

**PENGARUH PEMBERIAN FRAKSI ETIL ASETAT BUAH KASTURI
(*Mangifera casturi* Kosterm) TERHADAP TOKSISITAS AKUT,
GAMBARAN MAKROSKOPIS DAN MIKROSKOPIS JANTUNG TIKUS
PUTIH JANTAN**

Sutomo*, Gita Meliawati, Arnida

Program Studi Farmasi Fakultas MIPA Universitas Lambung Mangkurat

*Email: sutomo01@ulm.ac.id

Artikel diterima: 8 Agustus 2019; Disetujui: 19 Oktober 2019

ABSTRAK

Tumbuhan kasturi (*Mangifera casturi* Kosterm) yang berasal dari genus *Mangifera*, mempunyai senyawa yang dapat dimanfaatkan dalam pengobatan. Fraksi etil asetat dari ekstrak metanol buah *M. casturi* mengandung senyawa fenolik seperti flavonoid dan tanin dengan aktivitas antioksidan yang sangat kuat. Tujuan dari penelitian ini adalah menentukan pengaruh pemberian fraksi etil asetat buah *M. casturi* terhadap ketoksikan akut, gambaran makroskopis dan mikroskopis organ jantung tikus putih jantan. Penelitian ini menggunakan metode eksperimental rancangan acak lengkap di Laboratorium. Penelitian pengaruh pemberian fraksi etil asetat buah *M. casturi* dilakukan pada 4 kelompok uji dan 1 kelompok kontrol masing-masing terdiri dari 5 hewan. Pengujian toksisitas akut dan histologi jantung tikus putih jantan ini menggunakan pemeriksaan laboratorium secara kualitatif dengan mengamati jumlah kematian tikus, gambaran makroskopis dan gambaran mikroskopis organ jantung setelah pemberian fraksi etil asetat buah *M. casturi* serta pemeriksaan kuantitatif berupa LD₅₀. Tikus diberikan perlakuan dengan dosis tunggal kemudian diamati selama 14 hari, setelah itu tikus dibedah dan diambil organ jantungnya. LD₅₀ yang didapat sebesar 2.290,867 mg/kgBB. Hasil analisis menggunakan uji Kruskal Wallis menunjukkan bahwa pemberian fraksi etil asetat buah kasturi tidak berbeda bermakna antara kelompok kontrol dan perlakuan ($p > 0,05$) pada volume jantung tikus. Semua kelompok perlakuan tidak menunjukkan tanda atau kondisi inflamasi, sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian fraksi etil asetat buah *M. casturi* tidak memberikan pengaruh berupa inflamasi pada organ jantung tikus.

Kata kunci: *Mangifera casturi* Kosterm, antioksidan, fraksi etil asetat, toksisitas, LD₅₀, inflamasi

ABSTRACT

*The kasturi plant (*Mangifera casturi* Kosterm) derived from the genus *Mangifera*, has a compound that can be utilized in the treatment. The fraction of ethyl acetate from methanol extract of *M. casturi* fruit contains phenolic compounds such as flavonoids and tannins with very strong of antioxidant activity. The purpose of this study was to determine the effect of ethyl acetate fraction of *M. casturi* on acute toxicity, macroscopic and microscopic organ*

picture of male rat heart. This study used a complete randomized experimental design method in the laboratory. Research on the effect of fractionation of ethyl acetate of *M. casturi* fruit in 4 test groups and 1 control group on acute toxicity and histology of the heart of male white rat using qualitative laboratory examination by observing the number of mouse deaths, macroscopic picture and microscopic picture of cardiac organ after giving fraction the ethyl acetate of *M. casturi* and the quantitative examination of LD₅₀. Each group consisted of 5 animals given treatment once for 14 days, after which the mouse was dissected and the heart organ was taken to be observed. LD₅₀ obtained for 2290.867 mg / kgBB. The result of analysis using Kruskal Wallis test showed that the fraction of ethyl acetate of kasturi fruit did not differ significantly between control group and treatment ($p > 0.05$) at mouse heart volume. All treatment groups did not show signs or inflammatory conditions, so it can be concluded that the fraction of ethyl acetate of *M. casturi* did not give the effect of inflammation in mouse heart organ.

Keywords: *Mangifera casturi* Kosterm, fractionation of ethyl acetate, toxicity, LD₅₀, inflamation

PENDAHULUAN

Genus *Mangifera* yang merupakan bagian dari famili *Anacardiaceae* telah menarik perhatian dalam bidang biokimia dan farmakologi dalam beberapa tahun terakhir (Amien *et al.*, 2015). Tumbuhan kasturi (*Mangifera casturi* Kosterm) yang juga berasal dari genus *Mangifera*, mempunyai senyawa yang memiliki aktifitas antioksidan. Fraksi etil asetat dari buah *M. casturi* terdapat senyawa fenolik seperti flavonoid, tanin, triterpenoid dan polifenol (Sutomo *et al.*, 2014, Tanaya *et al.*, 2015). Secara in vitro, flavonoid merupakan inhibitor yang kuat terhadap peroksidasi lipid, sebagai penangkap

spesies oksigen atau nitrogen yang reaktif, dan juga mampu menghambat aktivitas enzim lipooksigenase dan sikloooksigenase (Halliwell and Gutteridge, 2000). Potensi aktifitas antioksidan buah *M. casturi* dapat mencegah penyakit yang diakibatkan oleh radikal bebas. Penggunaan fraksi etil asetat masih perlu dilakukan pengujian untuk memastikan adanya efek samping maupun toksitasnya terhadap organ jantung. Langkah pertama yang harus dilakukan untuk mengevaluasi dan penafsiran sifat toksik suatu bahan adalah uji toksitas akut (Milton, 1991).

Berdasarkan keterangan tersebut, perlu dilakukan penelitian

mengenai toksisitas akut dan histopatologi pada organ jantung setelah pemberian fraksi etil asetat buah *M. casturi*. Pengamatan efek toksik yang dapat timbul dilihat dari *Lethal Dose* (LD_{50}) dan pengamatan histopatologi organ jantung tikus putih jantan. Adanya data uji toksisitas akut diharapkan dapat memberikan batas aman konsumsi fraksi etil asetat buah *M. casturi* dan dapat menjadi acuan dalam pengembangan obat tradisional dari buah *M. casturi*.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini ialah blender, botol minum hewan, corong, kaca penutup, kaca objek, kandang tikus, *rotary vaccum evaporator* (Heidolph), mikroskop cahaya (olympus), mikrotom, penjepit kayu, pinset, pipet tetes, pisau bedah, seperangkat alat-alat gelas, spuit injeksi 5 mL, toples, timbangan analitik (Ohaus), wadah bius, dan *water bath* (Memmert), oven (Finco Inc). Bahan yang digunakan pada penelitian ini ialah alkohol, alluminium foil,

aquadest, buah *M. casturi* Kosterm, etanol 96%, eter, etil asetat, formalin, kertas saring, Na-CMC, paraffin liquid, pewarna hematoksilin dan eosin, dan xylol.

Subjek Penelitian

Penelitian ini menggunakan hewan uji tikus putih jantan galur wistar dengan berat 210-350 g, umur 2-4 bulan, kondisi fisik sehat secara fisiologi, tidak ada abnormalitas anatomi.

Penyiapan Simplisia, Ekstraksi dan Fraksinasi Buah *M. casturi*

Buah *M. casturi* diperoleh dari Kota Martapura, Kabupaten Banjar, Kalimantan Selatan. Buah yang sudah dicuci dipisahkan antara daging buah dan bijinya, kemudian daging buah dikeringkan dengan oven bersuhu $\pm 60^{\circ}\text{C}$. Simplisia dihaluskan dengan blender dan diayak untuk menyeragamkan ukuran partikel serbuk. Serbuk buah ditimbang sebanyak 1000 g kemudian diekstraksi menggunakan pelarut etanol 96% dengan metode maserasi. Ekstraksi dilakukan selama 5×24 jam dengan menggunakan maserator dan setiap 24 jam larutan disaring serta diganti dengan pelarut

yang baru. Ekstrak *M. casturi* yang sudah diuapkan ditimbang sebanyak 15 g dan disuspensikan dalam aquadest (1:2) lalu diaduk hingga homogen. Campuran dimasukkan ke corong pisah dan ditambahkan pelarut *n*-heksana sebanyak 50 mL. Proses fraksinasi dilakukan dengan menggojok ekstrak buah *M. casturi* dengan pelarut *n*-heksan hingga terbentuk 2 lapisan, sambil sesekali keran dibuka untuk mengeluarkan gas yang dihasilkan pada saat penggojokan. Fraksinasi dilakukan hingga dinyatakan selesai atau pelarut sudah bening. Fraksi air difraksinasi kembali menggunakan pelarut etil asetat, dengan memasukkan fraksi air ke corong pisah dan dicampurkan dengan 50 mL pelarut etil astetat. Digojog dan ditunggu hingga terbentuk 2 lapisan, dipisahkan antara fraksi etil asetat dan fraksi air. Kemudian, fraksi etil asetat diuapkan hingga didapatkan fraksi kental.

Pembuatan Larutan Na-CMC 0,5%

Larutan Na-CMC 0,5% dibuat dengan menimbang 500 mg Na-CMC dan dimasukkan ke dalam

gelas beaker yang mengandung air panas sedikit demi sedikit sambil diaduk hingga homogen. Dimasukkan ke dalam labu ukur 100 mL lalu ditambahkan aquadest hingga tanda batas. Larutan Na-CMC yang berada di dalam labu ukur kemudian digojog hingga larutan homogen.

Pembuatan Suspensi Fraksi Etil Asetat Buah *M. casturi*

Fraksi etil asetat sebanyak 50 mg disuspensikan dalam Na-CMC 0,5% sampai 10 mL, sehingga diperoleh fraksi dengan kandungan 5 mg/mL. Untuk setiap dosis dibuat suspensi dengan cara yang sama seperti sebelumnya. Suspensi disimpan pada tempat yang tertutup dan terhindar dari sinar matahari langsung.

Tahap Pengujian Toksisitas Akut

Pemberian dosis fraksi etil asetat buah *M. casturi* adalah sebagai berikut :

- a) Kelompok 1 : diberikan kontrol negatif (Na-CMC 0,5% 2 mL/kg)
- b) Kelompok 2 : diberikan dosis 5 mg/kgBB

- c) Kelompok 3 : diberikan dosis 50 mg/kgBB
- d) Kelompok 4 : diberikan dosis 300 mg/kgBB
- e) Kelompok 5 : diberikan dosis 2000 mg/kgBB

Tikus dipuaskan selama 18 jam sebelum diberi perlakuan. Kemudian tikus ditimbang dan diberikan sediaan dengan sonde dalam dosis tunggal. Pemberian pakan dilakukan kembali 4 jam setelah pemberian. Pengamatan yang dilakukan terhadap tikus berupa tremor, kejang, salivasi, diare, tidur dan koma yang dilakukan setiap hari selama 14 hari. Hewan uji yang sekarat dikorbankan dan dimasukkan ke dalam perhitungan hewan yang mati serta tikus secara rutin ditimbang 2 kali dalam seminggu (BPOM, 2014).

Pemeriksaan Histopatologi Jantung

Tikus diberi perlakuan pada hari pertama dengan memberikan fraksi etil asetat buah *M. casturi* kemudian diamati selama 14 hari, jika terdapat tikus yang mati maka dibedah dan ditimbang organ jantung. Sedangkan tikus yang masih bertahan hidup pada hari ke-15

dibedah untuk ditimbang dan dicek histopatologi organ jantung yang dibandingkan dengan kontrol negatif. Pengamatan dilakukan secara makroskopik dan mikroskopik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Pembuatan Ekstrak Etanol dan Fraksi Etil Asetat Buah *M. casturi*

Serbuk simplisia buah *M. casturi* dimaserasi menggunakan etanol 96% dengan perbandingan 1:2,5 untuk menarik senyawa yang ada dalam sampel. Ekstraksi dilakukan menggunakan wadah kaca yang tertutup untuk menghindari rusaknya senyawa akibat oksidasi. Ekstrak cair diuapkan pelarutnya dengan rotary evaporator pada suhu 55°C sehingga rusaknya senyawa akibat panas yang berlebihan bisa dihindari. Ekstrak kental dihasilkan sebanyak 33,37%.

Fraksinasi dilakukan bertingkat berdasarkan kepolaran pelarut. Tahap pertama menggunakan pelarut *n*-heksana untuk menarik senyawa dengan kepolaran rendah, seperti golongan terpenoid, minyak, klorofil, maupun lemak. Tahap kedua

dilakukan fraksinasi menggunakan pelarut etil asetat untuk menarik senyawa golongan fenolik, tanin, polifenol, glikosida, flavonoid, maupun senyawa semipolar lainnya (Tensiska & Yudistuti, 2007). Hasil fraksinasi menggunakan etil asetat didapatkan fraksi kental sebanyak 7,96% dengan warna kuning kecoklatan. Sutomo *et al.*, (2014) melaporkan bahwa fraksi etil asetat memiliki aktifitas antioksidan kuat dengan nilai IC₅₀ sebesar 6,0 ppm.

Hasil Pengamatan Toksisitas Akut

Pada umumnya hewan uji yang diberi perlakuan sampel tidak mengalami perubahan yang signifikan. Beberapa parameter yang diamati terhadap hewan uji adalah munculnya tremor, kejang, salivasi, diare, tidur dan koma yang yang diamati setiap hari selama 14 hari. Tikus uji yang diamati tidak menunjukkan perbedaan dengan kelompok kontrol, tidak ada gejala toksik yang teramat, feses yang normal, tidak terjadi salivasi, kejang dan hiperaktivitas selama 14 hari pengamatan (Tabel 1).

Peningkatan bobot badan tikus pada semua tikus uji menunjukkan

bahwa tikus tidak mengalami gangguan dalam metabolisme, pakan tercerna dengan baik dan berefek pada kenaikan bobot tikus (Vinandhita, 2008). Berdasarkan pengolahan data selisih berat badan tikus dengan metode *Shapiro-Wilk*, sebaran data memiliki distribusi yang normal. Homogenitas data dianalisis dengan metode *Levene test* menghasilkan data yang tidak homogen dengan nilai p sebesar 0,003 (*p* < 0,05). Tidak ada perbedaan bermakna antara kenaikan berat badan dari kelompok 2 dengan kontrol. Sediaan suspensi fraksi etil asetat buah *M. casturi* tidak menyebabkan kematian pada tikus selama 14 hari pengamatan. Hasil perhitungan nilai LD₅₀ melalui % terkoreksi untuk 0% kematian didapatkan nilai LD₅₀ sebesar 2.290,867 mg/kgBB.

Tabel 1. Hasil pengamatan toksisitas akut

Klpk	Rata-rata Berat Badan (g)			Ekskresi		Perilaku	
	Awal	Akhir	Selisih	Feses	Saliva	Kejang	Hiperaktif
1	257.41	302.03	44.61	Normal	Normal	Tidak	Tidak
2	283.69	316.54	32.85	Normal	Normal	Tidak	Tidak
3	275.65	303.36	27.71	Normal	Normal	Tidak	Tidak
4	279.19	301.32	22.13	Normal	Normal	Tidak	Tidak
5	294.10	311.09	19.99	Normal	Normal	Tidak	Tidak

Hasil Pembedahan dan Pengamatan Makroskopis Organ Jantung

Tabel 2. Hasil pengamatan makroskopik jantung

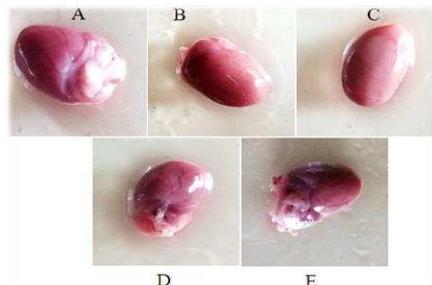
Kelompok	Tikus	Pengamatan Organ Jantung		
		Warna	Permukaan	Volur
Na-CMC 0,5%	1	Merah kecoklatan	Halus	1,2
	2	Merah kecoklatan	Halus	1,8
	3	Merah kecoklatan	Halus	0,9
	4	Merah kecoklatan	Halus	1,1
	5	Merah kecoklatan	Halus	0,9
(Dosis 5 mg/kgBB)	1	Merah kecoklatan	Halus	1,1
	2	Merah kecoklatan	Halus	1,1
	3	Merah kecoklatan	Halus	0,9
	4	Merah kecoklatan	Halus	0,9
	5	Merah pucat	Halus	1,7
(Dosis 50 mg/kgBB)	1	Merah kecoklatan	Halus	1,1
	2	Merah pucat	Halus	0,9
	3	Merah kecoklatan	Halus	1,8
	4	Merah kecoklatan	Halus	1,2
	5	Merah kecoklatan	Halus	0,9
(Dosis 300 mg/kgBB)	1	Merah kecoklatan	Halus	0,9
	2	Merah pucat	Halus	0,9
	3	Merah kecoklatan	Halus	1,1
	4	Merah kecoklatan	Halus	1,8
	5	Merah kecoklatan	Halus	1,9
(Dosis 2000 mg/kgBB)	1	Merah kecoklatan	Halus	0,8
	2	Merah kecoklatan	Halus	0,9
	3	Merah pucat	Halus	1,2
	4	Merah kecoklatan	Halus	1,6
	5	Merah kecoklatan	Halus	1,1

Tikus dibedah pada hari ke-15 pengamatan, dilakukan secara vertikal mulai daerah abdomen posterior menuju anterior dengan membuka daerah rongga perut dan rongga dada (Bhara, 2009). Organ

jantung yang telah diambil diamati secara makroskopis (Tabel 2).

Pengamatan fisik yang dilakukan pada organ jantung meliputi warna, pemukaan dan volumenya. Jantung yang normal memiliki warna merah kecoklatan dengan permukaan halus, sedangkan jantung yang tidak normal akan mengalami perubahan warna dan memiliki permukaan yang berbintik (Robbins & Kumar, 1992). Hasil pengamatan organ jantung pada kelompok kontrol dan uji memiliki warna merah kecoklatan dan permukaan yang halus (Gambar 1) hal ini sesuai dengan gambaran jantung normal (Herman, 2009). Hasil pengolahan data volume organ jantung secara deskriptif berupa volume maksimal dari organ jantung sebesar 1,9 mL dan volume minimalnya adalah 0,8 mL dengan rata-rata sebesar 1,188. Hasil statistik dengan menggunakan *Sapiro-Wilk* dan *Levene test* menyatakan bahwa data memiliki sebaran yang normal dan data memiliki homogenitas yang normal yaitu sebesar 0,511 dengan taraf kepercayaan 95%. Hasil perbandingan kelompok uji dengan

kelompok kontrol tidak berbeda bermakna dengan nilai $p > 0,05$.



Gambar 1. Pengamatan Makroskopis Organ Jantung.

Keterangan : A; Kontrol Na-CMC 0,5% berwarna merah kecoklatan, B; Dosis 5 mg/kgBB berwarna merah kecoklatan, C; Dosis 50 mg/kgBB berwarna merah pucat, D; Dosis 300 mg/kgBB berwarna merah kecoklatan, dan E; Dosis 2000 mg/kgBB berwarna merah kecoklatan

Hasil Pembuatan Preparat Histopatologi Organ Jantung

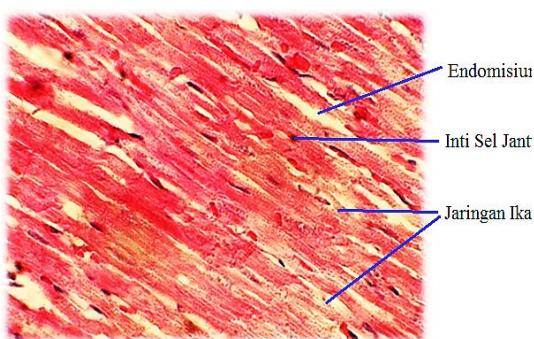
Organ jantung setelah diambil dari tikus kemudian difiksasi menggunakan larutan buffer formalin 10% setelah terlebih dahulu dibersihkan dengan larutan NaCl 0,9%. Organ jantung difiksasi selama ±24 jam untuk mengawetkan dan mengeraskan jantung. Selanjutnya organ didehidrasi menggunakan larutan alkohol bertingkat dari konsentrasi rendah menuju konsentrasi yang tinggi (70%, 80%, 90%, dan absolut) yang berfungsi

untuk menarik cairan yang berada di dalam jaringan. Jantung yang sudah dijernihkan selanjutnya diinfiltasi menggunakan paraffin yang berfungsi untuk memudahkan pengrajaan pembuatan blok preparat. *Blocking/embedding* dilakukan dengan meletakkan organ jantung pada cetakan yang berisi paraffin cair dan ditunggu hingga paraffin mengering dan padat. Blok paraffin kemudian dipotong menggunakan mikrotom menjadi potongan setebal 0,3-0,5 mm dan ditempelkan pada kaca objek. Irisan yang tepat dapat mempermudah dalam pengamatan, sehingga secara mikroskopik sel dapat teramat dengan baik. Pewarnaan pada jaringan yang telah dipotong dilakukan dengan *Hematoxyllin Eosin* (HE). Preparat yang sudah diwarnai kemudian diamati dengan menggunakan mikroskop perbesaran 400× dan diamati secara kualitatif untuk melihat inflamasi pada otot jantung (Shukla *et al.*, 1999).

Pengamatan Mikroskopis Organ Jantung

Preparat jaringan jantung diamati pada perbesaran 400× dan

diberikan penilaian secara kualitatif terjadinya inflamasi pada jaringan otot jantung tikus. Gambaran mikroskopis jantung setelah diamati dapat dilihat pada Gambar 2 berikut.



Gambar 2. Gambaran mikroskopis jantung

Semua kelompok perlakuan tidak menunjukkan tanda atau kondisi inflamasi dan kondisi sel tetap normal sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian fraksi etil asetat buah *M. casturi* tidak memberikan pengaruh berupa inflamasi pada organ jantung tikus. Hasil yang didapatkan dari data toksitas akut dengan parameter berat badan, ekskresi dan perilaku tidak menunjukkan gejala toksik. Data diperkuat dengan gambaran makroskopis dan mikroskopis jantung yang tidak menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dan uji, sehingga

dapat dikatakan bahwa pemberian fraksi etil asetat *M. casturi* tidak menyebabkan ketoksikan akut pada tikus.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, maka diperoleh kesimpulan bahwa tidak terdapat pengaruh ketoksikan dari fraksi etil asetat buah *M. casturi* pada tikus dan LD₅₀ yang didapat sebesar 2290,867 mg/kgBB. Tidak terdapat perubahan gambaran makroskopis pada organ jantung yaitu warna merah kecoklatan dengan permukaan licin dan volume yang tidak berbeda bermakna antara kelompok uji dengan kelompok kontrol. Secara mikroskopik tidak terdapat inflamasi pada organ jantung setelah pemberian fraksi etil asetat buah *M. casturi*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kepada Ristekdikti melalui hibah PTUPT serta semua pihak yang membantu dalam penyelesaian penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Amien, A. I., R. Sohair, B. Fahmy, F. M. Abd-Elgleel, & S. M. Elaskalany. 2015. Renoprotective Effect Of *Mangifera Indica* Polysaccharides and Silymarin Against Cyclophosphamide Toxicity In Rats. *The Journal of Basic & Applied Zoology.* **72**: 154–162.
- Bhara M. 2009. Pengaruh Pemberian Kopi Dosis Bertingkat Peroral 30 Hari terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Wistar. *Laporan Akhir Karya Tulis Ilmiah.* Universitas Diponegoro.
- BPOM RI. 2014. *Pedoman Uji Toksisitas Nonklinik Secara In Vivo.* Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, Jakarta.
- Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. C. 2000. *Free Radical in Biology and Medicine*, Ed 4th. Oxford University Press, New York.
- Herman, R., 2009, Buku ajar Fisiologi Jantung, Penerbit Buku Kedokteran EGC, pp. 1, 2, 9, 10.
- Milton, J. 1991. *Statistical Methods in the Biology and Health Sciences.* New York Press, New York.
- Robbins, S. L. & Kumar, V. 1992. *Buku Ajar Patologi.* Penerbit EGC, Jakarta.
- Shukla, A., A.M. Rasik, G.K. Jain, R. Shankar, D.K. Kulshrestha, & B.N. Dhawan. 1999. *In vitro* and *In vivo* Wound Healing Activity of Asiaticoside Isolated from *Centella asiatica*. *Journal of Ethnopharmacology.* **65**: 1–11.
- Sutomo., S. Wahyuono, E.P. Setyowati, S. Rianto, & A. Yuswanto. 2014. Antioxidant Activity Assay of Extracts and Active Fractions of Kasturi fruit (*Mangifera casturi* Kosterm.) Using 1, 1-diphenyl-2-picrylhydrazyl Method. *Journal of Natural Products.* **7**: 124-130.
- Tanaya, V., R. Rurini, & Suratmo. 2015. Fraksi Semi Polar dari Daun Mangga Kasturi. *Kimia Student Journal.* **1**(1): 778-784.
- Tensiska, M. & S. O. N. Yudiastuti. 2007. Pengaruh Jenis Pelarut Terhadap Aktivitas Antioksidan Ekstrak Kasar Isoflavon dari Ampas Tahu. *Laporan Penelitian.*
- Vinandhita, W. 2008. Gambaran Histopatologi Hati dan Ginjal Tikus yang Diberi Insektisida (*Metofluthrin* 0,01%, *Impothrin* 0,04%, *Permethrin* 0,15%) pada Uji Toksisitas Akut. Skripsi Institut Pertanian Bogor, Bogor.