

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KULIT BATANG JALOH TERHADAP GAMBARAN MIKROSKOPIS GINJAL TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) YANG DIINFEKSI *Trypanosoma evansi*

*The Effect of Willow Bark Ekstrak Administration on Microscopic Feature of Male Rats (*Rattus norvegicus*) Kidney Infected with *Trypanosoma evansi**

Nurdiniyah¹, Nazaruddin², Sugito³, M. Nur Salim², Yudha Fahrimal⁴, dan Siti Aisyah²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Hewan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

²Laboratorium Patologi, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

³Laboratorium Klinik Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

⁴Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

E-mail: nurdiniyah_diny@yahoo.co.id

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kulit batang jalloh untuk mencegah atau memperbaiki kerusakan ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) secara mikroskopis akibat infeksi *Trypanosoma evansi* (*T. evansi*). Dalam penelitian ini digunakan ginjal dari 25 ekor tikus dibagi secara acak dalam lima kelompok perlakuan masing-masing terdiri atas lima ekor. Perlakuan kontrol (K0) tanpa infeksi *T. evansi* dan ekstrak kulit batang jalloh. Perlakuan 1 (P1) diberi *T. evansi* 10³/0,3 ml tanpa ekstrak kulit batang jalloh, Perlakuan 2 (P2) diberi *T. evansi* 10³/0,3 ml, dan ekstrak kulit batang jalloh dosis 30 mg/kg bobot badan. Perlakuan 3 (P3) diberi *T. evansi* 10³/0,3 ml dan ekstrak kulit batang jalloh dosis 45 mg/kg bobot badan. Perlakuan 4 (P4) diberi *T. evansi* 10³/0,3 ml dan ekstrak kulit batang jalloh dosis 60 mg/kg bobot badan. Ekstrak diberikan secara oral selama 3 hari berturut-turut. Pada hari ke-4 semua tikus dieutanasia dengan menggunakan kloroform dan diambil organ ginjal untuk pemeriksaan mikroskopis. Data hasil pengamatan dianalisis secara deskriptif. Hasil dari pemberian ekstrak kulit batang jalloh dengan dosis 30 dan 45 mg/kg bobot badan dapat mencegah kerusakan sel-sel tubulus dan glomerulus ginjal, sedangkan pemberian dosis 60 mg/kg bobot badan menyebabkan kerusakan ginjal dengan gambaran sel-sel tubulus, glomerulus mengalami nekrosis, dan glomerulus membengkak. Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak kulit batang jalloh pada dosis 30 dan 45 mg/kg bobot badan merupakan dosis yang memiliki efektivitas yang lebih baik dalam mencegah kerusakan struktur jaringan ginjal.

Kata kunci: ginjal, jalloh, *Trypanosoma evansi*

ABSTRACT

The aims of this study was to examine the ability of willow bark extract to prevent kidney tissue damage from *T. evansi* infection. This study used 25 rats which were randomly divided into 5 treatment groups, each groups consisted of 5 rats. Rats in control group (K0) were not infected with *T. evansi* and without administration of willow bark extract. Group 1 (P1) was infected with 10³/0,3 ml of *T. evansi* without willow bark extract administration. Group 2, 3, and 4 were infected with 10³/0,3 ml *T. evansi* and received willow bark extract at dose of 30, 45, and 60 mg/kg bw, respectively. Willow bark extract were administered for 3 days consecutively. On day 4, the rats were sacrificed using chloroform and the kidneys were collected for histopathological examination. Data were analyzed descriptively. The results showed that the administration of willow bark extract at doses of 30 and 45 mg/kg bw were able to prevent damage of tubule cells and glomerular renal, while the administration of 60 mg/kg bw resulted in kidney damage, indicated by necrosis in tubular glomerular cells. It could be concluded that willow bark extract at doses of 30 and 45 mg/kg bw were effective to prevent tissue damage in kidneys.

Key words: kidneys, willow, *Trypanosoma evansi*

PENDAHULUAN

Trypanosomiasis atau yang sering disebut juga sebagai penyakit sura yang disebabkan oleh *Trypanosoma evansi* (*T. evansi*) merupakan salah satu penyakit hewan menular (PHM) penting pada ternak kuda dan ruminansia besar, khususnya ternak sapi dan kerbau. Penyebaran penyakit trypanosomiasis sangat luas hampir di seluruh pulau besar di Indonesia dan dapat menyerang berbagai jenis hewan ternak dan satwa liar. Kejadian penyakit ini sangat bervariasi tergantung kepekaan hewan dan faktor-faktor yang memengaruhinya (Soulsby, 1982). Penyakit ini telah ditemukan di Indonesia sejak 1808 tetapi patogenesis dan epidemiologinya pada sapi dan kerbau belum banyak terungkap. Hewan yang banyak terserang adalah kerbau, sapi, kuda, babi dan anjing. Penyakit ini ditularkan dari hewan satu ke lainnya oleh gigitan lalat penghisap darah yang bertindak sebagai vektor,

terutama *Tabanus* sp. dan lalat *Haematopoda* spp. (Partoutomo *et al.*, 1996).

Menurut Damayanti *et al.* (1994), infeksi sura dapat ditemukan di hati, otak, ginjal, paru-paru dan limpa. Pada ginjal dari penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa infeksi *T. evansi* menimbulkan gambaran mikroskopis seperti kongesti, hemoragi, pembesaran glomerulus dan degenerasi glomerulus (Astuti *et al.*, 2009).

Ginjal merupakan organ kedua setelah hati, yang paling sering menjadi sasaran perusakan oleh zat-zat kimia. Hal ini disebabkan banyak zat kimia yang diekskresikan melalui urine (Gerhastuti, 2009). Ginjal juga sangat berperan dalam mempertahankan homeostasis tubuh dengan menghasilkan urine serta sebagai tempat untuk pembentukan renin dan eritropoetin (Junquera dan Carniero, 1997). Oleh karena, itu ginjal yang berperan dalam proses ekskresi suatu obat, apabila terjadi gangguan fungsi ginjal, akan mengakibatkan perubahan pada farmakodinamika obat

yang disebabkan karena perubahan kadar obat di dalam darah, terutama obat yang sebagian besar diekskresikan melalui ginjal (Yoshitani, 2002).

Sejumlah senyawa yang memiliki struktur kimia seperti flavonoid, terpenoid, kuinolid, dan fenolik mengandung zat aktif antiprotozoa yang umumnya dapat diisolasi dari berbagai tumbuhan tingkat tinggi (Harijanto, 2003). Salah satu tanaman yang dapat dijadikan sebagai tumbuhan obat-obatan adalah tanaman jaloh (*Salix tetrasperma* Roxb) yang telah terbukti sebagai obat antipiretik (Chrubasik *et al.*, 2000; Fabricant dan Farnsworth, 2001), anti-inflamasi (Fiebich dan Chrubasik, 2004; Khayyal *et al.*, 2005), dan anti-oksidan (Kahkonen *et al.*, 1999). Di daerah Aceh, khususnya di Kabupaten Aceh Besar telah lama diketahui sejenis tanaman yang digunakan sebagai obat tradisional, dalam bahasa Aceh disebut jaloh (*bak sijaloh*). Tanaman ini termasuk famili Salicaceae, *Salix tetrasperma* Roxb. Berdasarkan bukti-bukti empiris jaloh secara tradisional biasa digunakan masyarakat untuk mengobati demam menggigil (Sugito *et al.*, 2008). Pemanfaatannya tidak hanya sebagai bahan obat pada manusia tetapi juga pada ternak (Sugito *et al.*, 2007).

Tanaman obat yang digunakan biasanya dalam bentuk simplisia (bahan yang dikeringkan dan belum mengalami pengolahan apapun). Simplisia tersebut bisa berasal dari akar, daun, bunga, biji, buah, dan kulit batang (Syukur dan Hernani, 2002). Menurut penelitian Wahyudi (2009), ekstrak kulit batang jaloh dapat menurunkan persentase parasitemia pada mencit yang diinfeksi Plasmodium. Trypanosoma dan Plasmodium adalah protozoa dalam darah dan berada dalam satu kelas Apicomplexa. Diharapkan kulit batang jaloh ini juga berfungsi untuk anti trypanosomiasis. Untuk dapat digunakan sebagai obat, suatu bahan kimia haruslah aman bagi pengguna dan tidak merusak organ tubuh. Berdasarkan hal tersebut maka dilakukan penelitian mengenai pengaruh ekstrak kulit batang jaloh mampu menghambat atau mencegah kerusakan ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) akibat diinfeksi *T. evansi*.

MATERI DAN METODE

Pembuatan Ekstrak Etanol Kulit Batang Jaloh

Kulit batang jaloh yang diambil diangin-anginkan sampai kering, lalu dipotong kecil kecil dan dikeringkan kembali dengan menggunakan oven pada suhu 60° C selama 4 jam. Kulit kering ini dihaluskan dengan menggunakan penggilingan sehingga menjadi serbuk dan dimasukkan ke dalam wadah tertutup, selanjutnya dilakukan maserasi dengan menggunakan etanol 70%. Larutan hasil maserasi ini disaring menggunakan pompa vakum yang diberi alas kertas saring. Ekstrak cair kulit batang jaloh tersebut diuapkan (dikentalkan) menggunakan alat rotavator yang dilengkapi penangas air dan pompa vakum (Rotavator R-10 Buchi Switserland). Temperatur penangas ditetapkan 60° C. Penggunaan ekstrak kulit batang jaloh pada penelitian ini terlebih dahulu dilarutkan dengan menggunakan akuades dan *carboxy methyl cellulose* (CMC) 1%.

Infeksi *T. evansi* pada Tikus

Penelitian ini merupakan penelitian lanjutan dari penelitian sebelumnya tentang penggunaan kulit batang jaloh sebagai obat anti *T. evansi* (Rafina, 2014). Dua puluh lima ekor tikus putih dibagi secara acak dalam lima kelompok perlakuan (setiap kelompok terdiri atas lima tikus). Perlakuan kontrol (K0) tanpa infeksi *T. evansi* dan ekstrak kulit batang jaloh. Perlakuan 1 (P1) diberi *T. evansi* 10³/0,3 ml tanpa ekstrak etanol kulit batang jaloh, perlakuan 2 (P2) diberi *T. evansi* 10³/0,3 ml dan ekstrak etanol kulit batang jaloh dosis 30 mg/kg bobot badan, perlakuan 3 (P3) diberi *T. evansi* 10³/0,3 ml dan ekstrak etanol kulit batang jaloh dosis 45 mg/kg bobot badan, perlakuan 4 (P4) diberi *T. evansi* 10³/0,3 ml dan ekstrak etanol kulit batang jaloh dosis 60 mg/kg bobot badan. Ekstrak diberikan secara oral dengan menggunakan sonde lambung selama tiga hari berturut-turut. Pada hari ke-4 perlakuan seluruh hewan percobaan dieutanasia dengan menggunakan kloroform dan diambil organ ginjal untuk pemeriksaan histopatologis. Organ ginjal yang telah diambil dilakukan perendaman di dalam pengawet larutan *buffered neutral formalin* (BNF) 10% dengan pH berkisar antara 6,5-7,5. Jaringan difiksasi dengan larutan BNF 10% dengan perbandingan antara organ dan larutan yaitu 1:10.

Pembuatan Preparat Mikroskopis

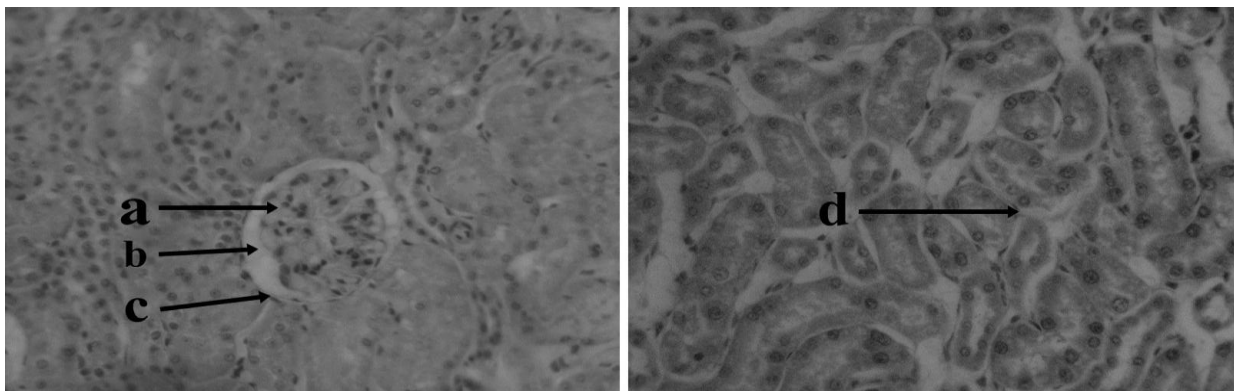
Pembuatan preparat histopatologis diawali dengan fiksasi menggunakan BNF 10%, dehidrasi menggunakan alkohol seri, penjernihan dengan xilol, infiltrasi dalam parafin cair dan *embedding* dalam parafin *block*. Selanjutnya sediaan dipotong dengan menggunakan mikrotom dengan ketebalan 5 µm, kemudian diwarnai dengan hematoksilin dan eosin (HE). Selanjutnya *mounting* menggunakan balsam Kanada dan ditutup dengan kaca penutup (Pinkerton dan Brinkhous, 1957). Pengamatan terhadap perubahan patologis ginjal dilakukan dengan menggunakan mikroskop cahaya dengan pembesaran 10x40 dan dilanjutkan dengan pembuatan foto menggunakan fotomikrograf.

Analisis Data

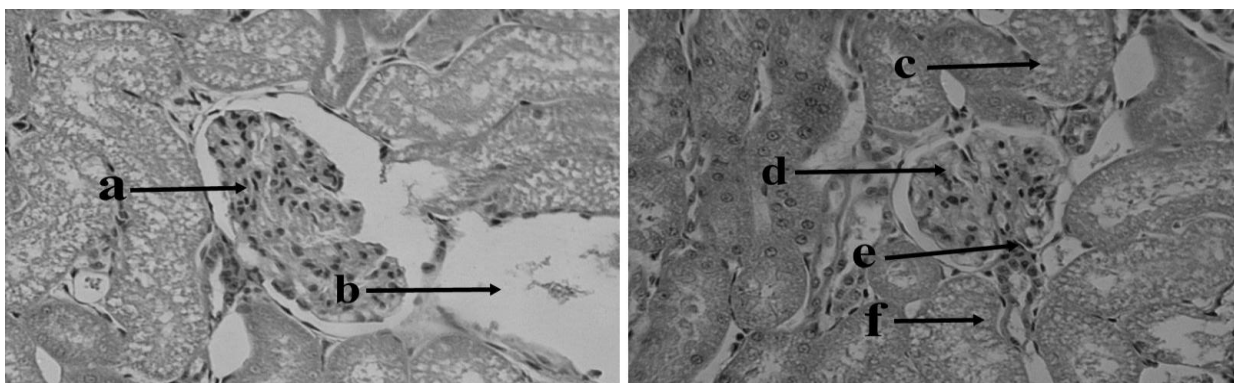
Data hasil pengamatan mikroskopis dianalisis secara deskriptif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

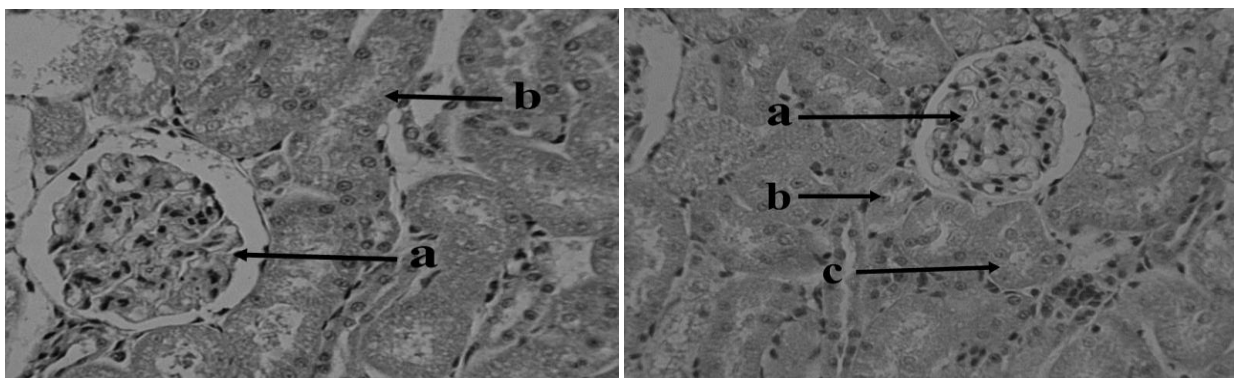
Hasil pengamatan mikroskopis ginjal tikus putih tanpa perlakuan tidak menunjukkan adanya perubahan, sedangkan pada perlakuan yang diinfeksi *T. evansi* dan diberi ekstrak kulit batang jaloh menunjukkan adanya perubahan berupa nekrosis sel-sel tubulus, degenerasi lemak sel tubulus, degenerasi bengkak keruh (*cloudy swelling*), pembengkakan glomerulus, adesi glomerulus dengan kapsula Bowman, glomerulus melisut, dan glomerulus membentuk kista. Gambaran perubahan mikroskopis tersebut disajikan pada Gambar 1, 2, 3, 4, dan 5.



Gambar 1. Gambaran mikroskopis kelompok K0. A= Glomerulus, b= Ruang *Bowman*, c= Kapsula *Bowman*, d= Sel-sel tubulus (HE 400x)

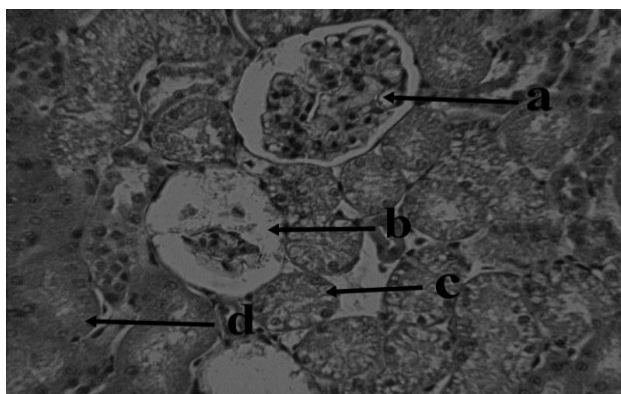


Gambar 2. Gambaran mikroskopis kelompok (P1). a= Glomerulus melisut, b= Glomerulus membentuk siste, c= Degenerasi lemak sel tubulus, d= Glomerulus membengkak, e= Adhesi glomerulus dengan kapsula *Bowman*, f= Nekrosis sel-sel tubulus (HE 400x)



Gambar 3. Gambaran mikroskopis kelompok (P2). a= Glomerulus, b= Degenerasi bengkak keruh (*cloudy swelling*) sel tubulus (HE 400x)

Gambar 4. Gambaran mikroskopis kelompok (P3). a= Glomerulus normal, b= Sel-sel tubulus normal, c= Degenerasi bengkak keruh (*cloudy swelling*) sel tubulus (HE 400x)



Gambar 5. Gambaran mikroskopis kelompok (P4). a= Glomerulus membengkak, b= Glomerulus melisut, c= Nekrosis sel-sel tubulus, d= Degenerasi bengkak keruh (*cloudy swelling*) sel tubulus (HE 400x)

tikus yang tidak diberi perlakuan, tidak menunjukkan adanya infiltrasi leukosit, degenerasi, nekrosis, dan sel-sel epitel glomerulus dan tubulus terlihat normal. Pada Gambar 2, P1 menunjukkan perubahan mikroskopis yaitu nekrosis sel-sel tubulus, adesi glomerulus dengan kapsula Bowman, degenerasi lemak sel tubulus, glomerulus membengkak, glomerulus menjadi lisut dan glomerulus membentuk kista. Perubahan pada pengamatan ini diduga terjadi karena trypanotoksin yang dihasilkan *T. evansi* diduga dapat melisis sel. Dalam pengamatan ini terdapat degenerasi lemak yang ditandai adanya vakuola-vakuola lemak di dalam sitoplasma sel tubulus. Dikemukakan oleh Ressang (1984) bahwa toksik yang dihasilkan *T. evansi* belum pernah dibuktikan tetapi diduga bahwa zat tersebut terbentuk pada penghancuran *T. evansi* oleh zat-zat trypanolitik dalam serum darah. Astuti dan Medeastuti (2006) melaporkan peningkatan *T. evansi* menyebabkan terjadinya gangguan metabolisme seperti degenerasi. Degenerasi lemak merupakan akumulasi lemak dalam sitoplasma sel yang biasanya terjadi dalam sel-sel parenkimatosa. Lemak yang hilang akan terbentuk vakuola-vakuola sehingga sering disebut degenerasi vakuola (Himawan, 1992). Tiga penyebab utama degenerasi sel yaitu virus, kekurangan oksigen, dan keracunan oleh zat-zat toksik dari hewan, tumbuhan atau zat sintetik (Spector dan Spector, 1989). Degenerasi adalah perubahan yang dapat dideteksi di dalam sel. Jika stimulasi berhenti tanpa memberikan kerusakan tetap pada sistem enzim, sel dapat memperoleh kembali fungsi normalnya, tetapi jika tidak, sel-sel tersebut akan mengalami kematian sel atau nekrosis.

Nekrosis merupakan tahap lanjut dari degenerasi karena terlalu banyak bahan-bahan yang harus direabsorpsi kembali oleh sel-sel tubulus sehingga terjadi kematian sel. Nekrosis dalam penelitian ini juga diduga akibat adanya zat toksik yang dihasilkan oleh parasit dan peningkatan jumlah parasit di dalam darah. Harijanto (2000) melaporkan bahwa terjadi perubahan histopatologis ginjal yang terinfeksi oleh parasit. Akibat infeksi *P. berghei* menyebabkan nekrosis sel-sel tubulus dan glomerulus ginjal akibat parasitemia. Hal yang sama dilaporkan oleh Angelina *et al.* (2000), bahwa apabila ada zat toksik yang mengikuti aliran darah dan masuk ke ginjal, maka sel-sel akan mengalami perubahan ke arah kematian sel yang disebut nekrosis.

Kerusakan glomerulus pada penelitian ini ditandai dengan terjadinya nekrosis, proliferasi dari sel membran kapsula Bowman, infiltrasi sel radang, dan pembengkakan glomerulus. Pembengkakan glomerulus terjadi karena adanya proliferasi endotel dan infiltrasi sel-sel leukosit karena kompleks imun yang mengendap akibat respons peradangan. Hal ini sesuai dengan yang dikemukakan oleh Jubb dan Kennedy (1970) bahwa pembengkakan glomerulus terjadi perubahan-perubahan berupa proliferasi kapsula Bowman sehingga mengakibatkan terjadinya adhesi antara glomerulus dengan kapsula Bowman dan penyempitan

ruang Bowman. Ressang (1984) menambahkan kerusakan glomerulus yang parah dapat mengganggu sistem vaskular peritubular dan berpotensi untuk mengalirkan zat racun ke tubulus, sebaliknya kerusakan yang parah pada tubulus akibat peningkatan tekanan intra glomerulus dapat menyebabkan atropi glomerulus. Penelitian ini juga sejalan dengan yang dikemukakan oleh Thomas (1988), bahwa nefritis interstisial disertai dengan adanya invasi sel radang yang menahun, atropi atau menghilangnya tubulus dan glomerulus dan pendapat tersebut di atas mendukung hasil penelitian ini.

Gambar 3 dan 4 pada P2 dan P3 terlihat sel-sel tubulus yang mengalami nekrosis ringan, glomerulus normal, dan sel-sel tubulus mengalami degenerasi bengkak keruh, disebabkan senyawa-senyawa yang terkandung dalam ekstrak kulit batang jaloh yang memiliki fungsi untuk mencegah terjadinya kerusakan pada sel-sel tubulus dan glomerulus. Perubahan degenerasi sel yang dijumpai pada kelompok ini yaitu adanya struktur berkabut di dalam sel, disebut dengan degenerasi bengkak keruh. Sel yang mengalami degenerasi bengkak keruh memperlihatkan struktur sel membengkak dan sitoplasma bergranula. Menurut Anggriani (2008) degenerasi bengkak keruh terjadi karena pergeseran air ekstraseluler ke dalam sel. Pergeseran ini terjadi karena toksin yang menyebabkan perubahan muatan listrik permukaan sel epitel tubulus, transpor aktif ion dan asam organik, dan kemampuan mengonsentrasikan dari ginjal yang akhirnya mengakibatkan tubulus rusak, aliran kemih terganggu, tekanan antar tubulus meningkat, kecepatan filtrasi glomerulus menurun. Degenerasi bengkak keruh merupakan bentuk degenerasi yang paling ringan serta bersifat *reversibel*. Hal ini diduga yang menyebabkan lumen tubulus proksimal mengalami penyempitan hingga menutup.

Menurut Sugito *et al.* (2008), pada ekstrak kulit batang jaloh terdapat senyawa terpenoid dan flavonoid yang diduga sebagai penghambat pertumbuhan parasit. Fungsi flavonoid merangsang aktivitas enzim yang mengatalisis proses untuk mengeluarkan senyawa-senyawa kimia yang bersifat toksik. Flavonoid dapat mereduksi inflamasi dengan cara menghambat sintesis prostaglandin dan menurunkan permeabilitas kapiler sehingga mencegah tanda-tanda inflamasi (Indraswary, 2011). Flavonoid juga dapat menurunkan proses inflamasi dan menjaga regulasi sel normal dengan menghentikan siklus sel normal dengan sel yang rusak sehingga tubuh memiliki waktu untuk memperbaiki atau menghancurkan sel-sel yang rusak tersebut sebelum berproliferasi (Nelly *et al.*, 2013). Senyawa kimia yang terkandung dalam kulit batang jaloh bersifat anti-inflamasi dan anti-oksidan (Fiebich dan Chrusasik, 2004).

Gambar 5 pada P4 terjadi kerusakan pada sel-sel tubulus dan glomerulus. Hal ini diduga karena efek toksik dosis yang tinggi menyebabkan perubahan histopatologis yang semakin berat. Dilaporkan oleh Thureau *et al.* (1997), bahan toksik yang difiltrasi oleh

glomerulus yang akan direabsorpsi kemudian disekresikan oleh sel-sel tubulus dan apabila terjadi dalam dosis yang lebih tinggi dapat mengakibatkan terganggunya metabolisme energi yang untuk memelihara fungsi normal sel epitel. Guyton dan Hall (1997) menyatakan zat kimia yang terlalu banyak di dalam ginjal akan mengakibatkan kerusakan sel, seperti infiltrasi sel radang, degenerasi melemak, piknosis dan kongesti. Disebutkan dalam penelitian Alboneh (2010), perubahan mikroskopis ginjal cenderung meningkat sesuai dengan kenaikan dosis yang diberikan. Hal ini sesuai dengan respons terapi dan respons toksik, semakin tinggi konsentrasi maka respons yang ditimbulkan semakin besar. Pada penjelasan di atas menunjukkan ekstrak kulit batang jaloah mempunyai kemampuan untuk mencegah atau melindungi kerusakan struktur sel ginjal yang diinfeksi *T. evansi*.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak kulit batang jaloah pada dosis 30 dan 45 mg/kg bobot badan memiliki efektivitas yang lebih baik untuk mencegah kerusakan struktur jaringan ginjal.

DAFTAR PUSTAKA

- Alboneh, S.F.H. 2010. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) terhadap Ginjal Mencit Balb/c. **Artikel Penelitian**. Universitas Diponegoro, Semarang.
- Angelina, G.H., A. Azmizah, dan S. Soehartojo. 2000. Pengaruh pemberian air sungai dan PDAM jangir terhadap perubahan histologis ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*). **J. Med. Ked. Hewan**. 16(3):180-185.
- Anggriani, Y.D. 2008. Pengaruh Pemberian Teh Kombucha Dosis Bertingkat Per Oral terhadap Gambaran Histologi Ginjal Mencit Balb/c. **Skripsi**. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang.
- Astuti dan F. Mediastuti. 2006. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Mindi (*Melia azedarach* L.) terhadap Tingkat Parasitemia *Trypanosoma evansi* pada Mencit. Naskah dipresentasikan pada Seminar Internasional: **3rd Life Science Post Graduate Conference**. USM. Malaysia. 3:23-27
- Astuti, U.N.W., D. Rismawati, S. Hidayati, dan S.H. Suntoro. 2009. **Pemanfaatan Mindi (*Melia azedarach* L.) sebagai Antiparasit *Trypanosoma evansi* dan Dampaknya terhadap Struktur Jaringan Hepar dan Ginjal Mencit**. Kemajuan Terkini Riset. Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta.
- Chrubasik, S., O. Kunzel, A. Model, C. Conradt, and A. Black. 2000. Treatment of low back pain a herbal or synthetic antirheumatic: a randomized controlled study. **Am. J. Med.** 109:112-114.
- Damayanti, R., R.J. Graydon, and P.W. Ladds. 1994. The pathology of experimental *Trypanosoma evansi* infection in the Indonesian buffalo (*Bubalus bubalis*). **J. Comp. Path.** 110:237-252.
- Fabricant, D.S. and N.R. Fransworth 2001. The value of plants used in traditional medicine for drug discovery. **Env. Health. Perspect.** 109:69-75.
- Fiebich, B.L. and S. Chrubasik. 2004. Effects of an ethanolic salix extract on the release of selected inflammatory mediators in vitro. **Phytomedicine**. 11:135-138.
- Gerhastuti, B.C. 2009. Pengaruh Pemberian Kopi Dosis Bertingkat Per Oral selama 30 hari terhadap Gambaran Histologi Ginjal Tikus Wistar. **Skripsi**. Universitas Diponegoro. Semarang.
- Guyton A.C. dan J.E. Hall. 1997. **Buku Ajar Fisiologi Kedokteran**. (Diterjemahkan Setiawan, I., K.A. Tengadi, dan A. Santoso). Edisi ke-9. EGC, Jakarta.
- Harijanto, P.N. 2000. **Malaria Epidemiologi. Patogenesis, Manifestasi Klinik & Penanganannya**. EGC, Jakarta.
- Harijanto, P.N. 2003. **Manifestasi Klinis Malaria Berat**. Makalah dalam Kursus Malaria. Kongres Nasional PETRI IX. Manado.
- Himawan, S. 1992. **Kumpulan Kuliah Patologi**. UI Press. Jakarta.
- Indraswary, R. 2011. Efek Konsentrasi Ekstrak Buah Adas (*Foeniculum vulgare* Mill) Topikal pada Epitelisasi Penyembuhan Luka Gingiva Labial Tikus Sprague Dawley In Vivo. **Skripsi** Universitas Sultan Agung. Semarang.
- Jubb, K.V.F. and P.C. Kennedy 1970. **Pathology of Domestic Animals**. 2th ed. Academic Press, New York.
- Junquera, L.C. dan J. Carneiro. 1997. **Histologi Dasar**. (Diterjemahkan Tambayong, J.) Edisi 8. EGC, Jakarta
- Kahkoon, M.P., A.I. Hopia, H.J. Vourela, J.P. Rauha, K. Pihlaja, T.S. Kujala, and M. Hainonen. 1999. Antioxidant activity of plant extract containing phenolic compounds. **J. Agric. Food. Chem.** 47:3954-3962.
- Khayyal, M.T., M.A. El-Ghazaly, D.M. Abdullah, S.N. Okpanyi, and O. Kelber 2005. Mechanism involved in the anti-inflammatory effect of a standardized willow bark extract. **Arzneimittelforschung**. 55:677-687.
- Nelly, I. Kusharyanti, dan Mardhia. 2013. Efek nefroprotektif fraksi etil asetat daun kesum (*Polygonum minus* huds) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang diinduksi cisplatin. **Jurnal Mahasiswa PSPD FK Universitas Tanjungpura**. 3(1):1-24.
- Partoutomo, S., A. Husein, S. Muharsini, dan R. Damayanti. 1996. Rangkuman Hasil Penelitian Survei di Balai Penelitian Veteriner. **Prosiding Seminar Nasional Peternakan dan Veteriner**, Cisurua, Bogor. 5:145-156.
- Pinkerton, S. and C. Brinkhous. 1957. **Manual of Histologic and Special Staining Technics**. London.
- Rafina, A. 2014. Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Batang Jaloah (*Salix tetrasperma* Roxb) terhadap Gambaran Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinfeksi *Trypanosoma evansi*. **Skripsi**. Fakultas kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh.
- Ressang, A.A. 1984. **Patologi Khusus Veteriner**. Edisi 2. Percetakan Bali. Denpasar.
- Soulsby, E.J.L. 1982. **Helminths, Arthropods and Protozoa of Domesticated Animals**. 7th ed. Bailliere Tindall, London.
- Spector, W.G. and T.D. Spector. 1989. **An Introduction to General Pathology**. Diterjemahkan Soetipo, N.S., Harsoyo, A. Hana, dan P. Astuti. Edisi 3. Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- Sugito, E. Rahmi, dan R. Sumarni. 2008. Penentuan dosis letal ekstrak n-heksan kulit batang jaloah (*Salix tetrasperma* Roxb) dan efeknya terhadap perubahan histopatologis hati dan ginjal mencit. **Prosiding Seminar Nasional dan Rapat Tahunan Dekan Bidang Ilmu-Ilmu pertanian (BKS-PTN) Indonesia Wilayah Barat**. Banda Aceh.
- Sugito, W., D.A. Manalu, E. Astuti, Handaryani, dan Chairul 2007. Morfometrik usus dan performa ayam broiler yang diberi cekaman panas dan ekstrak n-heksan kulit batang jaloah (*Salix tetrasperma* Roxb). **Media Peternakan**. (3):198-206.
- Syukur, C. dan Hernani. 2002. **Budi Daya Tanaman Obat Komersial**. Penerbit Swadaya. Jakarta.
- Thomas, C. 1988. **Histopatologi Buku Teks dan Atlas untuk Pelajaran Patologi Umum dan Khusus**. Edisi 10. Penerbit EGC, Jakarta.
- Thurau, K., J.W. Beylan, and J. Mason. 1997. Pathophysiology of acute renal failure. **Renal Disease**. 41:64-88.
- Wahyudi. 2009. Uji Aktivitas Etanol dan N-Heksan Daun Jaloah (*Salix Tetrasperma* Roxb) terhadap Persentasi Parasitemia pada Mencit (*Mus musculus*) yang Diinfeksi *Plasmodium berghei*. **Skripsi**. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala. Banda Aceh.
- Yoshitani, T., H. Yagi, N. Inotsume, and M. Yasuhara. 2002. Effect experimental renal failure on the pharmacokinetics of losartan in rats. **Biol. Pharm. Bull.** 25(8):1077-1083.