

UJI TOKSISITAS AKUT EKSTRAK DAUN THE HIJAU (*Camellia sinensis*) TERHADAP HISTOPATOLOGI GINJAL TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)

2

Ananta Dwita Pramesthi^{1*}

^{1*}Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

Email : ananta.dwita@gmail.com

ABSTRACT

The aim of this study was to determine the acute toxicity of green tea leaf extract (Camellia sinensis) to the kidney histopathology of Rattusnorvegicus white rats. This study used a completely randomized design (CRD) consisting of normal controls P0, P1 (50 mg/kg BW), P2 (500 mg/kg BW), P3 (5000 mg/kg BW) tea leaf extract (Camellia sinensis) . Parameters observed were necrosis, inflammation, degeneration, hemorrhage, and congestion. The histopathological results analyzed using Kruskal-wallis showed that tea leaf extract (Camellia sinensis) up to a dose of 500 mg/kg BW showed no acute toxicity effect, whereas at a high dose of 5000 mg/kg BW it gave an acute toxicity effect with a not too significant difference (P >0.05).

Keywords: green tea leaves (*Camellia sinensis*), acute toxicity, kidney, *Rattus norvegicus*

PENDAHULUAN

Usaha dalam menjaga serta meningkatkan kondisi kesehatan adalah dengan menggunakan obat tradisional. Obat tradisional dapat didefinisikan sebagai bahan atau ramuan yang dimanfaatkan secara turun-temurun untuk pengobatan, seperti mineral, tumbuhan, hewan, sediaan sarian (galenik), dan campuran dari bahan-bahan ini yang dapat digunakan secara tradisional (Simangunsong, 2019).

Tumbuhan herbal yang dimanfaatkan sebagai obat tradisional bagi masyarakat adalah salah satunya teh hijau (*Camellia sinensis*). Secara teratur mengonsumsi teh hijau dapat melindungi tubuh dari penyakit degeneratif. Hal ini disebabkan oleh banyaknya polifenol dalam teh hijau (Anindita, 2019).

Ginjal berfungsi sebagai pengukur seberapa berbahaya obat atau zat aktif bagi tubuh. Mengontrol keseimbangan asam-basa, mengendalikan osmolaritas tubuh, mensekresikan zat terlarut, dan membuang produk metabolisme adalah contoh cara kerja ginjal (Maliza dkk., 2021).

Uji toksisitas penting dilakukan dalam aktivitas farmakologi untuk mengamati suatu senyawa setelah dilakukan perlakuan atau dengan dosis tertentu dalam waktu singkat. Uji toksisitas juga digunakan sebagai uji pra-skrining senyawa bioaktif antikanker untuk mengetahui bagaimana dosis tunggal campuran zat kimia mempengaruhi hewan coba. Prinsip uji toksisitas adalah komponen bioaktif akan selalu berbahaya jika diberikan dalam dosis tinggi meskipun pemberian obat itu sendiri dalam dosis rendah (Jelita, 2020).

Uji toksisitas akut bertujuan untuk mengidentifikasi kerusakan organ, salah satunya melalui histopatologi, yang merupakan teknik yang sangat penting untuk diagnosis atau pemahaman mekanisme kerusakan organ melalui pengamatan jaringan yang diduga mengalami gangguan fungsi (Jumain dkk., 2017).

Selama bertahun-tahun, tanaman teh hijau (*Camellia sinensis*) telah digunakan sebagai obat tradisional. Namun, tidak banyak orang di masyarakat yang memahami manfaat dan kelemahan tanaman ini. Dalam beberapa penelitian sebelumnya, beberapa aspek teh hijau telah dipelajari, tetapi tidak ada yang menguji toksisitas akut ekstrak teh hijau (*Camellia sinensis*) terhadap ginjal tikus (*Rattus norvegicus*). Oleh karena itu, para peneliti ingin mempelajari toksisitas akut ekstrak teh hijau (*Camellia sinensis*) terhadap histologi ginjal tikus (*Rattus norvegicus*).

MATERI DAN METODE

Penelitian ini dilaksanakan selama 14 hari dan menggunakan 24 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan berusia antara 8-12 minggu. Jenis penelitian adalah penelitian eksperimental dengan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL). Pengambilan sampel organ ginjal tikus putih setelah diberikan perlakuan pemberian ekstrak daun teh hijau selama 14 hari. Setelah sampel organ diambil melalui nekropsi kemudian dimasukkan kedalam botol spesimen yang berisi NBF 10%. Selanjutnya dibawa ke Laboratorium PADIA Surabaya dan Laboratorium Sitohistoteknologi dan Hewan Coba Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sidoarjo untuk dilakukan pembuatan preparat dan skoring histopatologi organ ginjal. Adapun perlakuan yang digunakan adalah sebagai berikut:

P0 = tanpa perlakuan (hanya pemberian pakan dan minum)

P1 = diberi ekstrak daun teh hijau (*Camellia sinensis*) 10 mg/kg BB/tikus; 3

P2 = diberi ekstrak daun teh hijau (*Camellia sinensis*) 100mg/kg BB/tikus;

P3 = diberi ekstrak daun teh hijau (*Camellia sinensis*) 1000mg/kg BB/tikus.

Parameter yang dilihat adalah perubahan histopatologi organ ginjal tikus berupa inflamasi, nekrosis, degenerasi, kongesti, dan hemoragi. Data yang diperoleh dianalisis secara deskriptif. Data pengamatan histopatologi uji toksisitas akut dianalisa menggunakan Kruskal-Wallis untuk perbandingan antar perlakuan dari setiap sampel. Dilanjut dengan uji Mann-Whitney untuk mengetahui perbedaan antar perlakuan saat ditemukan hasil yang berbeda nyata.

HASIL

Tabel 1. Hasil skor histopatologi ginjal pasca perlakuan dengan ekstrak daun teh.

Kelompok	Parameter (rerata skor ± standar deviasi)				
	Inflamasi	Nekrosis	Degenerasi	Kongesti	Hemoragi
P0	0,00±0,00*	0,00±0,00*	0,00±0,00*	0,00±0,00*	0,00±0,00*
P1	0,00±0,00*	0,00±0,00*	0,00±0,00*	0,00±0,00*	0,00±0,00*
P2	0,00±0,00*	0,00±0,00*	0,00±0,00*	0,00±0,00*	0,00±0,00*
P3	1,33±1,21 ^b	0,67±0,81 ^b	0,00±0,00*	0,83±0,75 ^b	0,00±0,00*

Penelitian ini memberikan hasil preparat ginjal tikus yang telah diamati menunjukkan bahwa ekstrak daun teh hijau mampu mengubah histopatologi ginjal tikus putih *Rattus norvegicus* ($p \leq 0,05$). Terdapat pengaruh pemberian ekstrak daun teh hijau ditunjukkan pada hasil parameter seperti

inflamasi (radang), nekrosis, dan kongesti. Sedangkan, ekstrak daun teh tidak berpengaruh terhadap parameter degenerasi dan hemoragi ($p \leq 0,05$). Dari hasil uji statistik lanjutan memperlihatkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang nyata ($p \leq 0,05$) antara kelompok kontrol (P0), dosis rendah (P1), dan dosis sedang (P2) terhadap semua parameter histopatologi ginjal (Tabel 4.1). Hal tersebut menjelaskan bahwa ekstrakdaun teh dengan dosis yang rendah 50 mg/kg BB (P1) hingga sedang 500 mg/kg BB (P2) tidak menimbulkan efek toksisitas pada ginjal. Hasil dari histopatologi yang menggambarkan toksisitas terjadi pada kelompok yang diberi ekstrak daun teh dengan dosis tinggi 5000 mg/kg BB (P3), ditinjau dari parameter inflamasi (radang), nekrosis, dan kongesti ($p \leq 0,05$), sedangkan tidak untuk parameter degenerasi dan hemoragi ($p \leq 0,05$) (Tabel 1).

Gambaran Histopatologi Ginjal

Perubahan yang terjadi setelah melihat hasil skoring pada organ ginjal tikus putih *Rattus norvegicus* menunjukkan bahwa dengan kelompok perlakuan sebanyak 6 ekor tikus jika diberi ekstrak daun teh hijau dengan dosis tinggi 5000 mg/kg BB memberikan tanda-tanda terpenuhinya parameter seperti inflamasi (radang), nekrosis, dan kongesti yang tampak nyata ($p \leq 0,05$), sedangkan degenerasi dan hemoragi tidak mengalami perubahan yang tampak nyata terhadap toksisitas dari organ ginjal tikus putih yang dilihat dari skoring ($p \leq 0,05$) pada organ ginjal tikus putih.

Perubahan dan toksisitas akut yang dapat disebabkan karena ginjal merupakan organ ekskresi utama dalam tubuh yang berfungsi untuk mengeluarkan seluruh zat sisa metabolisme yang tidak terpakai lagi dan racun di dalam tubuh (Melissa dkk., 2022). Sehingga mengakibatkan ginjal rentan terhadap zat

kimia yang apabila masuk ke dalam tubuh seperti halnya dengan pemberian ekstrak daun teh hijau dengan dosis tinggi 5000 mg/kg BB yang diberikan secara terus-menerus akan mengakibatkan ginjal mengalami toksisitas secara akut yang jika dilihat dari mikroskop dan dicocokkan dengan parameter seperti inflamasi (radang), nekrosis, degenerasi, kongesti, dan hemoragi.

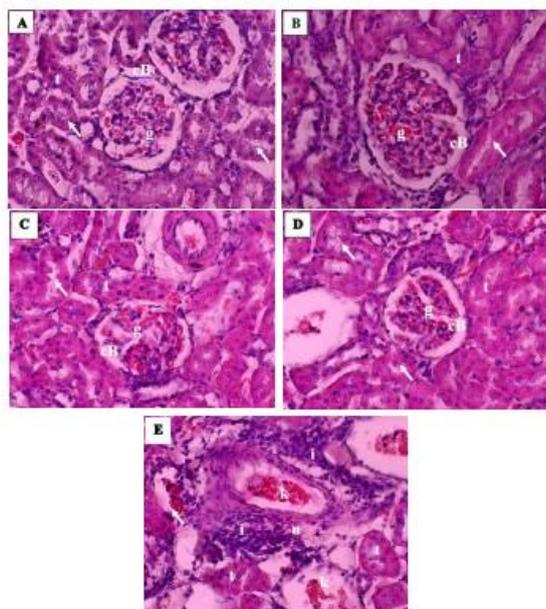
Gambar histopatologi ginjal tikus putih yang diberi dosis 5000 mg/kg BB menunjukkan kerusakan sel berupa inflamasi. Tubuh menggunakan inflamasi atau yang dikenal sebagai reaksi peradangan sebagai mekanisme sel penting untuk melindungi diri dari ancaman yang mengganggu keseimbangan, juga dapat memperbaiki struktur dan fungsi jaringan. (Baratawidjaja, 2002). Inflamasi yang terjadi pada dosis 5000 mg/kg BB merupakan inflamasi kronik yang dapat berlanjut pada nekrosis sel. Salah satu tanda awal nekrosis sel adalah peradangan. Histopatologi jaringan ginjal tikus putih menunjukkan adanya sel radang. Zat asing dengan konsentrasi tinggi jika masuk ke dalam jaringan dianggap sebagai penyebab peradangan tersebut. Semakin tinggi konsentrasi senyawa yang diberikan, semakin besar respons toksik yang dihasilkan (Amalina, 2009).

PEMBAHASAN

Senyawa aktif yang bersifat toksik masuk ke dalam sel dalam konsentrasi tinggi, akan menyebabkan perubahan drastis dalam kondisi sekitar sel salah satunya adalah nekrosis. Piknosis, karioreksis, dan kariolisis adalah beberapa perubahan yang terjadi pada jaringan yang nekrosis secara mikroskopik. Piknosis ditunjukkan dengan penurunan inti sel, batas yang tidak teratur, pengumpulan, dan warna berubah menjadi lebih gelap (Fahmi dkk., 2015). Karioreksis terjadi ketika inti sel hancur,

meninggalkan fragmentasi zat kromatin tersebar di seluruh sel (Maulana dkk., 2018). Kariolisis ditandai dengan inti sel yang memudar atau inti tidak lagi berwarna jelas (pucat) (Susilowati dkk., 2016). Namun, perlakuan pada penelitian ini menghasilkan nilai yang didapatkan tidak berbeda nyata dengan kelompok kontrol jika ditinjau berdasarkan tabel kriteria skoring, maka termasuk dalam kerusakan ringan dengan nilai skor 1.

Kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pemberian ekstrak daun teh hijau yang dimulai dari dosis 0, 50 mg/kg BB, dan 500 mg/kg BB tidak menunjukkan terjadinya toksisitas secara akut pada organ ginjal tikus karena terlihat dalam parameter seperti inflamasi (radang), nekrosis, degenerasi, kongesti, dan hemoragi serta ditinjau dari nilai skoring organ ginjal tikus tidak menunjukkan perubahan apapun.



Gambar 4.2 Histopatologi ginjal pasca penelitian. Histopatologi ginjal normal dengan glomerulus (g), tubulus (t), brush border (anak panah) yang utuh dan ruang kapsula bowman pada kelompok P0 (A), kelompok P1 (B), kelompok P2 (C), dan kelompok P3 (D); namun, pada kelompok P3 juga nampak infiltrasi sel radang dominan limfosit di interstitial tubulus (i) disertai kongesti (k), pada daerah radang juga nampak jaringan nekrosis (n) dan brush border tidak ditemukan (anak panah) (E). H&E, 400× (A-E).

KESIMPULAN

Berdasarkan dari penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa dengan pemberian ekstrak daun teh hijau pada dosis tinggi 5000 mg/kg BB terdapat efek toksisitas akut terhadap histopatologi ginjal tikus putih

Ekstrak daun teh hijau diberikan secara terus menerus selama 14 hari yang dilakukan dalam perlakuan dapat menimbulkan reaksi stress oksidatif karena ginjal menyadari bahwa dengan pemberian khususnya pada dosis tinggi membuat ginjal berpikir bahwa ekstrak daun teh hijau merupakan senyawa radikal bebas yang dapat mengakibatkan fungsi dan struktur dari jaringan ginjal terganggu terutama pada jaringan glomerulus dan tubulus ginjal. Jaringan glomerulus dan tubulus secara morfologis dan fungsional akan cepat terlihat jika terjadi kerusakan dikarenakan fungsi dari glomerulus yaitu menyaring cairan dan fungsi tubulus merubah cairan yang telah disaring glomerulus menjadi urine karena efek dari toksisitas dapat secara langsung terlihat pada jaringan glomerulus dan tubulus yang disertai perubahan jika diamati dibawah mikroskop terlihat adanya nekrosis yang disertai infiltrasi sel radang pada sel-sel ginjal (Soepraptini dkk., 2012).

Menurut Wirasuta (2016) semua tanaman yang berkhasiat sebagai obat adalah racun kecuali dalam dosis yang rendah, begitupun dengan tanaman teh (*Camellia sinensis*) meskipun memiliki banyak manfaat, tentu saja memiliki efek berbahaya atau kematian. Menurut Marlinda dkk (2012), dalam dosis tinggi senyawa aktif pada tanaman obat hampir selalu memberikan efek toksik.

Kerusakan sel ginjal pada tikus putih juga dapat disebabkan oleh pakan yang tidak variatif, penyakit tambahan, dan kekuatan tubuh hewan uji. Faktor internal juga dapat menyebabkan kerusakan sel.

(*Rattus norvegicus*) yaitu terjadi perubahan berupa inflamasi, nekrosis, dan kongesti. Sedangkan untuk pemberian ekstrak daun teh hijau pada dosis rendah 50 mg/kg BB dan dosis sedang 500 mg/kg BB tidak ada efek toksisitas

akut terhadap histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*).

DAFTAR PUSTAKA

- Adleend. 2015. *Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih (Rattus Novergicus) Setelah Pemberian Meloxicam Dosis Toksik*. [Skripsi]. Fakultas Kedokteran Hewan. Universitas Hasanudin.
- Amalina N. 2009. *Uji Toksisitas Akut Ekstrak Valerian (Valeriana Officinalis) Terhadap Hepar Mencit Balb/C*. [Karya tulis ilmiah]. [Semarang]: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
- Anindita, R. 2019. *Uji Seduhan Daun Teh Hijau (Camellia Sinensis L.) Pada Ginjal Mencit Yang Diberi Monosodium Glutamat (MSG)*. Borneo Journal of Pharmascientech. 3(2): 189-199.
- Anjarsari, I. R. D. 2016. *Katekin Teh Indonesia: Prospek dan Manfaatnya*. Junal Kultivasi. 15(2): 99-106.
- Assiam, N., I. Seryawati, dan S. K. Sudirga. 2014. *Pengaruh Dosis Dan Lama Perlakuan Ekstrak Daun Kaliandra Merah (Calliandra colothyrsus Meissn) Terhadap Struktur Histologi Ginjal Mencit (Mus musculus L.)*. Jurnal Simbiosis II. (2):236-246.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. 2014. *Peraturam Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 7 Tentang Pedoman Uji Toksisitas Nonklinik Secara In Vivo*. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- Baratawidjaja. 2002. *Imunologi dasar*. Jakarta : Fakultas kedokteran Universitas Indonesia.
- Cheng, Z. 2021. *Modified Cervical Dislocation, A Better Way in Laboratory Rat Euthanasia*. Modern Journal of Medicine and Biology. 1(1).
- Denny, H., dan A. Sukohar. 2018. *Aktivitas Antioksidan Dan Antimikrobia Pada Polifenol Teh Hijau*. Agromedicine Universitas Lampung. 5(2): 587-591.
- Diantika, F., S. M. Sutan, dan R. Yulianingsih. 2014. *Pengaruh Lama Ekstraksi Dan Konsentrasi Pelarut Etanol Terhadap Ekstraksi Antioksidan Biji Kakao (Theobroma cacao L.)*. Jurnal Teknologi Pertanian. 15(3):159-164.
- Endarini, L.H, 2021. *Rendemen dan Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Teh Hijau (Camellia sinensis L.)*. Tunas-Tunas Riset Kesehatan. 11(2):113-115.
- Fahmi, M., Fahrimal, Y., Aliza, D., Budiman, H., Aisyah, S., dan Hambal, M., 2015, *Gambaran Histopatologis Hati Tikus (Rattus novergicus) Yang Diinfeksi Trypanosoma Evansi Setelah Pemberian Ekstrak Kulit Batang Jaloh (Salix tetrasperma Roxb)*. Jurnal Medika Veterinaria, 9(2), 141–145.
- Faradisa, N., N. Marfu'ah, dan S. Amal, 2018. *Uji Toksisitas Sub Akut Infusa Daun Afrika (Vernonina amygdalina Del.) Terhadap Histopatologi Ginjal Mencit Galur Balb/c*. Pharmasipha. 2(1):1-8.
- Fajarullah, A., H. Irawan, dan A. Pratomo. 2014. *Ekstraksi Senyawa Metabolit Sekunder Lamun Thalassodendron Ciliatum Pada Pelarut Berbeda*. Repository Universitas Maritim Raja Ali Haji. 1(1): 1-15.
- Gibson-Corley, K. N., A.K. oliver and D. K. Meyerholz. 2013. *Principles for Valid*

- Histopatologic Scoring in Research. Veterinary Pathology*. 50(6): 1007-1015.
- Guyton, A.C., and J. E. Hall. 2014. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 12. Jakarta: EGC.
- Illing, I., W. Safitri, dan Erfiana. 2017. *Uji Fitokimia Ekstrak Buah Dengan*. Jurnal Dinamika. Universitas Cokroaminoto Palopo. 8(1): 66-84.
- Jelita, S. F., G.W. Setyowati, M. Ferdinand, A. Zuhrotun, dan S. Megantara. 2020. *Uji Toksisitas Infusa Acalypha Siamensis dengan Metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT)*. Farmaka. 18(1): 14-22.
- Jumain, Syahrini, dan Farid. 2018. *Uji Toksisitas Akut Dan LD50 Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (Euphatorium Odoratum Linn) Pada Mencit (Mus Musculus)*. Media Farmasi. 14(1): 28-34.
- Kiswandono, A.A. 2011. *Skrining Senyawa Kimia Dan Pengaruh Metode Maserasi Dan Refluks Pada Biji Kelor (Moringa oleifera, Lamk) Terhadap Rendemen Ekstrak Yang Dihasilkan*. Jurnal Sains Natural Universitas Nusa Bangsa. 1(2):126-134.
- Kisworo, W., H. R. D. Ray, dan U. Surdiniaty. 2021. *Perbandingan Mengonsumsi Berbagai Jenis Minuman Berkafein (Kopi, Teh Hijau, Dan Minuman Berenergi) Terhadap Waktu Reaksi*. Jurnal Ilmu Faal Olahraga Indonesia. 4(1): 1-8.
- Kumar, V., A. Abbas, and J. Aster. 2013. *Robbins Basic Pathology*. 9th Ed. Student consult. Saunders. Pp:928.
- Kurnia, P. A., dan Ardhiyanto, H. B. 2015. *Potensi Ekstrak Teh Hijau (Camellia sinensis) Terhadap Peningkatan Jumlah Sel Fibroblas Soket Pasca Pencabutan Gigi pada Tikus Wistar (The Potency of Green Tea Extract [Camellia sinensis] Against Increase of Fibroblast Cells on Socket Post Tooth Extracti*. Pustaka Kesehatan. 3(1): 122-127.
- Lagho, E.E., I.M. Kardena, dan A.A.G. Jayawardhita. 2017. *Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih (Rattus norvegicus) Yang Diberi Amoxicillin Dikombinasikan Dengan Deksametason dan Asam Mefenamat Pasca Operasi*. Indonesia Medicus Veterinus. 6(4):262-269.
- Maulana, A.M., Perdana, A.G., Soesilowati, R., Romdhoni, M.H., Putra, R.A.N. 2018. *Pengaruh Aspartam terhadap Struktur Histologi Hepar Tikus (Rattus norvegicus) Jantan Galur Wistar Model Diabetes Melitus*. Ibnu Sina Biomedika, 2(1).
- Mayori, R., N. Marusin, dan D.H. Tjong. 2013. *Pengaruh Pemberian Rhodamin B Terhadap Struktur Histologis Ginjal Mencit Putih (Mus musculus L.)*. Jurnal Biologi Universitas Andalas. 2(1):43-49.
- Maliza R., A. Tofrizal, H. Setiawan, dan S. F. H. Piliang. 2021. *Uji Toksisitas Subkronis Ekstrak Metanol Kulit Buah Kopi Arabika (Coffea arabica l.) Pada Ginjal Mencit (Mus musculus l.) Galur BALB/c*. Seminar Nasional Bioteknologi VI Universitas Gadjah Mada: 137-146.
- Marlinda M, Sangi MS, Wuntu AD. 2012. *Analisis Senyawa Metabolit Sekunder Dan Uji Toksisitas Ekstrak Etanol Biji Buah Alpukat (Persea Americana Mill)*. Jurnal MIPA UNSRAT.
- Mescher and Anthony L. 2016. *Histologi Dasar Junqueira Teks & Atlas*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Melisa, E., Muhaimin, Yuliawati, dan F. Sani, K., 2022. *Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Sungkai (Peronema cenescens Jack) Terhadap*

- Fungsi Ginjal Mencit Putih Betina (Mus musculus Linn).* Majalah Farmasi dan Farmakologi. 26(1):32-37.
- Mutmainnah, N. 2017. *Penentuan Suhu Dan Waktu Optimum Penyeduhan Batang Teh Hijau (Camelia Sinensis L.) Terhadap Kandungan Antioksidan Kafein, Tanin Dan Katekin.* [Disertasi Doktor]. Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar.
- Moore, K. L., and A. M. R. Agur. 2012. *Anatomi Klinis Dasar.* Jakarta: Hipokrates: 201.
- Najib, A., A. Malik, A.R. Ahmad, dan V. Handayani. 2017. *Standarisasi Ekstrak Air Daun Jati Belanda Dan Teh Hijau.* Jurnal Fitofarmaka Indonesia. 4(2):241-245.
- Nazarudin, Z., Muhimmah, I., & Fidianingsih, I. 2017. *Segmentasi Citra Untuk Menentukan Skor Kerusakan Hati Secara Histologi.* In *Seminar Nasional Informatika Medis (SNIMed)*. Pp: 15-21.
- Prayudo, A.N. O. Novian, Setyadi, dan Antaresti. 2015. *Koefisien Transfer Massa Kurkumin Dari Temulawak.* Jurnal Ilmiah Widya Teknik. 14(1):26-31.
- Primiani, C. N., Pujiati, dan G. C. Krisnamurti. 2017. *Pengaruh Fitoestrogen Cajanus cajan Terhadap Struktur Jaringan Ginjal Tikus Putih Betina.* Prosiding SNST Fakultas Teknik Universitas Wahid Hasyim Semarang. 1(1):7-11.
- Puspitasari, A.D., dan L.S. Prayogo. 2017. *Perbandingan Metode Ekstraksi Maserasi Dan Sokletasi Terhadap Fenolik Total Ekstrak Etanol Daun Kersen (Muntingia calabura),* Jurnal Ilmiah Cendekia. 2(1):1-8.
- Ramadhian, M. R., dan P. Zeniusa. 2017. *Efektifitas Ekstrak Etanol Teh Hijau Dalam Menghambat Pertumbuhan Escherichia Coli. Majority.* 7(1):26-30.
- Rosidah, I., S. Ningsih, T. N. Renggani, K. Agustini, dan J. Efendi. 2020. *Profil Hematologi Tikus (Rattus Norvegicus) Galur Sprague- Dawley Jantan Umur 7 Dan 10 Minggu.* Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia (JBBI). 7(1): 136-145.
- Simangusong, G. D. 2019. *Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Teh Hijau (Camellia Sinensis L) Terhadap Artemia Salina Leach Dengan Metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT).* [Karya Tulis Ilmiah]. Politeknik Kesehatan Kemenkes Medan.
- Soeprapti, J., S.F. Ridho dan Koesnoto. 2012. *Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih Jantan Pada Kasus Patah Tulang Femur dengan Terapi Ekstrak Tanaman Cissus quadrangularis dan Kalsium Karbonat.* VetMedika J Klon Vet. 1(1).
- Somantri, R. 2014. *The Story In A Cup Of Tea, ed I.* Jakarta: Transmedia Pustaka: 150.
- Sudira, I.W., I.M. Merdana, I.B.O. Winaya, dan I.K. Parnayasa. 2019. *Perubahan Histopatologi Ginjal Tikus Putih Diberikan Ekstrak Sarang Semut Diinduksi Parasetamol Dosis Toksik.* Buletin Veteriner Udayana. 11(2):136-142.
- Suhita, N.L.P.R., I.W. Sudira, I.B.O., dan Winaya. 2013. *Histopatologi Ginjal Tikus Putih Akibat Pemberian Ekstrak Pegagan (Centella asiatica) Peroral.* Buletin Veteriner Udayana. 5(1):63-69.
- Susilowati, S., Hardijanto, Triana, I.N., 2016, *Protein Kasar Plasma Seminalis Sapi Menurunkan Kejadian Nekrosis Spermatozoa Kambing Yang Disimpan Pada Suhu Dingin,* Jurnal Veteriner, 17(1), 57–63.

- Syahila S, P. N. 2018. *Pengaruh Suhu Dan Waktu Ekstraksi Terhadap Kadar Kafein Dalam Teh Hijau Produksi Kemuning (Effect Of Temperature And Time Extraction of Caffeine Content in Kemuning Green Tea Production)* [Disertasi Doktor]. Universitas Diponegoro.
- Tiwari, P., B. Kumar., M. Kaur., G. Kaur and H. Kaur. 2011. *Phytochemical Screening and Extraction: A Review*. International Pharmaceutical Science. 1 (1).
- Wati, N. K. M. S., T. Ni Luh Putu, dan A. I Nengah. 2014. *Studi Pengaruh Lamanya Pemaparan Medan Magnet Terhadap Jumlah Sel Darah Putih (Leukosit) pada Tikus Putih (Rattus norvegicus)*. Buletin Fisika. 15(1): 31-38.
- Wibowo, L. P. S., dan Supriyo, E. 2022. *Studi Analisa Laju Korosi Logam Aluminium Dengan Penambahan Bioinhibitor Dari Ekstrak Daun Teh Hijau (Camellia Sinensis) Dalam Larutan H₂SO₄*. Pentana: Jurnal Penelitian Terapan Kimia. 1(1): 52-60.
- Widodo, I.P. 2018. *Pengaruh Pemberian High Temperature Roasted Kopi Liberika (Coffea liberica) Terhadap Fisiologi dan Histologi Ginjal Mencit Putih Jantan (Mus musculus L.)*. Skripsi. Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Jambi.
- Yulinta, N.M.R., K.T.P. Gelgel, dan I.M. Kardena. 2013. *Efek Toksisitas Ekstrak Daun Sirih Merah Terhadap Gambaran Mikroskopis Ginjal Tikus Putih Diabetik Yang Diinduksi Aloksan*. Buletin Veteriner Udayana. 5(2):114-121.

