekrosis akibat pemberian ekstrak etanol batang *C. quadrangula* Salisb. Hal ini diduga karena ekstrak etanol batang sipatah-patah yang diberikan bersifat toksik bagi ginjal mencit. Tubulus ginjal khususnya tubulus proksimal sering menjadi sasaran zat toksik karena tubulus ginjal merupakan tempat reabsorpsi Lu, 1995). Hodgson dan Levi (1997) menambahkan bahwa banyaknya pasokan aliran darah ke ginjal yaitu sekitar 25% jumlah

darah tubuh menjadikan ginjal sebagai organ yang sensitif terhadap zat toksik. Koeman (1987) melaporkan bahwa ginjal rentan terhadap pengaruh zat kimia. berdasarkan fungsinya sebagai organ ekskresi yang berhubungan dengan darah dan zat yang terkandung di dalam darah tersebut.

Degenerasi dan nekrosis yang terjadi pada mencit perlakuan dimulai dari perlakuan 1 (P1) yaitu 105 mg/kg bb. Dosis tersebut dikonversi setara dengan penelitian Sabri *et al.* (2011) yaitu 750 mg/kg bb pada tikus mulai umur 30 hari, 60 hari, 90 hari, dan 120 hari. Sabri *et al.* (2011) menyatakan bahwa dosis tersebut tidak menyebabkan degenerasi dan nekrosis baik pada hati maupun ginjal tikus. Hasil yang berbeda ini mungkin disebabkan adanya perbedaan kepekaan mencit dibandingkan tikus terhadap dosis yang setara sehingga mengalami degenerasi dan nekrosis pada hati dan ginjalnya. Menurut Lazarovici dan Haya (2002), setiap spesies dan strain yang berbeda memiliki sistem metabolisme dan detoksikasi yang berbeda. Setiap spesies mempunyai perbedaan kemampuan bioaktivasi dan toksikasi suatu zat. Semakin tinggi tingkat keragaman suatu spesies dapat menyebabkan perbedaan nilai LD50. Variasi strain hewan percobaan menunjukkan perbedaan yang nyata dalam pengujian LD50.

Degenerasi yang terjadi pada sel hati dan sel tubulus ginjal disebabkan karena adanya metabolit sekunder yang terdapat di dalam tanaman sipatah-patah seperti alkaloid, tanin, terpenoid, dan flavonoid. Kandungan tersebut merusak struktur normal sel sehingga menyebabkan degenerasi sampai nekrosis. Degenerasi selalu diawali dengan pembengkakan sel. Kumar *et al.* (2007) menyatakan bahwa pembengkakan sel merupakan awal terjadinya hampir semua gangguan sel. Selain itu, Sudiono *et al.* (2003) melaporkan bahwa pembengkakan sel terjadi akibat sel tidak mampu mempertahankan lingkungan homeostatis ionik dan cairannya yang menyebabkan terjadinya hidrasi sel.

Sel hati dan sel tubulus ginjal yang mengalami nekrosis menunjukkan perubahan pada inti sel yang menjadi kecil dan berwarna gelap (kariopiknotis), inti sel mengalami fragmentasi (karioreksis), dan inti selnya lisis (kariolisis) sehingga terlihat seperti ruang kosong. Keadaan

ini diduga karena kandungan metabolit sekunder dari tanaman sipatah-patah mengakibatkan terjadinya nekrosis. Jumlah sel yang mengalami degenerasi dan nekrosis pada hati dan ginjal meningkat seiring dengan peningkatan dosis ekstrak etanol batang sipatah-patah yang diberikan. Peningkatan dosis tersebut menyebabkan kandungan metabolit sekunder yang diberikan juga semakin banyak. Hal ini dapat mengindikasikan bahwa ekstrak etanol batang sipatah-patah (*C. quadrangula* Salisb.) pada dosis yang diujikan bersifat toksik.

Kesimpulan

Ekstrak etanol batang sipatah-patah (*Cissus quadrangula* Salisb.) dapat menyebabkan terjadinya degenerasi dan nekrosis pada sel hati dan sel tubulus ginjal mencit. Peningkatan dosis ekstrak etanol batang sipatah-patah (*C. quadrangula* Salisb.) yang diberikan seiring dengan meningkatnya jumlah sel hati dan sel tubulus ginjal mencit yang mengalami degenerasi dan nekrosis. Oleh karena itu, ekstrak etanol batang sipatah-patah (*C. quadrangula* Salisb.) pada dosis yang diuji bersifat toksik terhadap hati dan ginjal mencit perlakuan.

Daftar Pustaka

- Achmad, S. A. 1986. *Materi Pokok Kimia Organik Bahan Alam*. Universitas Terbuka. Departemen Pendidikan Kebudayaan, Jakarta.
- Ceriana, R., Djuwita, I., dan Wresdiati, T. 2014. Ekstrak Batang Sipatah-patah Meningkatkan Proliferasi dan Diferensiasi Sel Punca Mesenkimal Sumsum Tulang. *J. Veteriner*. 15 (4): 436-445.
- Chagas, G. M., Annibal, P., Campello., Ma., Lucia, W., and Kluppel. 1992. Mechanism of Citrinin Induced Dysfunction of Mitokondria I. effect on Respiration, Enzyme Activities and Membrane Potential of Renal Cortical Mitochondria. *Journal of Applied Toxicology*. 12 (2): 123-129.
- Collins, B. C., Clarke, A., Kitteringham, N. R., Gallagher, W. M., and Pennington, S. R.

- Expert Opin, Drug Metab. *J. Toxicol.* 3: 689-704.
- Deshpande, U. R., Joseph, L. J., and Samuel, A. M. 2003. Hepatobiliary Clearance of Labelled Mebrofenin in Normal and D-Galactosamine HCl- Induced Hepatitis Rats and the Protective Effect of Turmeric Extract. *Indian J. Physiol Pharmacol.* 47: 332-336.
- Djuwita, I., Irma, A. P., Adi, W., dan Mustafa, S. 2012. Proliferasi dan Diferensiasi Sel Tulang Tikus dalam Medium Kultur In Vitro yang Mengandung Ekstrak Batang *Cissus quadrangularis* Salisb. (Sipatah-patah), *J. Kedokteran Hewan Unsyiah.* 6 (2): 75-80.
- Gomez, K. A and Gomez, A. A. 1995. *Prosedur Statistik untuk Penelitian Pertanian.* Edisi kedua. UI Press, Jakarta.
- Harborne, J. B. 1987. *Metode Fitokimia Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan.* Terjemahan dari Phytochemical Methods, oleh Kosasih Padmawinata dan Iwang Soediro, ITB Press, Bandung.
- Haryo, S. W., Inna N., dan Iriani, S. 2015. Struktur Hati Mencit (*Mus musculus* L.) Setelah Pemberian Ekstrak Daun Kaliandra Merah (*Calliandra calothyrsus* Meissn.). *J. Simbiosis.* 3 (1): 258- 268.
- Hodgson, E. and Levi, P. E. 1997. *A Textbook of Modern Toxicology.* McGraw Hill International. North Carolina University, Raleigh. North Carolina.
- Jainu, M. and Devi C. S. 2003. Potent Antiulcerogenic activity of *Cissus quadrangularis* on Aspirin induced gastric ulcer by its antioxidative mechanism. *J. Clinical Biochemical Nutrition.* 34: 43-47.
- Khopkar, S. M. 1990. *Konsep Dasar Kimia Analitik.* Terjemahan dari Basic Concept of Analytical Chimestry, oleh A. Saptorahardjo, UI Press, Jakarta.
- Kloppenborg J. Versteegh. 2006. *Petunjuk Lengkap Mengenai Tanaman-tanaman di Indonesia dan Khasiatnya sebagai Obat-obatan Tradisional. Jilid I dan II.* CD. R.S. Bethesda dan Andi Offdet, Yogyakarta.
- Koeman, J. H. 1987. *Pengantar Umum Toksikologi.* Terjemahan dari Algemene Inleiding in de Toxicologie, oleh R. H. Yudono, UGM Press, Yogyakarta.
- Kumar, V., Cotran, R. Z. dan Robbins, S. L. 2007. *Buku Ajar Patologi Robbins 7th ed Vol 1.* Terjemahan dari Robbins Basic Pathology, oleh B. U. Pendit, EGC, Jakarta.
- Lazarovici, P. dan Haya. 2002. *Mechanisms of Action and Therapeutic Applications.* Taylor and Francis Group, Francis.
- Lu, F. C. 1995. *Toksikologi Dasar.* Terjemahan dari Basic Toxicology, oleh E. Nugroho, Universitas Indonesia Press, Jakarta.
- Mehta, M., Kaur, N., and Bhutani, K. K. 2001. Determination of marker constituents from *Cissus quadrangularis* Linn. and their quantitation by HPTLC and HPLC. *Phytochem Anal.* 12: 91-105.
- Mukherjee, P. K., Sahoo, A. K., Narayanan, N., Kumar, N. S., and Ponnusankar, S. 2009. Lead finding from medical plants with hepatoprotective potentials. *Expert Opinion on Drug Discovery.* 9: 545-576.
- Noni, Z., Almahdy, dan Husni, M. 2012. Uji Toksisitas Perkembangan Siprofloksasin dan Studi Histologi Terhadap Mencit Putih. *J. Sains dan Teknologi Farmasi.* 1 (17): 31-39.
- Price, L. A. and Wilson, L. M. 2006. *Patofisiologi.* Terjemahan dari Medical Pharmacology at a Glance, oleh J. Surapsari, Erlangga, Jakarta.
- Robinson, T. 1995. *Kandungan Senyawa Organik Tumbuhan Tinggi* edisi keenam. Terjemahan dari Kosasih Padmawinata, ITB Press, Bandung.
- Sabri, M., Nurhidayat, Sigit, K., Priosoeryanto, B. P., and Manalu, W. 2011. Kualitas Tulang Tikus Betina Normal yang Diberi Ekstrak Sipatah-patah pada Masa Pertumbuhan. *J. Veteriner.* 12 (2): 113-119.
- Sabri, M., Nurhidayat, Sigit, K., Priosoeryanto, B. P., and Manalu, W. 2009. Analysis of phytochemical and mineral content of Sipatah-patah Plant (*Cissus quadrangularis*) from Aceh as

- osteoporosis premedication. *J. Rona Lingkungan*. 2: 109-117.
- Sanyal, A., Ahmad, A., and Sastry, M. 2005. Calsite growth in *Cissus quadrangularis* plant extract, a traditional Indian bone-healing aid. *Curr Sci*. 89: 1742-5.
- Shirwaikar, A. N., S. Khan, and S. Malini. 2003. Antiosteoporotic effect of ethanol extract of *Cissus quadrangularis* Linn. on ovariectomized rat. *J. Ethnopharmacol.* 89: 245-250.
- Sivarajan, V. V. and Balachandran, I. 1994. *Ayurvedic Drugs and Their Plant Sources*. Oxford and India Book House Publishing Co. Pvt. Ltd. p. 496, New Delhi.
- Spector, W. G. dan Spector, T. D. 1993. *Pengantar Patologi Umum*. Terjemahan dari *An Introduction to General Pathology*, oleh Soetjipto, Harsoyo, A. Hana, P. Astuti, UGM Press, Yogyakarta.
- Sudiono, J. B., Kurniadi, Hendrawan, A. dan Djimanthoro, B. 2003. *Ilmu Patologi*. EGC, Jakarta.
- Suradikusuma, E. 1989. *Kimia Tumbuhan*. Institut Pertanian Bogor Press, Bogor.
- Suresh, A., Senthil, V. S., Suresh, V., Senthil, K.N., and Phani, K.A. 2010. *Evaluation of Diuretic Activity of Samaneasaman (Jacq) Merr bark in Albino Rats*. *Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences*, India, Vol. 1:61-67.
- Swamy, V., Thippeswamy, Manjula, D. V., and Cumar. 2006. Some Neuropharmacological effects of the methanolic root extract of *Cissus quadrangularis* in mice. *Afr J. Biomed Res*. 9: 69-75.
- Tiangburanatham, W. 1996. *Dictionary of Thai Medicinal Plants*. Prachumtong Printing. pp. 572-3, Bangkok.
- Verpoorte, R. and Alfermann, A. W. 2000. *Metabolic engineering of plant secondary metabolism*. Springer. ISBN 978-0-7923-6360-6. Page.1-3.
- Weber, L., Boll, M., and Stampfl, A. 2003. Hepatotoxicity and Mechanism of Action of Haloalkanes: Carbon Tetrachloride as a Toxicological Model. *Critical Reviews in Toxicology*, 33: 105-136.
- Yusuf, H. 2011. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Klausena (*Clausena anisata* Hook.f.). *J. Kedokteran Syiah Kuala*. 11 (1): 1-6.