Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi, Vol. 12, No. 2, 2007, halaman 82-88
Akreditasi DIKTI Depdiknas RI No. 49/DIKTI/Kep/2003

ISSN : 1410 – 0177

Pengaruh Pemberian Akut Ekstrak Etanol Daun Capo (*Blumea balsamifera* (L)DC) terhadap Gambaran Morfolofis dan Histologi Hati Mencit Putih Jantan

Helmi Arifin[1], *Ice Widiomingsih*[1], *Netty Marasin*[2]
[1]Jurusan Farmasi Fakultas MIPA Universitas Andalas
[2]Jurusan Biologi Fakultas MIPA Universitas Andalas

Diterima tanggal : 01 Juli 2007 disetujui : 05 September 2007

Abstract

Hepatotoxicity tests of the ethanolic extract of *Blumea balsamifera* (L.)DC leaves on male mice has been done. The ethanolic extract was given intra peritoneally (i. p.) once a day at the doses of 2; 2,5; 3.2; 4 g/Kg of the body weight. Vehicel Na-CMC 1% was to the control mice. Some parameters were observed after 14 days i. e the changing colour and texture of the liver, the percentage damage of central vein of the liver, the condition of hepatic cell, sitoplasm, nucleus, and sinusoids of liver. The results showed the changing of colour and texture of the liver. Central vein of male mice which was given the extract was damaged 20,19%; 30,89%; 55,89%; 89.82% successively as significant at given doses. Hepatic cells, sitplasm, nucleus and sinusoid of the liver were damaged. The damaged of proximal part of the liver was higher as compared to the midle and distal part.

Key word : Hepatotoksisitas, *Blumea balsamifera* (L)DC
Email : helmiunand@yahoo.co.id

Pendahuluan

Tumbuhan Capo (*Blumea balsamifera* (L.)DC), termasuk famili Asteraceae. Tumbuhan ini sering digunakan sebagai obat, dikenal orang dengan beberapa nama seperti sembung, capo (Minangkabau), kamandhin (Madura), afoat (Timor), ampampau (Bugis), dan madikapu (Ternate) (Hembing, 1992). Bagian yang sering digunakan adalah daun dan akar segar, atau yang telah dikeringkan. Kandungan utama tumbuhan ini adalah yaitu sineol, borneol, limonen, kamfer, tanin, dan flavanol (Dalimartha, 2001a). Sebagai obat tradisional tumbuhan ini telah digunakan sebagai anti radang, rheumatik sendi, melancarkan peredaran darah, menghambat pertumbuhan kuman, menurunkan kolesterol, memperlancar pengeluaran keringat, menghangatkan tubuh, mengencerkan dahak, influenza, kembung dan diare (Dalimartha, 2000, 2001b). Telah dilaporkan bahwa ekstrak etanol daun *B.balsamifera* pada dosis 100 dan 300 mg/KgBB dapat menurunkan kadar kolesterol pada mencit putih jantan yang diinduksi dengan minyak kelapa (Numlil, 2004), mempunyai aktivitas menghambat pertumbuhan plasmodium pada mencit putih jantan (rumviyanti, 1996), mempunyai aktivitas sebagai anti tumor pada dosis 100 mg/KgBB dan juga sebagai anti bakteri dan anti fungi (Grosvenor, 1995, Itokawa 1990).

Sehubungan dengan luasnya pemakaian tumbuhan ini sebagai obat, maka perlu dilakukan pengujian toksisitasnya pada berbagai organ, misalnya hati. Pada penelitian ini hewan diberi ekstrak etanol daun *B. balsamifera*. Parameter yang diamati pada penelitian ini adalah kelainan yang mungkin terjadi pada preparat histologi hati setelah pemberian ekstrak etanol daun *B. Balsamifera*.

Pembuatan preparat histologis merupakan uji histopatologi dari jaringan hati, dimana akan terlihat respon akibat masukaya suatu hepatotoksikan dan kemungkinan terjadinya perubahan struktural jaringan organ.

Metoda

1. Pembuatan Ekstrak

Ekstrak dibuat dengan metoda maserasi daun segar capo (1.5 Kg) Maserat diuapkan dengan alat destilasi vakum, kemudian dikentalkan dengan rotary evaporator, hingga diperoleh eksrak kental dengan bobot tetap.

2. Peaylapan Hewan Percobaan

Mencit diaklimatisasi dalam ruangan penelitian selama satu minggu dan dipuasakan selama 18 jam (minum tetap diberikan) sebelum percobaan. Mencit yang digunakan adalah mencit yang sehat yakni berat badan selama aklimatisasi tidak mengalami perubahan lebih dari 10% dan secara visual menunjukan prilaku yang normal (Departemen Kesehatan RI, 1978).

3. Evaluasi Efek Toksik Terhadap Hati Secara Histologis

Evaluasi ini dilakukan dengan cara pembuatan preparat hati dengan metoda parafin dengan

pewarnaan Hematoksilin Erlich dan Eosin alkohol yang kemudian dapat diperiksa secara mikroskopis (Junqueira et al, 1998). Cara pembuatan preparat histologi hati sebagai berikut :

a. Organ hati hewan percobaan yang telah dimatikan diambil, dipotong-potong dan dimasukkan ke dalam larutan NaCl fisiologis selama 30 menit, kemudian objek dipindahkan ke dalam larutan fiksatif bouin selama maksimal 24 jam.
b. Jaringan organ didehidrasi dengan larutan alkohol konsentrasi 50 %, 70 %, 80 %, 90 %, 96 %, dan alkohol absolut masing-masing selama satu jam, lalu dijernihkan dengan memindahkan objek ke dalam larutan alkohol absolut : xylol (1:1) dan xylol, masing-masing selama satu jam. Kemudian objek dimasukkan ke dalam larutan infiltrasi yang dilakukan dalam inkubator pada suhu 56-60^{0}C (Xylol : paraffin selama 1 jam, Paraffin I selama 1 jam, Paraffin II selama 1 jam dan Paraffin III selama 1/2 jam).
c. Penanaman (*embedding*) dengan memasukkan objek ke dalam cetakan logam atau kotak kertas yang sudah berisi paraffin cair yang dipanaskan dalam inkubator, selanjutnya dibiarkan dingin dan membeku.
d. Penyayatan (*section*) dilakukan dengan memasang blok paraffin dalam holder, kemudian diiris tipis dengan pisau mikrotom setipis mungkin (5 µm).
e. Penempelan (*affixing*), kaca objek digosok dengan Mayer's albumen. Letakkan sejumlah sayatan di atasnya, kemudian ditetesi dengan air dan direntangkan di atas hot plate. Setelah kering, lalu dideparafinisasi dengan xylol selama 30 menit.
f. Pewarnaan dengan zat warna Hematoksilin Erlich dan Eosin alkohol dilakukan sebagai berikut : Alkohol 96 %, 80 %, 70 %, dan 50 % masing-masing selama 3 menit, hematoksilin erlich selama 1- 5 menit, kemudian dicuci dengan air mengalir, terlihat di bawah mikroskop inti sel sudah terwarnai.
g. Kemudian dilanjutkan dengan : Alkohol 70 %, 80 %, dan 96 % masing-masing 3 menit, eosin alkohol selama 15 menit, alkohol 96 % (1 menit), alkohol absolut (2 menit), campuran alkohol -xylol = (1:1) selama 2 menit, xylol selama 30 menit.
h. Penutupan (*mounting*) dijaga agar jaringan jangan sampai kering, ditetesi dengan entelan (perekat) kemudian ditutup dengan cover glass dan keringkan, kemudian preparat diberi label sebelah kanan kaca objek, kemudian diperiksa secara mikroskopis.

Pengaruh ekstrak pada hati secara kualitatif diamati kerusakan pada vena sentralis, hepatosit, nukleus, sitoplasma, dan sinusoid, sedangkan secara kuantitatif hanya pada vena sentralis yaitu dengan menghitung persentase kerusakan vena sentralis. Hal ini karena vena sentralis mempunyai ukuran yang lebih besar dan jelas jika dibandingkan dengan yang lain sehingga vena sentralis dapat dihitung jumlahnya dengan pasti (Price, 1997).

Analisa Data

Hasil foto-foto mikroskopis dari hati merupakan data kualitatif.

Hasil dan Diskusi

Dari 1,5 kg sampel segar daun *B. balsamifera* diperoleh ekstrak kental dengan berat 25,714 g (1,71%) dengan susut pengeringan 19,22% yang secara organoleptis bewarna hijau pekat mempunyai bau yang khas, serta rasa yang pedas dan sedikit pahit.

Setelah pemberian ekstrak etanol *B. balsamifera* pada dosis 2; 2,5 ; 3,2 ; 4 g/KgBB terlihat warna organ hati menjadi lebih pekat dan pucat seiring dengan meningkatnya dosis. Tekstur organ hati mencit terlihat dari licin pada perlakuan kontrol menjadi berbintik – bintik merah dan berbintik–bintik hitam seiring dengan meningkatnya dosis (Tabel 1)

Tabel 1. Pengamatan Secara Morfologi Terhadap Organ Hati Mencit yang diberi Ekstrak Etanol Daun *B. Balsamifera*

Perlakuan	Hewan	Hati	
		Warna	Tekstur
Normal	1	Merah	Licin
	2	Merah pucat	Licin
	3	Merah	Licin
Dosis 2 g/KgBB	1	Merah Pekat	Licin
	2	Merah pucat	Licin, Bintik Merah
	3	Merah Pekat	Licin, Bntik Merah
Dosis 2,5 g/KgBB	1	Merah pekat	Licin
	2	Merah pucat	Licin
	3	Merah pucat	Licin, Berbintik-bintik Hitam kecoklatan
Dosis 3,2 g/KgBB	1	Merah Pucat	Licin, Berbintik-bintik Merah
	2	Merah pucat	Licin, Berbintik-bintik Hitam kecoklatan
	3	Merah Pucat	Licin, Berbintik-bintik Merah
Dosis 4 g/KgBB	1	Merah Pucat	Licin,Berbintik-bintik Hitam
	2	Merah Pucat Sekali	Licin, Berbintik-Bintik Hitam
	3	Merah Pucat Sekali	Licin Berbintik-bintik Hitam

Dari pengamatan terhadap vena sentralis terdapat pengaruh perlakuan terhadap kerusakan vena sentralis secara bermakna ($P<0,05$) setelah pemberian ekstrak etanol daun *B. balsamifera*, sedangkan parameter yang lain seperti hepatosit, dan nukleus bentuknya tidak jelas lagi semakin besar dosis yang diberikan. Cairan sitoplasma semakin melebar dengan pemberian dosis tersebut, demikian juga dengan sinusoid semakin tidak jelas (Gambar 3 dan Gambar 4). Pada keadaan normal, vena sentralis merupakan sebuah pembuluh vena yang dikelilingi oleh sel endotelium yang tersusun rapat (Flore, 1981) dan terletak pada pusat lobulus dengan hepatosit tersusun secara radier ke arah vena sentralis. Di dalam hepatosit terdapat sitoplasma yang masih utuh dengan nukleus yang bulat. Di sepanjang hepatosit terdapat sinusoid tempat mengalirkan darah yang nantinya akan ditampung oleh vena sentralis (Junqueirq, 1992; Flore, 1981; Fawcett, 2002). Setelah pemberian ekstrak kerusakan yang terjadi semakin nyata dengan meningkatnya dosis (Tabel 2), kerusakan pada vena sentralis berupa lisisnya sel endotelium sehingga lingkaran menjadi tidak utuh dan akhirnya lingkaran menjadi tidak jelas.

Tabel 2. Persentase Kerusakan Rata-Rata Vena Sentralis Hati dari Mencit Putih Jantan akibat Pemberian Ekstrak etanol daun *B. Balsamifera*.

Dosis (g/KgBB)	Persentase Kerusakan Vena Sentralis Rata – Rata (%)± SD		
	Pangkal	Tengah	Ujung
0	0^a	0^a	0^a
2	$26,04\% \pm 1,9694^b$	$19,53\% \pm 2,3614^b$	$13,01\% \pm 3,7541^b$
2,5	$34,63\% \pm 1,5559^c$	$31,32\% \pm 1,8781^c$	$26,72\% \pm 1,0111^c$
3	$60,21\% \pm 2,3637^d$	$55,33\% \pm 5,033^d$	$52,14\% \pm 4,8064^d$
4	$92,38\% \pm 2,7587^e$	$90,27\% \pm 1,9047^e$	$86,83\% \pm 1,9514^e$

Keterangan:
SD = Standar Deviasi
a, b, c, d, e = Nilai dengan superscript yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang nyata setiap kelompok

Kerusakan pada vena ini berkaitan dengan peranya pada sirkulasi, dimana vena sentralis menerima darah dari sinusoid–sinusoid. Sebanyak 25% dari darah yang mengalir pada sinusoid berasal dari arteri hepatika, sedangkan 75% berasal dari vena porta yang mengalirkan darah dari saluran cerna hasil absorbsi usus. Jadi vena sentralis akan banyak menampung nutrient–nutrient dan zat–zat lain hasil metabolisme yang dapat bersifat nontoksik ataupun toksik. Banyaknya darah yang ditampung oleh vena sentralis akan menyebabkan konsentrasi zat yang bersifat toksik jauh lebih besar sehingga hal inilah yang memperjelas kerusakan vena sentralis (Price, 1997; Underwood, 1997).

Hepatosit secara normal tersusun secara teratur membentuk lempeng lempengan sel dan nukleus bulat dan sitoplasma yang cerah, dan secara radier menuju pusat lobulus (Price, 1997). Pemberian ekstrak etanol daun *B. balsamifera* pada pada mencit dengan dosis 2 g/KgBB dan 2,5 g/KgBB menyebabkan hepatosit menjadi tidak teratur, sedangkan pada pemberian dosis 3,2 g/KgBB dan 4 g/KgBB menyebabkan membran sel menghilang sehingga batas antara satu sel dengan sel lain menjadi tidak jelas (Tabel 3). Begitu juga halnya dengan nukleus. Mencit yang setelah pemberian ekstrak dosis 2,5 g/KgBB menyebabkan nukleus dengan sitoplasma keruh, sedangkan pada pemberian dosis 3,2 g/KgBB menyebabkan nukleus ini mulai mengecil, menghilang dan akhirnya pecah, dan kemudian sel menjadi membengkak, selanjutnya sel hati mengalami nekrosis.

Tabel 3. Pengamatan Mikroskopis Secara Kualitatif Terhadap Kerusakan Organ Hati

Bagian yang diamati	Perlakuan														
	K			2			2,5			3			4		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Vena Sentralis	u	u	u	ps	Ps	Ps	pbb	pbb	pbb	Pbb	atu	atu	Ltj	Ltj	ltj
Hepatosit	t	t	t	t	T	T	tt	Tt	tt	Amh	amh	amh	Mh	mh	mh
Nukleus	b	b	b	amc	amc	B	amc	Amc	mc	Ah	ah	ah	H	H	h
Sitoplasma	c	c	c	c	C	C	mk	Mk	mk	K	k	K	K	K	k
Sinusoid	u	u	u	amb	amb	Amb	amb	Amb	amb	Mb	mb	mb	Mb	mb	mb

Keterangan:

A	= Bagian pangkal
B	= Bagian tengah
C	= Bagian ujung
u	= Utuh
ps	= Putus sedikit
pbb	= Putus beberapa bagian
atu	= Ada yang tidak utuh lagi
tu	= Tidak utuh lagi
t	= Teratur
mt	= Mulai tidak teratur
tt	= Tidak teratur
amh	= Ada membran yang mulai menghilang
mh	= Membran menghilang
b	= Bulat
amc	= Ada yang mulai mengecil
mc	= Mengecil
ah	= Ada yang hilang
h	= Hilang
c	= Cerah
mk	= Mulai keruh
k	= Keruh
amb	= Ada yang mulai membesar
mb	= Membesar
ltj	= Lingkaran tidak jelas

Nekrosis jaringan hati diawali dengan pembengkakan pada sitoplasma, dilatasi retikulum endoplasma (Fawcett, 2002). Pada penelitian ini perubahan yang dapat diamati berupa pembengkakan sel dari jaringan hati, karena zat warna yang digunakan adalah Hematoksilin-Eosin yang hanya dapat digunakan untuk melihat sitoplasma dan nukleus. Selain itu dalam penelitian ini digunakan mikroskop cahaya bukan mikroskop elektron sehingga tidak dapat melihat organel sel yang lebih kecil. Nekrosis dapat terjadi karena adanya toksin / kurangnya oksigen secara akut di dalam sel. Nekrosis dapat dilihat dengan berkurangnya jumlah inti pada sel atau hilangnya inti sama sekali, dan pengeruhan pada sitoplasma (Thomas, 1998; Damjanov, 2000).

Terlihat sel jaringan hati mencit setelah pemberian dosis ekstrak 2 g/KgBB menyebabkan rongga sinusoid mulai membesar. Ini disebabkan karena penyaluran darah dengan perfusi yang kuat dan

merusaknya hepatosit. Sinusoid menerima darah dari vena porta dan arteri hepatica, lalu menyalurkannya ke vena sentralis. Banyaknya konsentrasi toksikan dalam darah yang disalurkan sinusoid ini akan mengakibatkan kerusakan pada sinusoid, dimana dinding sinusoid ini terdiri dari sel-sel endotel yang membentuk lapisan tidak utuh. Yang membatasi hepatosit dan sinusoid adalah celah subendotel yang mengandung mikrovili dari hepatosit. Hal ini memudahkan terjadinya kontak langsung antara permukaan hepatosit dan sinusoid sehingga memudahkan terjadinya pertukaran makromolekul termasuk toksikan.

Toksikan pada hepatosit yang rusak akan mudah berkontak dengan sinusoid, dan apabila konsentrasi toksikan tinggi maka hal ini akan menyebabkan kerusakan pada sinusoid (Junqueira, 1992).

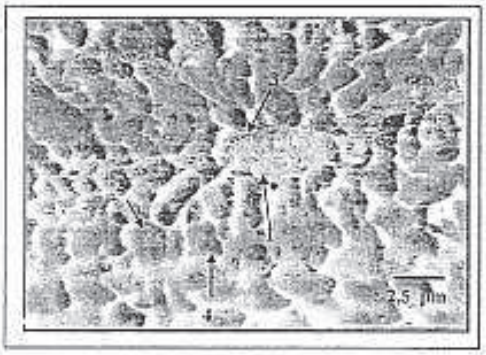
Pemberian dosis ekstrak sebesar 4 g/KgBB pada mencit menyebabkan hatinya mengalami serosis, ini terjadi akibat terganggunya regenerasi pada hati (Gambar 5). Aktifitas regenerasi ini terdapat pada jaringan ikat. Jika terdapat kerusakan pada organ yang berlangsung terus menerus dan berulang bersamaan dengan regenerasi sel hati, maka dapat terbentuk jaringan ikat yang berlebihan sehingga akan mengganggu regenerasi sel hati tersebut. (Junqueira, 1992).

Kerusakan hati berbeda pada beberapa bagian, dimana kerusakan terbesar berturut-turut terjadi pada hati bagian pangkal, pada bagian tengah dan ujung (Tabel 3). Hal ini mungkin disebabkan oleh pengaruh aliran darah, dimana bagian pangkal lebih dulu menerima darah dari vena porta dan arteri hepatica. Darah yang mengandung zat-zat hasil absorbsi usus termasuk yang bersifat toksik akanj dibawa ke hati melalui vena porta terus ke cabang-cabang interlobularis, terus ke hepatosid, sinusoid dan berkumpul di vena sentralis. Pada sinusoid terdapat sel-sel kufer yang berfungsi untuk memfagosit toksikan yang ada pada darah. Darah yang masuk pada bagian pangkal akan difagosit oleh sel kufer sehingga jumlah darah yang mengandung toksin yang masuk ke bagian tengah berkurang dan semakin berkurang lagi pada bagian ujung. Jadi pada bagian pangkal hati merupakan tempat pertama kalinya berkontak dengan zat yang ada dalam darah termasuk toksikan, dan konsentrasi yang tinggi dari toksikan juga menentukan kerusakan yang terjadi (Fawcett, 2002). Ini terbukti pada persentase kerusakan vena sentralis pada bagian pangkal lebih besar dibandingkan dengan bagian tengah dan ujung (Tabel 3).

Jadi pada panelitian ini terjadi kerusakan organ hati secara histologi setelah pemberian ekstrak etanol daun *Blumea balsamifera* (L.) DC pada dosis 2; 2,5; 3,2 ; 4 g/KgBB. Secara makroskopis terjadi perubahan morfologi hati., yaitu pada pengamatan warna dan tekstur organ hati, tapi perubahan ini tidak berkaitan langsung dengan kerusakan secara mikroskopis.

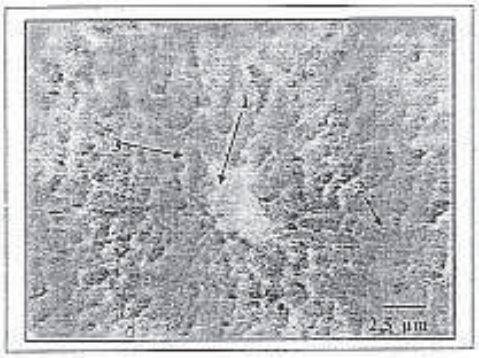
Secara histopatologis, hati mengalami kerusakan yang lebih besar pada bagian pangkal dibandingkan dengan bagian tengah dan ujung, ini disebabkan bagian pangkal adalah bagian yang pertama kali menerima darah dan perfusi darah yang banyak. Di sini terlihat kerusakan yang lebih jelas pada vena sentralis. Hal ini sebabkan ukuran vena sentralis lebih besar dan lebih jelas dibandingkan dengan pembuluh darah yang lainnya, dan juga karena vena sentralis tempat bermuaranya darah yang masuk ke jaringan hati. Kerusakan yang terjadi terus meningkat seiring dengan meningkatnya dosis pemberian akstrak. Kerusakan yang terlihat dengan jelas akibat meningkatnya dosis ekstrak antara lain vena sentralis putus-putus dan tidak utuh, sel-sel endotelium menipis dan lisis, hepatosit terlihat tidak teratur, nukleus kelihatan mengecil dan rongga sinusoid kelihatan membesar. Ini dapat dilihat dari perbandingan gambar dalam foto mikroskop dari jaringan hati (Gambar 1 sampai 5).

Gambar-gambar Foto Mikroskopis Jaringan hati dari berbagai dosis ekstrak daun capo



Gambar 1. Foto jaringan hati kelompok hewan kontrol (perbesaran 400x)

Keterangan. 1.Vena sentralis, 2. Hepatosit, 3. Sel-sel endotelium, 4. Sinusoid. Vena sentralis terlihat utuh dengan sel-sel endotelium tersusun rapat, sel-sel hati terlihat jelas, tersusun normal dan utuh.



Gambar 2. Foto jaringan hati kelompok dosis 2 g/Kg BB (perbesaran 400x).

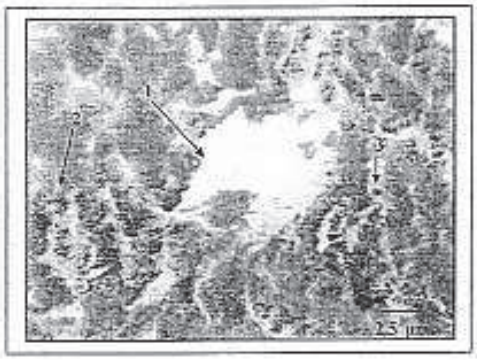
Keterangan. 1.Vena sentralis, 2. Hepatosit, 3. Sel –sel endotelium lisis. Dinding pembuluh vena sentralis terlihat mulai tidak utuh dengan sel–sel endotelium mulai lisis, sel–sel hati mulai tidak teratur.

Gambar 4. Foto jaringan hati kelompok dosis 3,2 g/KgBB (perbesaran 400x)

Keterangan: (1.Vena sentralis, 2. Hepatosit, 3. Sel-sel endothelium). Dinding pembuluh vena sentralis putus dibeberapa bagian, ada sel endothelium yang lisis, sel–sel hati tidak teratur, batas antara sel mulai tidak jelas, membran ada yang hilang.

Gambar 3. Foto jaringan hati kelompok dosis 2,5 g/Kg BB (perbesaran 400x)

Keterangan: (1.Vena sentralis, 2. Hepatosit, 3. Sel-sel radang, 4. Karyolisis, 5.Nukleus, 6. Sinusoid). Dinding pembuluh vena sentralis tidak utuh lagi, dibeberapa bagian dengan sel–sel endotelium lisis, Hepatosit makin tidak teratur, bengkak, nukleus semakin mengecil, rongga sinusoid membesar.



Gambar 5. Foto jaringan hati kelompok dosis 4 g/KgBB (perbesaran 400x)

Keterangan: (1.Vena sentralis, 2. Nukleus, 3. Serosis). Dinding pembuluh vena sentralis Tidak jelas, dibeberapa bagian dengan sel-sel endotelium lisis, hepatosit mengalami serosis, nukleus mengecil dan menghilang.

Kesimpulan

Dari penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa :

1. Ekstrak etanol daun *Blumea balsamifera* (L.)DC menyebabkan kerusakan pada organ hati pada dosis 2; 2,5; 3,2; 4 g/KgBB baik secara morfologis maupun histologinya.

2. Bagian organ hati mencit yang paling peka atau besar kerusakan selnya akibat ekstrak adalah bagian pangkal, kemudian tengah dan ujungnya.

Daftar Pustaka

Dalimartha, S., (2000), *36 Resep Tumbuhan Obat untuk Menurunkan Kolesterol*, Penebar Swadaya, Jakarta.

Dalimartha, S, (2001a), *Atlas tumbuhan obat Indonesia*, Trubus Agriwida, Jakarta.

Dalimartha, S., (2001b), *Resep Tumbuhan Obat untuk Rematik*, Penebar Swadaya, Jakarta.

Damjanov, I., (2000), *Buku Teks dan Atlas Berwarna Histologi*, alih bahasa Brahm V, Pendit, Widya Medika, Jakarta.

Departemen Kesehatan RI, (1978), *Farmakope Indonesia*, Edisi III, Jakarta.

Fawcett, D. W., M. D., (2002), *Buku Ajar Histologi*, edisi VII, alih bahasa J. Tambayong, Kedokteran EGC, Jakarta.

Flore, M. S. H., (1981), *Atlas of Human Histology*, edisi V, Lea and Febiger, Philadelphia.

Grosvenor, PW., Supriono, A., Gray, Do., (1995), " Medicinal Plant From Riau Province, Sumatra, Indonesia, Part 2: Antibacterial and Antifungal Activity", *J. Ethnopharmacol*, vol. 45, No. 2, p. 97-111

Heritbing W., (1992), *Tanaman berkhasiat obat di Indonesia*, jilid 1, Pustaka Kartini, Jakarta.

Itokawa, H., Hirayama, F., Tsuruoka, S., (1990), "Screening Test for Antitumor Activity of Crude Drugs (III). Studies on Antitumor Activity of Indonesia Medicinal Plants, Shoyakugaku Zasshi, vol. 44, No. 1, p. 58-62

Junqueira, L. C. J, and R. O. Kelley, (1992), *Histology Dasar*, edisi III, alih bahasa J. Tambayong, Buku Kedokteran, Jakarta.

Numlil Khaira Rusdi, (2004), " Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Capo (*Blumea balsamifera* (L.)DC Terhadap Mencit Putih Jantan", *Skripsi S1*, Jurusan Farmasi FMIPA, Universitas Andalas, Padang.

Price, S., A., and L., M., Wilson, (1997), *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*, Kedokteran EGC, Jakarta.

Rumviyanti, M., (1996). " Uji Efek Antiplasmodiun Ekstrak Etanol Daun Capo (*Blumea balsamifera* (L.)DC terhadap Mencit Putih Jantan", *Skripsi S1*, Jurusan Farmasi FMIPA, Universitas Andalas, Padang.

Thomas. C., (1998), *Histologi Buku Teks dan Atlas untuk Pelajaran Patologi Umum dan Khusus*, edisi 10, alih bahasa H. Tonang. L, Widjaya dan I. Libertus, editor Dr. Petrus Adrianto, Kedokteran EGC, Jakarta.

Underwood, J. C. E., (1997), *Patologi Umum dan Sistemik*, Vol II, Edisi 2, Kedokteran EGC, Jakarta.