

**Uji Toksisitas Akut konsentrasi EkSTRAK AIR Daun Sernai  
(*Wedelia biflora*) yang diberikan Per Oral  
pada Mencit (*Mus musculus*)**

*Acute Toxicity Test of Sernai Leaves (*Wedelia biflora*) Water Extract Concentrations which Orally Administered in Mice (*Mus musculus*)*

**Rizki Efriyendi<sup>1</sup>, Rimidar<sup>2</sup>, T. Armansyah TR<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter Hewan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala

<sup>2</sup>Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala

[rizkiefriyendi@gmail.com](mailto:rizkiefriyendi@gmail.com)

**ABSTRAK**

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek toksisitas akut berbagai konsentrasi ekstrak air daun sernai yang diberikan secara peroral dengan satu kali pemberian pada mencit (*Mus musculus*). Penelitian ini menggunakan rancangan acak lengkap (RAL) dengan 5 perlakuan dan 3 ulangan. Kelompok kontrol negatif (P0) diberi akuades, kelompok P1, P2, P3, dan P4 berturut turut diberi ekstrak air daun sernai dengan konsentrasi 20%, 30%, 40%, dan 60%. Efek toksik pemberian konsentrasi ekstrak air daun sernai secara klinis ditentukan berdasarkan kriteria Loomis. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak air daun sernai dengan konsentrasi 20%, 30%, 40%, dan 60% tidak menunjukkan adanya ketoksikan dan kematian pada mencit. Disimpulkan potensi ketoksikan akut sediaan uji ekstrak air daun sernai termasuk dalam kategori praktis tidak toksik.

**Kata kunci** : uji toksisitas akut, daun sernai, mencit

**ABSTRACT**

*This study was aimed to determine acute toxicity effect of various concentrations of sernai leaves water extract which administered once orally in mice (*Mus musculus*). Completely Randomized Design (CDR) was used in this study with 5 treatment groups and 3 repetitions. As a negative control (T0), were only given aquadest, while the treatment groups of I (T1), II (T2), III (T3), and IV (T4) were given sernai leaves water extract with concentrations of 20%, 30%, 40% and 60% respectively. Identification toxic effects of sernai leaves water extract were determined based on Loomis criteria. The results showed that sernai leaves water extract with 20%, 30%, 40%, and 60% concentrations did not show any toxicity and death in mice. It was concluded that acute toxicity potential of sernai leaves water extract including practically non-toxic class.*

**Keywords:** acute toxicity test, sernai leaves, mice

**PENDAHULUAN**

Indonesia memiliki keanekaragaman hayati yang sangat tinggi. Lebih dari 30.000 jenis tumbuhan dapat tumbuh di Indonesia dan sedikitnya ada sekitar 400 jenis tumbuhan yang diantaranya terdaftar sebagai tumbuhan yang digunakan untuk bahan obat tradisional (Karossi, 2000). Obat tradisional yang berasal dari tumbuhan telah berada di tengah-tengah manusia sejak ratusan tahun yang lalu. Pemakaian obat tradisional lebih banyak dipilih sebagai pengobatan alternatif karena dapat diperoleh tanpa resep dokter, sangat efisien sehingga dapat disiapkan sendiri oleh pengguna, bahan bakunya mudah diperoleh, serta tumbuhan obat tersebut dapat dibudidayakan didaerah pemukiman (Jenova, 2009).

Pemanfaatan tumbuhan sebagai salah satu pengobatan tradisional membutuhkan serangkaian pengujian, baik untuk menguji khasiatnya maupun untuk melihat keamanan dari obat tradisional tersebut. Menguji keamanan dari obat tradisional dapat dilakukan dengan uji toksisitas umum maupun khusus. Salah satu uji toksisitas umum adalah uji toksisitas akut yang ditujukan untuk mengetahui keamanan suatu obat dengan satu kali pemberian pada dosis tertentu yang pengamatannya dilakukan selama 14 hari (Ngatidjan, 2006). Menurut Fanani (2009), uji toksisitas sangat penting dilakukan dalam pengujian keamanan suatu obat, baik untuk obat modern maupun obat tradisional.

Salah satu obat tradisional yang digunakan masyarakat adalah tumbuhan sernai. Tumbuhan ini tersebar hampir di seluruh pelosok di Indonesia. Masyarakat menggunakan tumbuhan ini, baik batang ataupun daunnya sebagai obat tradisional untuk mengatasi gatal-

gatal. Selain itu, masyarakat juga menggunakannya untuk menurunkan demam dan diuretik. Khasiat lain yang dimanfaatkan masyarakat adalah untuk mengobati luka dan bisul. Seduhan akar dan batang tumbuhan ini dapat digunakan untuk menyembuhkan penyakit keputihan dan gonorrhoea (Heyne, 1987).

Khasiat dari tumbuhan sernai telah banyak menarik minat peneliti untuk menganalisis secara ilmiah dan terbukti pada daunnya dapat berkhasiat sebagai obat anti-alergi (Rinidar dkk., 2005). Akar dan batangnya dapat dimanfaatkan sebagai antibakteri secara *in vitro* (Hasballah dkk., 2006). Isa dkk. (2007) dan Isa dkk. (2008) menambahkan bahwa daun sernai juga berkhasiat sebagai antiplasmodium secara *in vitro* dan *in vivo*. Demikian juga dengan ekstrak metanol daun sernai berkhasiat sebagai antipiretik secara *in vivo* (Rinidar dkk., 2014). Fitri (2016) dan Rahmatia (2016) melaporkan bahwa pada batang sernai mempunyai potensi sebagai analgesik dan antipiretik secara *in vivo*. Pembuktian secara ilmiah ini dilengkapi dengan adanya hasil penelitian mengenai senyawa yang terkandung di dalam tumbuhan sernai. Menurut Hasballah dkk. (2006), pada akar dan batang dari tumbuhan sernai memiliki kandungan senyawa terpenoid.

Penelitian mengenai uji toksisitas akut tumbuhan sernai khususnya pada daunnya belum pernah dilakukan terutama untuk berbagai konsentrasi ekstrak air dalam satu kali pemberian (dosis tunggal). Hal ini penting dilakukan mengingat uji toksisitas akut dilakukan untuk melihat apakah suatu senyawa dapat menyebabkan kematian seketika. Selain itu, hal lain yang menjadi pertimbangan dalam penelitian ini adalah masyarakat sering menggunakan daun sernai dengan cara merebus ataupun menggunakannya secara segar. Oleh karena itu, bentuk sediaan sampel dalam penelitian ini digunakan ekstrak air. Penelitian ini akan menjadi dasar untuk melihat daya ketoksikan suatu senyawa dalam satu kali pemberian dan dapat dijadikan rujukan untuk penelitian subakut dengan dosis berulang.

Berdasarkan uraian di atas, maka peneliti tertarik untuk melakukan uji toksisitas akut berbagai konsentrasi ekstrak air dari daun sernai yang diberikan per oral pada mencit (*Mus musculus*). Pengujian toksisitas ini dilakukan untuk mengamati kemungkinan terjadi gejala toksik yang dilihat secara klinis mulai dari perubahan aktivitas lokomotor, fonasi, sensitivitas rasa sakit, sensitivitas terhadap bunyi, sensitivitas terhadap sentuhan, interaksi, kondisi ekor, perilaku agresif, ataksia, konvulsi, dan kematian pada hewan coba.

## MATERIAL DAN METODE

### Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Januari-Februari 2016.

### Alat dan Bahan Penelitian

Alat yang digunakan adalah panci infusa, *stopwatch*, gelas kimia, sonde lambung, erlenmeyer, gelas ukur, kain flannel, corong, batang pengaduk, *blender*, timbangan, dan kandang mencit. Bahan yang digunakan adalah daun sernai berasal dari daerah Darussalam, akuades, pakan mencit *All Feed-4*, 15 ekor mencit (*Mus musculus*) berumur 2-3 bulan dengan berat badan 25-30 gram, dan air minum.

### Metode Penelitian

#### Rancangan penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental yang menggunakan rancangan acak lengkap (RAL) pola searah dengan 5 perlakuan dan 3 ulangan. Kelompok kontrol negatif

(P0) diberi akuades, sedangkan kelompok perlakuan I (P1), II (P2), III (P3), dan IV (P4) diberi ekstrak air daun sernai masing masing konsentrasi 20%, 30%, 40%, dan 60%.

### **Parameter penelitian**

Parameter penelitian ini meliputi perubahan yaitu gejala-gejala toksik akut secara klinis pada mencit berupa perubahan aktivitas lokomotor, fonasi, sensitivitas rasa sakit, sensitivitas terhadap bunyi, sensitivitas sentuhan, interaksi, kondisi ekor, perilaku agresif, ataksia, dan konvulsi, serta jumlah kematian pada mencit secara akut.

### **Prosedur Penelitian**

#### **Preparasi mencit (*Mus musculus*) sebagai hewan coba**

Hewan coba (mencit) yang berumur 2-3 bulan dengan berat badan 25-30 gram diaklimatisasi selama satu minggu sebelum penelitian dilakukan dengan cara dipelihara di dalam kandang yang berukuran 50 x 30 x 50 cm dengan tiap kandang berisi 3 ekor mencit jantan. Kandang ditempatkan didalam ruangan yang terjaga kebersihannya, dengan siklus cahaya 12 jam terang dan 12 jam gelap. Selama proses aklimatisasi, mencit diberi pakan *All Feed-4*, dan minum yang diberikan secara *ad libitum*. Sebelum pengujian diberikan semua mencit dipuaskan selama 12 jam tetapi air minum tetap diberikan. Proses aklimatisasi dilakukan di ruang pemeliharaan hewan coba di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala Banda Aceh dan pada saat dilakukan pengujian dilakukan di dalam Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala Banda Aceh.

#### **Preparasi ekstrak air daun sernai dengan berbagai konsentrasi**

Pembuatan ekstrak air daun sernai dibuat dengan menggunakan metode dekok sesuai dengan petunjuk Farmakope (Depkes, 2009). Proses pembuatan ekstrak air dengan metode dekok dilakukan dengan cara mengekstraksi sediaan herbal dengan air pada suhu 90°C selama 30 menit. Proses dimulai dari pengeringan daun sernai kemudian dihaluskan menjadi serbuk. Selanjutnya serbuk kering daun sernai dibuat ke dalam berbagai konsentrasi yaitu 20%, 30%, 40%, dan 60%. Untuk ekstrak air daun sernai dengan konsentrasi 20% dibuat dengan cara ditimbang sebanyak 20 gram serbuk daun sernai dan ditambahkan 100 ml akuades, dimasukkan ke dalam panci infusa dan dipanaskan, 30 gram serbuk daun sernai ditambah 100 ml untuk membuat ekstrak air 30%, 40 gram serbuk daun sernai ditambah 100 ml untuk membuat ekstrak air 40%, dan 60 gram serbuk daun sernai ditambah 100 ml untuk membuat ekstrak air 60%. Setelah itu, dilakukan pemanasan selama 30 menit terhitung mulai suhu 90°C sambil sekali-kali diaduk. Kemudian disaring selagi panas dengan menggunakan kain flanel. Proses pembuatan ekstrak air daun sernai dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala Banda Aceh.

#### **Prosedur uji toksisitas akut**

Pemberian berbagai konsentrasi ekstrak air daun sernai hanya diberikan satu kali, yaitu pada hari ke-8 setelah aklimatisasi. Sediaan berbagai konsentrasi ekstrak air daun sernai diberikan sebanyak 0,5 ml secara per-oral pada pagi hari dengan menggunakan sonde lambung. Pada kelompok perlakuan sebagai kontrol negatif hanya diberikan akuades. Kemudian dilakukan pengamatan secara intensif pada setiap jamnya untuk mengamati gejala-gejala toksisitas akut berupa perubahan perilaku mencit dan kematian selama 2 hari berturut-turut. Metode ini merupakan modifikasi dari penelitian Jenova (2009).

### **Pemeriksaan toksisitas akut**

Identifikasi adanya efek toksik yang timbul secara klinis, diamati berdasarkan kriteria Loomis. Pengamatan tersebut meliputi perubahan aktivitas lokomotor, fonasi, sensitivitas rasa sakit, sensitivitas terhadap bunyi, sensitivitas terhadap sentuhan, interaksi, kondisi ekor, perilaku agresif, ataksia, konvulsi dan kematian (Jenova, 2009).

### **Analisis Data**

Data yang diperoleh dari pengamatan gejala-gejala toksisitas akut secara klinis berdasarkan kriteria Loomis, dianalisis secara deskriptif.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Pengamatan gejala-gejala toksisitas akut secara klinis adalah perubahan terhadap perilaku mencit sebelum diberi perlakuan, kemudian pengamatan mulai dari satu jam dilanjutkan sampai dengan 24 jam setelah pemberian ekstrak air daun sernai dengan konsentrasi 0% (P0), 20% (P1), 30% (P2), 40% (P3), dan 60% (P4). Saat pengamatan secara intensif mulai dari satu jam hingga selama dua hari berturut-turut didapatkan pada semua konsentrasi di atas tidak ditemukan adanya perubahan aktivitas lokomotor, fonasi, sensitivitas rasa sakit, sensitivitas terhadap bunyi, sensitivitas sentuhan, interaksi, kondisi ekor, perilaku agresif, ataksia, dan konvulsi dibandingkan dengan kontrol (P0). Pada rentang waktu ini juga tidak ditemukan adanya kematian pada mencit. Menurut Mawaddah dkk. (2013), gejala toksisitas yang juga perlu diamati adalah adanya depresi dan pernafasan dangkal, koma, dan mati. Hal tersebut juga tidak terjadi pada semua kelompok perlakuan.

Pengamatan aktivitas lokomotor dapat dilihat dari adanya perubahan aktivitas pada mencit. Perubahan aktivitas yang muncul dapat berupa peningkatan aktivitas mencit ataupun penurunan aktivitas mencit dari aktivitas normalnya (Yuniritha, 2013). Pengamatan fonasi diamati dari suara yang ditimbulkan oleh hewan coba. Fonasi tersebut dapat berupa fonasi naik, turun, maupun normal. Pengamatan sensitivitas rasa sakit, sensitivitas terhadap bunyi, dan sensitivitas sentuhan dilihat dari pemberian perlakuan berupa sentuhan dan pemberian rasa sakit dengan menggunakan pinset. Pengamatan kondisi ekor dapat dilihat jika pada ekor mengalami perubahan abnormal berupa ekor kaku maupun ekor lemas dari kondisi normalnya (Loomis, 1978).

Berdasarkan hasil pengamatan ini terlihat bahwa pada konsentrasi 20%, 30%, 40% dan 60% atau setara dengan 100 mg, 150 mg, 200 mg dan 300 mg daun sernai yang diberikan pada mencit dengan dosis tunggal tidak memperlihatkan gejala-gejala toksik maupun kematian. Tidak adanya kematian pada hewan coba menyebabkan nilai LD<sub>50</sub> tidak perlu ditentukan (Naini, 2004). Hal ini sesuai dengan kriteria uji toksisitas akut yang dilakukan untuk menilai LD<sub>50</sub> bahwa berdasarkan kesepakatan yang diambil para ahli, jika dosis maksimal tidak menimbulkan kematian hewan coba, maka LD<sub>50</sub> dinyatakan dengan LD<sub>50</sub> semu atau bukan LD<sub>50</sub> yang sesungguhnya (Loomis, 1978). Oleh karena itu, hasil penelitian terhadap ekstrak air daun sernai ini pada konsentrasi 20%, 30%, 40% dan 60% mempunyai makna toksikologi bahwa potensi ketoksikan akut sediaan uji ekstrak air daun sernai termasuk dalam kategori praktis tidak toksik.

Menurut Jenova (2009), uji toksisitas akut tidak hanya mengukur LD<sub>50</sub>, tetapi juga memberikan informasi tentang waktu kematian, penyebab kematian, gejala-gejala sebelum kematian, organ sasaran yang terkena, spesifitas efek toksiknya, kemampuan pemulihan dari efek non letal serta petunjuk tentang dosis yang sebaiknya digunakan dalam pengujian yang lebih lama. Lebih lanjut Jenova (2009) menyatakan bahwa dari hasil penelitian uji toksisitas akut ini merupakan langkah awal dan merupakan uji kemananan pendahuluan. Oleh karena itu suatu langkah yang penting untuk menilai toksisitas terhadap ekstrak air daun sernai. Melalui

uji ini akan didapatkan hasil untuk dipergunakan sebagai acuan dalam penentuan dosis untuk uji toksisitas subakut.

### KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa ekstrak air daun sernai pada konsentrasi 20%, 30%, 40%, dan 60% yang diberikan peroral dalam satu kali pemberian tidak menimbulkan efek toksik secara klinis sehingga potensi ketoksikan akut sediaan uji ekstrak air daun sernai termasuk dalam kategori praktis tidak toksik.

### DAFTAR PUSTAKA

- Alfaida, S.M. Suleman, dan M. Nurdin. 2013. Jenis-jenis tumbuhan pantai di desa Pelawa Baru Kecamatan Parigi Tengah Kabupaten Parigi Moutong dan pemanfaatannya sebagai buku saku. *Jurnal E-Jipbiol*.1(1): 19-32.
- Ali, A.H.A., Rinidar, T. Armansyah, Rosmaidar, A. Harris, dan Dasrul. 2016. Potensi ekstrak air daun sernai (*Wedelia biflora*) sebagai antinyeri pada mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Medika Veterinaria*. 10(2): 137-140.
- Amaliyah, F.R. 2015. Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Air Daun Katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) terhadap Berat Jantung dan Histologi Jantung Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Betina. *Skripsi*. Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang.
- Ariesari, R.A. 2016. Potensi Ekstrak Metanol Daun Sernai (*Wedelia biflora*) sebagai Antipiretik pada Mencit (*Mus musculus*). *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh.
- Azhyumardi. 2015. Uji Analgesik Fraksi Etil Asetat Daun Sernai (*Wedelia biflora*) pada Mencit (*Mus musculus*). *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh.
- Crongquist, A. 1981. *An Integrated System of Clasification of Flowering Plants*. Columbia University, New York.
- Departemen Kesehatan. 2009. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Eliawardani. 2015. Uji aktivitas ekstrak daun sernai (*Wedelia biflora*) sebagai antitripanosoma pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Medika Veterinaria*. 9(1): 30-32.
- Fanani, R. 2009. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Dewandaru (*Eugenia uniflora* L.) Per Oral pada Tikus Galur Sprague Dawley. *Laporan Akhir Penelitian Karya Tulis Ilmiah*. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Fitri, R.J. 2016. Potensi Ekstrak Metanol Batang Sernai (*Wedelia biflora*) sebagai Antipiretik pada Mencit (*Mus musculus*). *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh.
- Ginting, B. 2012. Antifungal activity of essential oils some plants in Aceh Province against *Candida albican*. *Jurnal Natural*. 12(2): 18-22.
- Hasballah, K., Murniana, dan A. Azhar. 2006. Aktivitas antibakteri dan antifungi dari tumbuhan *Wedelia biflora*. *Jurnal Kedokteran Yarsi*. 14(1): 38-45.
- Heyne, K. 1987. *Tumbuhan Berguna Indonesia*. Jilid III. Balai Penelitian dan Pengembangan Kehutanan Departemen Kehutanan, Jakarta.
- Ibrahim, M., A. Anwar, dan N.I. Yusuf. 2012. Uji Lethal Dose 50% (LD<sub>50</sub>) Polih herbal (*Curcuma xanthorrhiza*, *Kleinhovia hospita*, *Nigella sativa*, *Arcangeisia flava* dan *Ophiocephalus striatus*) pada Heparmin<sup>®</sup> terhadap Mencit (*Mus musculus*). *Research & Development*. PT Royal Medicalink Pharmalab, Makassar.

- Isa, M., Rinidar, dan T. Armansyah. 2007. Aktivitas Antiplasmodium Ekstrak Methanol Daun Sernai (*Wedelia biflora*) terhadap *Plasmodium falciparum* secara *in vitro*. *Laporan Penelitian*. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh.
- Isa, M., Rinidar, dan T. Armansyah. 2008. Isolasi dan Identifikasi Senyawa Aktif Dari Daun Sernai (*Wedelia biflora*) sebagai Antiplasmodium Secara *in vivo*. *Laporan Penelitian*. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh.
- Isa, M. 2014. Identifikasi kandungan senyawa kimia pada *Wedelia biflora* dan uji bioaktivitasnya sebagai anti *Plasmodium berghei*. *Jurnal Medika Veterinaria*. 8(1): 51-55.
- Jenova, R. 2009. Uji Toksisitas Akut yang Diukur dengan Penentuan LD<sub>50</sub> Ekstrak Herba Putri Malu (*Mimosa pudica L.*) terhadap Mencit BALB/C. *Laporan Akhir Penelitian Karya Tulis Ilmiah*. Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang.
- Karira P.G., G.M. Rukunga, A.W. Wannonyonvi, F.M. Muregi, J.W. Gathirwa, dan S.A. Omar. 2004. Anti-plasmodial activity and toxicity of extract of plants used in traditional malaria therapy in Mern and Kifili Districts of Kenya. *Journal Ethnopharmacol*. 34(1):160-168.
- Karossi, A.T. 2000. Development of Bioactive Compounds Potential for Pharmaceuticals Appropriate for Indonesian Research Institut. *Prosiding Seminar Nasional Tumbuhan Obat Indonesia XVII*. Puslitbang Kimia Terapan Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia, Jakarta.
- Khotimah, S.N. dan A. Muhtadi. 2017. Review Artikel: Beberapa tumbuhan yang mengandung senyawa aktif antiinflamasi. *Farmaka*. 4(4): 1-17.
- Loomis, T.A. 1978. *Essential of Toxicology*. 3<sup>rd</sup> edition. Lea & Febiger, Philadelphia.
- Lu, F.C. 1995. *Toksikologi Dasar Asas, Organ Sasaran, dan Penilaian Risiko*. Edisi II. UI Press, Jakarta.
- Manggung, R.E.R. 2008. Pengujian Toksisitas Akut Lethal Dose 50 (LD<sub>50</sub>) Ekstrak Etanol Buah Belimbing Wuluh (*Averrhoa Bilimbi L.*) pada Mencit (*Mus Musculus Albinus*). *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor, Jawa Barat.
- Mansuroh, F. 2013. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Kulit Akar Ginseng Kuning (*Rennelia elliptica* Korth.) terhadap Mencit (*Mus musculus*). *Laporan Akhir Penelitian Karya Tulis Ilmiah*. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Program Studi Farmasi, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah, Jakarta.
- Mawaddah, R.D., F. Meutia, Sofia, dan H. Yusuf. 2013. The acute toxicity of methanolic extract of *Eurycoma longifolia* Jack roots and histopathologic changes of rat vital organs. *International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences*. 3(3):13-17.
- Miles, D.H. 1990. Cotton boll weevil antifeedant activity and antifungal activity (*Rhizoctonia* and *Pythiummultimum*) of extracts of steam of *Wedelia biflora*. *Agricultural and Food Chemistry Journal*. 39(1):1691-1694.
- Mubdi, R. 2015. Potensi Ekstrak Metanol Daun Sernai (*Wedelia biflora*) sebagai Analgesik pada Mencit (*Mus musculus*) Dibandingkan Ibuprofen. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh.
- Naini, A. 2004. Uji toksisitas akut ekstrak daun *Psidium guava* Linn. (daun jambu biji) terhadap mencit (*Mus musculus*). *Indonesian Journal of Dentistry*. 11(2):63-65.
- Ngatidjan. 2006. *Toksikologi: Racun, Keracunan, dan Terapi Keracunan*. Bagian Farmakologi & Toksikologi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Niezen, J.H., T.S. Waghorn, W.A.G. Charleston, dan G.C.Waghorn. 1995. Growth and gastrointestinal nematode parasitism in lambs grazing either lucerne (*Medicago sativa*) or sulla (*Hedysarum coronarium*) which contains condensed tannins. *Journal of Agricultural Science*. 125 (2): 281-289.

- Ningsih, F. 2010. Kandungan Flavonoid Kulit Kayu Mahoni (*Swietenia macrophylla* King.) dan Toksisitas Akutnya terhadap Mencit. *Skripsi*. Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Rahmatia, A.R. 2016. Potensi Ekstrak Metanol Batang Sernai (*Wedelia biflora*) sebagai Analgesik pada Mencit (*Mus musculus*). *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh.
- Rinidar, M. Isa, dan Sugito. 2005. Pengaruh Pemberian Infusa Daun Sernai terhadap Peradangan Reaksi Alergi. *Laporan Penelitian*. Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh.
- Rinidar, T. Armansyah, dan T.A. Putri. 2014. Potensi ekstrak air daun sernai (*Wedelia biflora*) sebagai antipiretik pada mencit (*Mus musculus*) dibandingkan para amino fenol dan asam salisilat. *Jurnal Medika Veterineria*. 8(2): 147-151.
- Saleem, M. 2009. Lupeol, a novel anti-inflammatory and anti-cancer dietary triterpene. *Journal Cancer Letters*. 285:109-115.
- Soemirat, J. 2005. *Toksikologi Lingkungan*. Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- Sunarno, B. 1992. *Flora Taman Nasional Gede Pangrango Herbarium Bogoriense*. Puslitbang Biologi LIPI, Bogor.
- Tjitrosoepomo, G. 2007. *Taksonomi Tumbuhan (Spermatophyta)*. Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- Wahyono, W. Subagus, H. Lukman, Nurlaila, dan A. Dhoni. 2006. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanolik Terstandard Buah Kemukus (*Piper cubeba* Lf). *Laporan Penelitian*. Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Weil, C.S. 1952. Tables for convenient calculation of median-effective dose (LD<sub>50</sub> or ED<sub>50</sub>) and instructions in their use. *Biometrics*. 8(1): 249-263.
- Wirasuta, I.M.A.G. dan K. Suadarmana. 2007. Analisis toksikologi klinik: tantangan baru bagi farmasi Indonesia. *Acta Pharmaceutica Indonesia*. 32(2): 59-62.
- Yoganandam, G.P., R. Growri, D. Biswas. 2009. Evaluation of *Wedelia biflora* (Linn) D.C. for anthelmintic and antimicrobial activity. *Journal of Pharmacy Research*. 2(3): 375-377.
- Yuniritha, E. 2013. Uji Toksisitas Akut Sirup Zink Ekstrak Ikan Bilih (*Mystacoleuseus padangensis*) terhadap Mencit Galur Swiss. *Prosiding Seminar Ilmiah Nasional Kesehatan*. Politeknik Kesehatan Kemenkes Padang, Padang.