

*Research Paper***UJI TOKSISITAS AKUT EKSTRAK ETANOL KULIT KAYU MANIS (*Cinnamomum burmanni*)
TERHADAP KADAR SERUM KREATININ DAN BERAT GINJAL MENCIT PUTIH (*Mus musculus L.*)**Ridha Elvina¹, Isra Reslina³, Hesti Aviliani², Ully Chairunisa⁴^{1,2,3}Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Sumatera Barat, Departemen Farmakolgi dan Klinis

Abstract: Toxicity testing is the ability of a material or chemical compound to cause damage to the inside or surface of living creatures. Oral acute toxicity test is carried out to see the toxic effects that occur within a short time after being given the test preparation orally in a single dose. The cinnamon plant is one of the spice commodities that is traded, the part of cinnamon that is often used is the cinnamon bark. This research aims to look at the safety and determine the toxic effect after administering ethanol extract of cinnamon bark. This research used a completely randomized design method and post test control group with 5 treatment groups. Each treatment consisted of five mice given 0.5 % Na-CMC as a control, dose of 200 mg/kgBB, 600 mg/kgBB, 1800 mg/kgBB, and a dose of 5400 mg/kgBB. The parameters observed were the LD50 value, serum creatinine and kidney weight of the mice. Data were analyzed using the One Way ANOVA test. The research result showed that administering ethanol extract of cinnamon bark had no toxic impact and did not cause death in the test animals so it was classified as non toxic. Administration of ethanol extract of cinnamon bark at a dose of 200-5400 mg/kgBB did not have a toxic impact on serum creatinine levels. The result of observations on kidney weight were that it had a significant effect on the weight of the mice's kidneys because the p value of the right kidney and left kidney was (< 0.05) and H_1 was accepted because it had a toxic impact on the weight of the mice's kidneys after administration of the ethanol extract of cinnamon bark.

Keywords: Cinnamon Bark, Acute toxicity, Creatinine, Kidney

Abstrak: Uji toksisitas adalah kemampuan suatu bahan atau senyawa kimia untuk menimbulkan kerusakan dalam atau permukaan tubuh makhluk hidup. Salah satu uji toksisitas yaitu uji toksisitas akut oral. Uji toksisitas akut oral adalah suatu pengujian yang dilakukan untuk melihat efek toksik yang timbul dalam waktu singkat setelah diberikan sediaan uji secara oral dalam dosis tunggal. Tanaman kayu manis merupakan salah satu komoditas rempah yang diperdagangkan, bagian kayu manis yang sering digunakan yaitu kulit batang kayu manis. Penelitian ini bertujuan untuk melihat keamanan serta mengetahui dampak toksik setelah pemberian ekstrak etanol kulit kayu manis. Penelitian ini menggunakan metode Rancangan Acak Lengkap dan post test control grup dengan 5 kelompok perlakuan. Setiap perlakuan terdiri dari lima ekor mencit dengan pemberian Na-CMC 0,5% sebagai kontrol, dosis 200 mg/kgBB, 600 mg/kgBB, 1800 mg/kgBB, dan dosis 5400 mg/kgBB. Parameter yang diamati yaitu nilai LD50, serum kreatinin dan berat ginjal mencit. Data dianalisis menggunakan uji *One Way ANOVA*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol kulit kayu manis tidak berdampak toksik dan tidak menimbulkan kematian pada hewan uji sehingga tergolong tidak toksik. Pemberian ekstrak etanol kulit kayu manis pada dosis 200-5400 mg/kgBB tidak berdampak toksik terhadap kadar serum kreatinin. Hasil pengamatan terhadap berat ginjal yaitu berpengaruh secara signifikan terhadap berat organ ginjal mencit karena nilai *p value* dari ginjal kanan dan ginjal kiri (< 0.05) dan H_1 diterima karena berdampak toksik terhadap berat organ ginjal mencit setelah pemberian ekstrak etanol kulit kayu manis.

Kata kunci: Kulit Kayu Manis, Toksisitas Akut, Kreatinin, Ginjal.

1. Pendahuluan

Obat tradisional merujuk pada bahan atau ramuan yang terdiri dari tumbuhan, hewan, mineral, atau campuran dari bahan-bahan tersebut yang telah digunakan secara turun temurun untuk pengobatan. Meskipun penggunaan obat tradisional terus meningkat, bukti ilmiah terkait efektivitas dan keamanannya masih terbatas. Berdasarkan data dari Survei Sosial Ekonomi Nasional (SUSENAS) Maret 2017, yang dilakukan di setiap Provinsi di Indonesia mengenai popularitas pengobatan tradisional alternatif, sekitar 50 % lebih masyarakat Indonesia masih menggunakan obat tradisional untuk pengobatan [1]. Salah satu dari banyaknya tanaman yang dimanfaatkan sebagai obat tradisional yaitu kayu manis. Kayu manis (*Cinnamomum burmanni*) merupakan salah satu tanaman famili *Lauraceae* tergolong rempah-rempah dan merupakan salah satu komoditas ekspor Indonesia. Bagian kayu manis yang sering digunakan adalah kulit batang, tangkai dan dahan yang bermanfaat sebagai bumbu masakan, dan obat herbal tradisional. Daerah penghasil kayu manis yang utama adalah provinsi Jambi (Kabupaten Kerinci) dan Sumatera Barat (Kabupaten Tanah Datar, Kabupaten. Agam), yang akan dikirimkan ke negara Amerika Serikat, Belanda, Brazil dan negara lainnya [2].

Meskipun kulit kayu manis ini telah banyak memberikan efek farmakologi namun sebelum memformulasikannya perlu diuji keamanannya secara praklinik yaitu salah satunya adalah uji toksisitas. Uji toksisitas adalah kemampuan suatu bahan atau senyawa kimia untuk menimbulkan kerusakan dalam atau permukaan tubuh makhluk hidup, uji toksisitas dibagi menjadi 3 kategori yaitu, uji toksisitas akut, uji toksisitas subkronik dan uji toksisitas kronik. Pada penelitian ini organ yang akan dilihat yaitu organ ginjal. Ginjal merupakan organ yang sering menerima dampak tidak diinginkan akibat penggunaan obat, khusus nya toksisitas terhadap nefron. Resiko tersebut tidak hanya terdapat pada penggunaan obat konvensional, tetapi juga terdapat pada pemanfaatan dalam penggunaan obat tradisional. Pada penelitian umumnya nilai LD₅₀ digunakan dalam menentukan toksisitas akut. LD₅₀ merupakan dosis yang diberikan dapat membunuh 50% dari hewan percobaan. LD₅₀ ini dapat ditentukan dengan cara memberikan obat dengan dosis yang berbeda terhadap kelompok hewan percobaan dimana setiap hewan tersebut diberikan dosis secara tunggal [3].

Dari latar belakang tersebut serta kekurangan penelitian yang mengeksplorasi uji toksisitas akut menggunakan ekstrak etanol kulit kayu manis, maka disini peneliti tertarik ingin melakukan penelitian tentang uji toksisitas akut ekstrak etanol kulit kayu Manis (*Cinnamomum Burmannii*) terhadap kadar serum kreatinin dan berat ginjal pada mencit putih (*Mus musculus* L.) dengan dosis berkisar antara 200 hingga 5400 mg/kgBB

2. Metode Penelitian (Alat, Bahan dan Metoda)

a. Alat dan Bahan

Alat yang dibutuhkan yaitu timbangan analitik, penangas air, blender, stopwatch, botol untuk maserasi, erlenmeyer, beaker glass, corong, Rotary evaporator, batang pengaduk, kertas saring, mikropipet, sentrifuge tube, sentrifugasi, spektrofotometer UV- VIS, kuvet, alat bedah hewan, kandang mencit, timbangan mencit, tempat makan dan minum mencit, dan sonde oral dengan ukuran 1ml. Penelitian ini membutuhkan beberapa bahan, yaitu kulit kayu manis (*Cinnamomum Burmannii*) yang diperoleh dari Jorong Mukojalan, Nagari Tanjung Sani Kecamatan Tanjung Raya Kabupaten Agam, pelarut etanol 70% dan 96%, asam klorida 2N, aquadest, pereaksi mayer, pereaksi dragendrof, pereaksi bauchardat, FeCl₃ 1%, NaOH 1%, metanol, reagen kit kreatinin (BioSystem), Na CMC 5% dan hewan uji

b. Metode

Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi dan Laboratorium Penelitian Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Sumatera Barat. Metode penelitian yang dilakukan adalah eksperimental laboratorium dengan menerapkan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL) dan desain *post test control group* dengan menggunakan 5 kelompok perlakuan :

1) Pengambilan dan Penyiapan Sampel

Sampel yang digunakan yaitu kulit kayu manis (*Cinnamomum Burmaani*), sampel ini diambil di Jorong Mukojalan, Nagari Tanjung Sani Kecamatan Tanjung Raya Kabupaten Agam sebanyak 2 kg.

2) Simplisia Kulit Kayu Manis

Simplisia yang telah diambil lalu dibersihkan untuk membuang bagian yang tidak diperlukan seperti serangga dan bagian kulit yang rusak. Kemudian, sampel dicuci secara menyeluruh dengan air mengalir untuk menghilangkan kotoran. Setelah itu, kulit tersebut dikeringkan dengan cara diangin-anginkan selama satu hari dan kemudian dikeringkan dengan menggunakan oven pada suhu 50°C hingga benar-benar kering. Selanjutnya simplisia digiling menggunakan blender sampai menghasilkan serbuk yang diperlukan.

3) Ekstrak Etanol Kulit Kayu Manis

Proses pembuatan ekstrak etanol dari kulit kayu manis dilakukan menggunakan metode maserasi dengan menggunakan pelarut etanol 70%. Sebanyak 500 gram simplisia kayu manis diambil kemudian dilarutkan dalam 5 liter etanol 70% hingga seluruh simplisia terendam. Simplisia direndam selama 3 kali selama 24 jam masing-masing dan diaduk setiap 24 jam sekali. Hasil maserasi ditampung dalam wadah dengan menggunakan corong dan kertas saring. Lakukan proses remaserasi 2 kali lagi dengan etanol 96% sebanyak 2,5 liter. Setelah itu larutan disaring dan dikumpulkan lalu diuapkan dengan alat Rotary Evaporator untuk memperoleh ekstrak kental.

4) Karakteristik Ekstrak

Meliputi parameter spesifik seperti organoleptis dan identifikasi, Non spesifik seperti kadar abu dan susut pengeringan, dan Skirining Fitokimia.

5) Pengujian Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Kulit Kayu Manis

Pengujian toksisitas akut ini mengikuti pedoman dari BPOM yang menetapkan bahwa hewan uji harus dipuaskan selama 3-4 jam, namun diperbolehkan minum air. Setelah itu, hewan uji ditimbang dan diberikan dosis tunggal sediaan uji menggunakan sonde. Mencit dapat diberi makan setelah 1-2 jam setelah perlakuan dan dilakukan pengamatan gejala toksik selama 4 jam. Setelah 14 hari perlakuan dilakukan pengambilan darah untuk pemeriksaan nilai kreatinin dan pengamatan organ ginjal.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1 Hasil

a. Uji Herbarium Sampel

Uji herbarium tanaman kulit kayu manis (*Cinnamomum burmanni*) dilakukan di Laboratorium Herbarium Universitas Andalas Jurusan Biologi FMIPA Universitas Andalas. Hasil dari identifikasi tanaman kulit kayu manis (*Cinnamomum burmanni*) menunjukkan sampel merupakan family *Lauraceae* dan spesies (*Cinnamomum burmanni* (Nees & T.Nees) Blume. Bagian yang digunakan saat pengujian herbarium adalah daun, batang dan buah dari tanaman kulit kayu manis tersebut.

b. Bahan Baku Simplisia Kulit Kayu Manis

Sampel diambil di Jorong Mukojalan, Nagari Tanjung Sani Kecamatan Tanjung Raya Kabupaten Agam. Sampel diambil sebanyak 2 kg lalu dilakukan proses sortasi basah, kemudian sampel dirajang kecil-kecil dan dilakukan pengeringan menggunakan oven dengan suhu 50°C . Setelah itu di sampel dijadikan serbuk dengan cara diblender [4].

Didapatkan hasil randemen serbuk simplisia kulit kayu manis sebesar 59,68% dan memenuhi syarat dari

Farmakope Herbal Indonesia Edisi II [5].

c. *Ekstrak Etanol Kulit Kayu Manis*

Ekstraksi ini menggunakan metode maserasi, karena metode maserasi merupakan metode yang sangat sederhana. Pelarut yang digunakan pada ekstraksi ini yaitu pelarut etanol 70%. Tahapan maserasi ini dimulai dengan merendam simplisia kulit kayu manis sebanyak 500 gr dan dilarutkan kedalam etanol 70% dengan perbandingan 1:10 hingga simplisia terendam. Maserasi dilakukan selama 3x24 jam dan diaduk setiap 24 jam. Lalu filtrat disaring dan dilakukan remaserasi sebanyak 2 kali dengan menggunakan etanol 96% setelah dimaserasi kemudian diuapkan menggunakan rotary evaporator untuk mendapatkan ekstrak kental, didapatkan hasil randemen ekstrak etanol kulit kayu manis sebanyak 16,05% dan telah memenuhi syarat dari ekstrak kulit kayu manis yaitu 25,4%.

d. *Karakteristik Ekstrak*

I. Parameter Spesifik

Hasil penetapan identitas dan organoleptis dapat disajikan pada Tabel 1 dibawah ini dan telah sesuai menurut Farmakope Herbal Indonesia Edisi II.

Tabel 1. Penetapan identifikasi dan organoleptis

Parameter		Hasil	Syarat Farmakope Herbal Indonesia Edisi II
Identifikasi Ekstrak			
Nama latin tanaman		<i>Cinnamomum burmanni</i> (Neess & T.Nees) Blume	<i>Cinnamomum burmanni</i> (Neess & T.Nees) Blume
Nama tanaman	Indonesia	Kayu manis	Kayu manis
Organoleptis Ekstrak			
Bentuk		Cairan kental	Cairan kental
Bau		Khas kayu manis	Khas kayu manis
Rasa		Pedas	Pedas
Warna		Coklat kemerahan	Coklat kemerahan

II. Parameter Non Spesifik

Hasil penetapan susut pengeringan dan kadar abu ekstrak etanol kulit kayu manis disajikan pada Tabel 2 dibawah ini.

Tabel 2. Hasil Parameter Non Spesifik

Parameter	Hasil (%)
Susut Pengeringan	0,22 %
Kadar Abu	0,64 %

III. Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Kulit Kayu Manis

Hasil skrining fitokimia ekstrak etanol kulit kayu manis dapat dilihat pada Tabel 3 dibawah ini
Tabel 3. Skrining Fitokimia

Uji Fitokimia	Pereaksi	Hasil	Keterangan
Alkaloid	Larutan Mayer dan Larutan Baughardat	+	Larutan Mayer : endapan putih Larutan Baughardat : endapan coklat
Saponin	Aquadest	+	Terbentuknya busa permanent setelah 10 menit
Tanin	FeCl ₃ 1%	+	Terbentuknya warna biru kehitaman
Flavonoid	NaOH 1%	+	Larutan menjadi kuning
Fenolik	FeCl ₃	+	Warna biru tua kehitaman
Terpenoid	Baughardat	+	Terbentuk cincin jingga kemerahan
Steroid			Larutan biru kehijauan

a. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Kulit Kayu Manis

Uji Toksisitas merupakan uji yang dilakukan untuk mendeteksi efek toksik suatu zat pada sistem biologi dan untuk memperoleh data dari sediaan uji.

i. Aklimatisasi

Sebelum diberi perlakuan, hewan uji harus diaklimatisasi terlebih dahulu selama 7 hari]. Setelah dilakukan proses aklimatisasi selama 7 hari didapatkan rata-rata berat badan mencit, disajikan pada Tabel 4 berikut.

Tabel 4. Rata-rata berat badan mencit

Kelompok	Sebelum Aklimatisasi	Sesudah Aklimatisasi	Persentase Berat Badan Mencit %
K-	21,12	23,21	9,8%
D1	21,09	23,15	9,8%
D2	21,07	22,65	7,4%
D3	22,07	23,35	5,7%

D4	21,04	22,49	6,9%
----	-------	-------	------

Keterangan: K- =Na CMC 5%, D1=Dosis 200 mg/Kgbb, D2=Dosis 600 mg/Kgbb, D3=Dosis 1800 mg/Kgbb, D4=Dosis 5400 mg/Kgbb.

b. Nilai Kreatinin

Hasil analisis deskriptif yang mencakup rata-rata kadar serum kreatinin pada masing- masing kelompok dapat dilihat pada tabel 5 berikut :

Tabel 5. Rata-Rata Kadar Serum Kreatinin Mencit

Kelompok	Kadar Serum Kreatinin (mg/dl) ± SEM	p value (ANOVA)
K-	0.95 ± 0.13	Sig 0.153 (> 0.05)
D1	1.50 ± 0.13	
D2	1,25 ± 0.26	
D3	1.22 ± 0.21	
D4	0.90 ± 0.05	

Keterangan: K=Na CMC 5%, D1=Dosis 200 mg/Kgbb, D2=Dosis 600 mg/Kgbb, D3=Dosis 1800 mg/Kgbb, D4=Dosis 5400 mg/Kgbb.

c. Pengamatan Organ Ginjal

Hasil pengamatan organ ginjal dapat dilihat pada tabel 6 berikut :

Tabel 6. Hasil Rata-Rata Berat Organ Ginjal

Kelompok	Rata-rata Berat Organ Ginjal Kanan ± SEM	Rata-rata Berat Organ Ginjal Kiri
K-	0.20 ± 0.008	0.19 ± 0.009
D1	0.15 ± 0.009	0.15 ± 0.008
D2	0.15 ± 0.009	0.15 ± 0.008
D3	0.19 ± 0.011	0.18 ± 0.006
D4	0.18 ± 0.014	0.18 ± 0.004
Nilai p value	Sig 0.031 (< 0.05)	Sig 0.002 (< 0.05)

Keterangan : K=Na CMC 5%, D1=Dosis 200 mg/Kgbb, D2=Dosis 600 mg/Kgbb, D3=Dosis 1800 mg/Kgbb

3.2 Pembahasan

Sampel diambil sebanyak 2 kg kemudian dilakukan proses sortasi basah dengan cara dicuci dengan air mengalir agar bersih dari kotoran yang menempel pada sampel. Kemudian sampel dirajang kecil kecil dan dilakukan pengeringan dengan menggunakan oven dengan suhu 50⁰ C. Pengeringan bertujuan untuk mengurangi kadar air agar simplisia yang didapat tidak mudah rusak dan dapat mencegah pertumbuhan mikroba serta dapat disimpan dalam waktu yang cukup lama. Setelah proses pengeringan dilakukan, kemudian sampel di jadikan serbuk dengan cara diblender, pengubahan bentuk menjadi serbuk bertujuan untuk meningkatkan luas permukaan bahan baku, karena semakin luas permukaan dapat memperbesar kontak dengan pelarut. [4]. kemudian hitung randemen serbuk simplisia yang didapat. Dari hasil penelitian dan

perhitungan pada simplisia kulit kayu manis, didapatkan randemen sebesar 59,68% dan memenuhi syarat dari Farmakope Herbal Indonesia Edisi II dimana randemen serbuk simplisia yang baik lebih dari 10% [5].

Pada penelitian ini ekstrak kulit kayu manis dibuat dengan metode maserasi, karena metode maserasi merupakan metode ekstraksi yang sangat sederhana dan juga digunakan untuk senyawa-senyawa yang tidak tahan dengan panas [6]. Pelarut yang digunakan pada ekstraksi ini yaitu pelarut etanol 70%. Pelarut etanol merupakan pelarut organik yang sering digunakan untuk proses ekstraksi. Alasan menggunakan pelarut etanol yaitu karena pelarut etanol bersifat polar dan juga pelarut etanol merupakan pelarut universal yang dapat menarik senyawa-senyawa yang larut didalam pelarut non polar hingga polar.

Berdasarkan hasil pengamatan LD_{50} ditentukan dengan memberikan obat dalam dosis yang bervariasi (bertingkat) kepada sekelompok hewan percobaan dan setiap hewan diberikan dosis tunggal. Pada pengujian toksisitas akut ini dilakukan dengan menggunakan 4 variasi dosis yang mengacu pada penelitian sebelumnya. Dosis yang digunakan yaitu dosis 200, 600, 1800, dan 5400 mg/Kgbb. Berdasarkan hasil yang telah diperoleh, pemberian dosis tunggal 200, 600, 1800 mg/Kgbb hingga dosis maksimal 5400 mg/Kgbb secara peroral tidak ditemukan adanya kematian hewan uji selama pengamatan mulai dari 4 jam pertama setelah pemberian sediaan uji dan selama 14 hari pengamatan. Maka nilai LD_{50} tidak dapat diketahui secara pasti sehingga dapat dikatakan bahwa ekstrak etanol kulit kayu manis yang memiliki $LD_{50} > 5400$ mg/Kgbb yang sesuai dengan teori dosis tersebut termasuk kedalam kategori yang memiliki klasifikasi tidak toksik. Sehingga ekstrak etanol kulit kayu manis ini tidak berpotensi menimbulkan efek toksik [8]. Berdasarkan hasil penentuan nilai serum kreatinin hasil rata-rata kadar serum kreatinin dari kelompok kontrol memiliki nilai rata-rata kadar serum kreatinin yaitu 0.95 mg/dl, pada kelompok D1 memiliki nilai rata-rata kadar serum kreatinin yaitu 1.50 mg/dl, pada kelompok D2 rata-rata kadar serum kreatinin yaitu 1.25 mg/dl, pada kelompok D3 nilai rata-rata kadar serum kreatinin yaitu 1.22 mg/dl, dan pada kelompok D4 nilai rata-rata kadar serum kreatinin sebesar 0.90 mg/dl. Pada kelompok D1, D2, dan D3 kadar kreatinin yang didapat sudah melebihi batas normal yaitu 0,2-0,9 mg/dl. Ketika kadar kreatinin mengalami kenaikan selalu mengindikasikan penurunan ekskresi yang disebabkan oleh adanya gangguan fungsi ginjal, karena kreatinin dalam darah juga digunakan untuk mendiagnosis adanya kegagalan ginjal dengan mengukur laju filtrasi glomerulus [9]. Berdasarkan hasil uji statistik dengan SPSS *one-way* ANOVA versi 26 menunjukkan nilai *p value* sebesar 0.153 (> 0.05). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol kulit kayu manis tidak berpengaruh secara signifikan antara kelompok. Berdasarkan hasil pengamatan berat organ ginjal menggunakan analisis statistik uji ANOVA diperoleh hasil *p value* pada berat ginjal kanan yaitu < 0.05 dan berat ginjal kanan < 0.05 . Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan terhadap berat organ ginjal kanan dan ginjal kiri, bisa disebabkan oleh adanya perubahan pada sel-sel organ ginjal akibat paparan senyawa setelah pemberian ekstrak etanol kulit kayu manis.

4. Kesimpulan

1. Pemberian ekstrak etanol kulit kayu manis dengan metode toksisitas akut secara dosis tunggal kepada mencit terhadap dosis 200-5400 mg/Kgbb tidak menimbulkan dampak toksik terhadap mencit putih.
2. Pemberian ekstrak etanol kulit kayu manis tidak berpengaruh signifikan terhadap tingkat kadar serum kreatinin karena nilai *p value* > 0.05 dan H_1 ditolak karena tidak menyebabkan dampak toksik terhadap kadar serum kreatinin.
3. Pemberian ekstrak etanol kulit kayu manis berpengaruh signifikan terhadap berat organ ginjal mencit karena nilai *p value* dari ginjal kanan maupun ginjal kiri yaitu < 0.05 dan H_1 diterima karena berdampak toksik terhadap berat organ ginjal mencit setelah pemberian ekstrak etanol kulit kayu manis.

Daftar Pustaka

- [1] Djamaludin, M., Kristiana, R., & Permana, B. Y. (2021). Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Pada Mencit Galur DDY Y (*Mus musculus*). *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, 4(4), 355–368.
- [2] Prasetyorini, Novi Fajar Utami, Yulianita, Novi Novitasari, W. F. (2021). *Potensi Ekstrak Refluks Kulit Batang Kayu Manis (Cinnamomum burmannii) sebagai Antijamur Candida albicans dan Candida tropicalis*. 11(2), 15.
- [3] BPOM RI. (2022). Peraturan Badan Pengawas Obat Dan Makanan Nomor 10 Tahun 2022 Tentang Pedoman Uji Toksisitas Pratinik Secara In Vivo. *Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indonesia*, 1–220.
- [4] Djarot, P., Utami, N. F., Yulianita, Y., Novitasari, N., & Fitriyani, W. (2021). Potensi Ekstrak Refluks Kulit Batang Kayu Manis Sebagai Anti Jamur *Candida albicans* dan *Candida tropicalis*. *Fitofarmaka: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 11(2), 164–178.
- [5] Farmakope Herbal edisi II. (2017). Formulaires. *Farmakope Herbal Indonesia* 2, 97-103.
- [6] Dr. Noor Hujjatusnaini, M.Pd, et al. (2021). *Buku Referensi Ekstraksi*.
- [7] Harborne, J. B. (1987). Metode fitokimia penentuan cara modern menganalisis tumbuhan. Bandung: ITB.
- [8] Rahayu M, Solihat moch. firman. Toksikologi Klinik. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia; 2018.
- [9] Suryati, S., Dillasamola, D., & Rahadiant, F. (2016). Pengaruh Ekstrak Etanol Daun *Vernonia amygdalina*, Del terhadap Kadar Kreatinin Serum Mencit Putih Jantan. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 3(1), 79. <https://doi.org/10.29208/jsfk.2016.3.1.103>