

PERUBAHAN STRUKTUR MAKROSKOPIS HATI DAN GINJAL MENCIT YANG DIBERI EKSTRAK BATANG SIPATAH-PATAH (*Cissus quadrangula* Salisb.)

Ria Ceriana¹⁾ dan Widya Sari²⁾

¹⁾Jurusan Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Ubudiyah Indonesia

²⁾Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Unsyiah Banda Aceh

ABSTRAK

Tumbuhan Sipatah-patah telah banyak digunakan untuk berbagai penyakit seperti penyakit tulang, namun belum terdapat informasi tentang efek toksiknya terhadap hati dan ginjal. Penelitian ini bertujuan mengamati efek toksik ekstrak batang *C. quadrangula* Salisb. terhadap gambaran makroskopis hati dan ginjal mencit yang diberikan secara oral. Penelitian ini akan menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL), yang terdiri atas empat perlakuan dan lima ulangan. Perlakuan berupa empat taraf dosis ekstrak batang *C. quadrangula* Salisb. yaitu: 0 mg/kg bb (P₀), 105 mg/kg bb (P₁), 210 mg/kg bb (P₂), dan 315 mg/kg bb (P₃). Data penelitian berupa gambar dibahas secara deskriptif. Hasil penelitian menunjukkan bahwa hati dan ginjal mengalami perubahan secara makroskopis. Warna hati terlihat semakin memucat seiring peningkatan dosis. Jadi, ekstrak batang sipatah-patah dapat mempengaruhi perubahan struktur makroskopis hati dan makroskopis ginjal.

Kata Kunci: Hati, ginjal, ekstrak *Cissus quadrangula* Salisb.

PENDAHULUAN

Masyarakat sudah lama menggunakan obat-obatan tradisional yang berasal dari tumbuh-tumbuhan. Salah satu tanaman yang digunakan oleh masyarakat Indonesia khususnya di Aceh adalah tanaman Sipatah-patah (*Cissus quadrangula* Salisb.). Menurut Sabri *et al.* (2009), ekstrak batang Sipatah-patah mengandung kalsium yang lebih tinggi dibandingkan dengan jenis *Cissus quadrangularis* Linn yang terdapat di India. Selain itu, batang Sipatah-patah mengandung fitoestrogen yang termasuk golongan steroid. Kandungan kalsium pada tanaman ini bermanfaat dalam membantu pemenuhan kalsium dalam proses osteogenesis sedangkan fitoestrogen dapat menggantikan fungsi estrogen pada wanita. Djuwita *et al.* (2012), melaporkan bahwa ekstrak batang Sipatah-patah dapat membantu proses osteogenesis dengan terjadinya proliferasi dan diferensiasi sel tulang menjadi osteoblas.

Masyarakat memanfaatkan tanaman Sipatah-patah sebagai obat penyembuhan penyakit seperti rematik dan patah tulang. Pengobatan rematik dilakukan dengan

meminum rebusan daun tumbuhan tersebut dan ditambahkan dengan unsur-unsur yang lain. Pengobatan patah tulang dilakukan dengan cara meminum air rebusan dan plester eksternal (sabri *et al.* 2009). Menurut Senthamari *et al.* (2013) ekstrak CQ memiliki aktivitas antiartritik yang dapat mengurangi peradangan pada rematik. Sendi yang semula terlihat kemerahan, bengkak dan sendi yang imobilitas berkurang setelah diberikan perlakuan ekstrak CQ. Jadi, tanaman ini berpotensi dapat menangani inflamasi. Menurut Deka *et al.* (1994), CQ dapat mempercepat proses penyembuhan tulang radius ulna pada anjing dan dibuktikan dengan menggunakan radiograf. Jadi, ekstrak batang Sipatah-patah berpotensi sebagai bahan suplemen atau obat untuk membantu proses osteogenesis dan perbaikan kerusakan tulang.

Proses osteogenesis pada tulang dapat bersumber dari sel osteoprogenitor yang selanjutnya menjadi preosteoblas (Mescher 2010) dan sel punca mesenkimal (*mesenchymal stem cell*) (Baron 2008). *Mesenchymal stem cell* (MSC) dapat didefinisikan sebagai sel yang mampu berkembang (berdiferensiasi) menjadi

berbagai tipe sel mesenkim seperti fibroblas, kondrosit, osteoblas, mioblas dan adiposit (Halim *et al.* 2010). Jaringan MSC pertama kali diidentifikasi dalam sumsum tulang manusia sebagai sel yang mampu berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi jaringan ikat seperti tulang dan kartilago (Lanza *et al.* 2006). Sel ini dapat ditemukan dalam berbagai jaringan dewasa seperti lemak (Zuk *et al.* 2001), sumsum tibia dan femur (Murphy *et al.* 2002), dan bagian jaringan fetus seperti plasenta (Miao *et al.* 2004) dan darah tali pusat (Secco *et al.* 2008). Jaringan MSC mampu berdiferensiasi menjadi osteosit, kondrosit, adiposit dan berbagai jenis sel penyusun jaringan ikat (Vaananen 2005), otot, stroma sumsum, tendon, dan ligament (Minguell *et al.* 2001). Selain itu, MSC dapat mengalami transdiferensiasi (yang menyebabkan perubahan alur diferensiasi) menjadi sel saraf (Halim *et al.* 2010). *Mesenchymal stem cell* dapat digunakan untuk pengobatan berbagai penyakit degeneratif diantaranya osteoporosis melalui terapi penggantian sel (Bongso dan Richards 2004). Penelitian mengenai potensi ekstrak batang Sipatah-patah dalam pengobatan penyakit degeneratif khususnya anti osteoporosis telah dilakukan oleh Sabri *et al.* (2009) dan Potu *et al.* (2010), tetapi pada spesies yang berbeda yaitu *Cissus quadrangularis* Linn dari India. Ekstrak batang Sipatah-patah (Sabri *et al.* 2009) dan *Cissus quadrangularis* (Potu *et al.* 2010), dapat meningkatkan kualitas tulang pada tikus ovariektomi dengan adanya peningkatan ketebalan tulang kortikal dan trabekula. Penelitian lain menunjukkan bahwa ekstrak batang Sipatah-patah dapat membantu proses osteogenesis. Mustafa *et al.* (2011) melaporkan adanya peningkatan kualitas tulang fetus yaitu adanya penambahan panjang tulang femur dan semakin besar rangka tubuh pada masa pertumbuhan. Ekstrak CQ secara *in vitro* dapat meningkatkan proliferasi dan diferensiasi sel tulang (Djuwita *et al.* (2012) dan *stem cell* (Ceriana, *et al.* 2014). Jadi, ekstrak CQ dapat membantu pertumbuhan dan perbaikan jaringan tulang. Namun demikian, belum diketahui efek

toksitas pada tanaman ekstrak batang Sipatah-patah baik secara makroskopis maupun mikroskopis. Karena itu, penelitian ini penting dilakukan untuk mengetahui efek toksitas makroskopis dengan mengamati organ hati dan ginjal pada mencit yang diberi ekstrak batang Sipatah-patah. Penelitian ini bertujuan mengamati efek toksik ekstrak batang *C. quadrangula* Salisb. terhadap gambaran makroskopis hati dan ginjal mencit yang diberikan secara oral. Manfaat penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi efek toksik ekstrak batang *C. quadrangula* Salisb. terhadap hati dan ginjal mencit, sehingga dapat menjadi pertimbangan untuk diaplikasikan sebagai bahan baku suatu obat.

METODE PENELITIAN

Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan di Laboratorium Mikroteknik dan Laboratorium Riset Jurusan Biologi FMIPA Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh dari bulan Desember 2015 - Mei 2016.

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah kandang mencit ukuran 48 cm x 36 cm x 13 cm, kawat jaring, pipet tetes, alat tulis, sarung tangan, timbangan, kamera digital, alat bedah, sonde, baki bedah, timbangan analitik, gelas *beaker*, *evaporator*, labu *kjeldahl*, oven, mikrotom, *scalpel* dan *waterbath*.

Bahan-bahan yang digunakan yaitu mencit, ekstrak batang *C. quadrangula* Salisb, pelet jenis 789-S, kapas, akuades, larutan NaCl fisiologis, parafin, alkohol bertingkat dari 70% sampai absolut. Digunakan pula xilol, parafin, *mounting media*, hematoksilin, eosin, akuades, entelan, kertas manila, kertas label, dan plastik.

Rancangan Percobaan

Penelitian ini akan menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL). Penelitian ini menggunakan empat perlakuan dan lima ulangan. Perlakuan berupa empat taraf dosis

ekstrak batang *C. quadrangula* Salisb. yaitu: 0 mg/kg bb (P₀), 750 mg/kg bb (P₁), 1500 mg/kg bb (P₂), dan 3000 mg/kg bb (P₃). Data yang diperoleh dijelaskan secara deskriptif.

Cara Kerja

Pengambilan Sampel Tumbuhan

Sampel tumbuhan *C. quadrangula* Salisb. diperoleh di daerah Kawasan Ujung Batee, Aceh Besar. Sampel yang diambil yaitu bagian batang yang masih muda dan segar kemudian dipotong-potong sepanjang sekitar 1 cm, selanjutnya dikering-anginkan pada suhu kamar sampai kering (Sabri *et al.*, 2011).

Ekstraksi

Sampel batang tanaman *C. quadrangula* Salisb. yang sudah kering dimasukkan ke dalam inkubator dengan suhu 60°C selama 48 jam. Setelah kering, batang sipatah-patah kemudian dihaluskan dengan penggilingan sehingga menjadi serbuk. Serbuk ini kemudian dimaserasi dengan menggunakan etanol 95%. Ekstrak cair sipatah-patah tersebut selanjutnya dikentalkan dengan *rotary evaporator*. Untuk mempermudah pemberian kepada hewan coba, ekstrak dibuat dalam bentuk suspensi berupa ekstrak cair (Sabri *et al.*, 2011).

Proses pemeliharaan hewan coba

Penelitian ini menggunakan 20 ekor mencit jantan (*Mus musculus* L.) galur Swiss Webster berumur 2 bulan dengan berat badan antara 20 - 25 g. Mencit yang digunakan diperoleh dari vivarium Jurusan Biologi Fakultas FMIPA Universitas Syiah Kuala. Hewan dipelihara di dalam bak plastik berukuran 48 cm x 36 cm x 13 cm yang dialasi sekam dan ditutup menggunakan jaring kawat. Mencit diberi makan dan minum secara *ad libitum*.

Proses pemberian ekstrak batang *C. quadrangula* Salisb.

Ekstrak *C. quadrangula* Salisb diberikan setiap hari selama 2 minggu (14 hari) pada pukul 12.00 WIB sesuai dengan dosis yang

ditetapkan. Pemberian ekstrak diberikan secara oral dengan menggunakan sonde. Sebelum pemberian obat uji, hewan percobaan dipuaskan selama 12 - 16 jam tetapi minum tetap diberikan. Selanjutnya makanan kembali diberikan 6 jam setelah pemberian obat uji (Yusuf, 2011).

Pengambilan Organ

Mencit dikorbankan pada hari ke 15 kemudian dibedah untuk diambil organ hati dan ginjalnya. Selanjutnya organ dicuci menggunakan NaCl fisiologis lalu ditimbang. Organ selanjutnya diamati baik warna, ukuran dan gejala toksisitas lainnya.

Parameter Penelitian

Parameter yang diamati dalam penelitian ini adalah struktur organ seperti warna dan ukuran organ hati dan ginjal.

Analisis Data

Data hasil penelitian dianalisis secara deskriptif, yang ditampilkan dalam bentuk tabel dan gambar.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hati merupakan organ yang memiliki permukaan superior yang cembung dan terletak di bawah diafragma. Bagian bawah hati berbentuk cekung dan merupakan atap dari ginjal, lambung, pankreas, dan usus. Hati memiliki lobus, setiap lobus hati terbagi menjadi struktur-struktur yang disebut sebagai lobulus, yang merupakan unit mikroskopis (Price dan Wilson, 2006).

Hati merupakan organ yang penting dalam mendetoksifikasi berbagai zat asing dan toksin. Secara histologi hati terdiri dari lobulus-lobulus yang terdiri dari sel hati yang dibatasi oleh sinusoid. Selain itu, terdapat sel *Kupffer* yang memfagosit zat-zat asing yang masuk ke dalam tubuh. Sel *Kupffer* merupakan sistem monosit-makrofag, dan fungsi utamanya adalah memfagositosis bakteri dan benda asing lain dalam darah. Sejumlah 50% dari semua makrofag dalam darah adalah sel *Kupffer*,

sehingga hati merupakan salah satu organ penting dalam pertahanan melawan invasi bakteri dan toksik (Price dan Wilson, 2006).

Berdasarkan hasil penelitian terjadi perubahan warna dan ukuran pada organ hati yang diberi ekstrak tanaman Batang Sipatah-patah (Gambar 1).



Gambar 1. Struktur Makroskopis Hati Mencit yang Diberi Ekstrak Batang Sipatah-patah

Hasil pengamatan makroskopis organ hati menunjukkan warna hati pucat dan organ membesar pada dosis 3000 mg/kg bb (P3) dibandingkan kontrol (K), dosis 750 mg/kg bb dan 1500 mg/kg bb (P2). Perlakuan ekstrak batang Sipatah-patah pada dosis 750 mg/kg bb dan 1500 mg/kg bb (P2) tidak mengalami perubahan dibandingkan dengan kontrol. Hati sering menjadi organ sasaran toksik dikarenakan sebagian toksikan memasuki tubuh melalui sistem gastrointestinal, dan setelah diserap oleh usus, zat toksik dibawa oleh vena ke hati. Kerusakan hati disebabkan sel-sel yang mengalami degenerasi dan nekrosis sehingga organ terlihat memucat. Organ hati terlihat membesar dan bengkak karena banyak mengandung air. Toksikan mengakibatkan berbagai jenis kerusakan diantaranya steatosis, nekrosis, kolestasis, sirosis, dan hepatitis (Lu, 1995).

Fungsi utama hati adalah pembentukan dan ekskresi empedu, metabolisme karbohidrat, protein, lemak dan steroid, penimbunan vitamin dan mineral, detoksifikasi, penyimpanan darah dan filtrasi. Hati berperan dalam biotransformasi zat-zat berbahaya misalnya obat

sehingga menjadi zat-zat yang tidak berbahaya yang kemudian diekskresi oleh ginjal (Price dan Wilson, 2006).

Organ kedua yang sangat berpengaruh pada metabolisme tubuh adalah ginjal. Dua ginjal terletak pada dinding posterior abdomen, di rongga luar peritoneum. Sisi medial setiap ginjal merupakan daerah lekukan yang disebut hilum tempat lewatnya arteri dan vena renalis, cairan limfatik, saraf, dan ureter yang membawa urin dari ginjal ke kandung kemih. Jika ginjal dibagi dari atas hingga ke bawah, ada dua bagian utama yaitu korteks di bagian luar dan medula di bagian dalam (Price dan Wilson, 2006).

Setiap ginjal terdiri dari 1-4 juta nefron. Setiap nefron terdiri atas korpuskulus renal, tubulus kontortus proksimal, lengkung henle dan tubulus kontortus distal. Korpuskulus renal terdiri atas kapiler, yaitu glomerulus yang dikelilingi oleh kapsula epitel berdinding ganda yang disebut kapsula Bowman (Junqueira *et al.*, 1998).

Ginjal merupakan organ yang berperan penting di dalam tubuh. Ginjal merupakan organ sasaran toksin karena ginjal merupakan organ

ekskresi yang dilewati oleh sebagian besar darah tubuh. Ginjal terdiri dari glomerulus yang berperan dalam memfiltrasi darah yang masuk. Selanjutnya proses absorpsi dan reabsorpsi terjadi di dalam tubulus proksimal dan distal

yang berakhir pada tubulus pengumpul. Perubahan struktur makroskopis pada ginjal juga berupa perubahan warna dan ukuran (Gambar 2).



Gambar 2. Struktur Makroskopis Ginjal Mencit yang Diberi Ekstrak Batang Sipatah-patah

Hasil pengamatan makroskopis menunjukkan bahwa warna ginjal pucat dan ukuran organ bertambah besar pada dosis 3000 mg/kg bb dibandingkan kontrol, dosis 750 mg/kg bb dan 1500 mg/kg bb. Ginjal merupakan organ ekskresi yang bertugas memfilter cairan darah untuk membuang zat-zat hasil metabolisme tubuh. Kerusakan ginjal disebabkan sel-selnya mengalami degenerasi dan nekrosis sehingga organ terlihat pucat. Organ ginjal juga mengalami pembengkakan dan membesar, hal tersebut diduga karena banyak mengandung air.

Fungsi ginjal adalah membuang sisa metabolisme tubuh dari hasil pencernaan. Produk-produk ini seperti urea, kreatinin, asam urat, produk akhir dari pemecahan hemoglobin, dan metabolit dari berbagai hormon. Seperti halnya elektrolit, ginjal membuang produk-produk sisa metabolisme dari tubuh. Ginjal juga membuang berbagai toksin dan zat asing lainnya yang diproduksi oleh tubuh atau pencernaan, seperti pestisida, obat-obatan, dan

makanan tambahan. Pemajanan nefrotoksik yang terlalu lama dapat menyebabkan Nekrosis Tubular Akut (NTA) pada ginjal dan selanjutnya akan terjadi Gagal Ginjal Akut (GGA). Selain itu ginjal juga berperan dalam mengontrol volume dan komposisi cairan tubuh. Air dan semua elektrolit dalam tubuh, keseimbangan antara asupan (akibat pencernaan atau produksi metabolik) dan keluaran (akibat ekskresi atau konsumsi metabolik) sebagian besar dipertahankan oleh ginjal. Fungsi pengaturan ginjal ini memelihara kestabilan lingkungan sel-sel yang diperlukan untuk melakukan berbagai macam aktivitasnya (Guyton dan Hall, 1997).

Menurut Koeman (1987), ginjal rentan terhadap pengaruh zat kimia. Kerentanan itu sebagian dapat berdasarkan fungsinya sebagai organ ekskresi yang berhubungan dengan darah dan zat yang terkandung di dalam darah tersebut.

KESIMPULAN

Struktur makroskopis organ hati dan ginjal mengalami perubahan akibat pemberian ekstrak batang sipatah-patah pada dosis 3000 mg/ kg bb. Akan tetapi tidak ada perubahan antara perlakuan kontrol, dosis 750 mg/ kg bb dan

1500 mg/ kg bb. Perubahan struktur makroskopis hati dan ginjal terlihat pada warna organ yang pucat. Secara makroskopis, dosis 750 mg/ kg bb dan 1500 mg/ kg bb aman dijadikan sebagai bahan baku obat-obatan.

DAFTAR PUSTAKA

- Baron R. 2008. *Anatomy and Ultrastructure of Bone-Histogenesis, Growth and Remodeling*. Longwood Avenue. Boston.
- Bongso A, Richards M. 2004. History and Perspective of Stem Cell Research. *Best Practical and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 18: 827-42.
- Ceriana R, Djuwita I, Wresdiyati T. 2014. Ekstrak Batang Sipatah-patah Meningkatkan Proliferasi dan Diferensiasi Sel Punca Mesenkimal Sumsum Tulang. *Jurnal Veteriner*. 15(4): 436-445.
- Deka DK, Lahon LC, Saikia J, Mukit A. 1994. Effect of *Cissus quadrangularis* in Accelerating Healing Process of Experimentally Fractured Radius-Ulna of Dog: A Preliminary Study. *Indian Journal of Pharamacology*. 26: 44-45.
- Djuwita I, Harlystiarini, T Widyaputri, A Efendi, E.M Kaiin dan Nurhidayat. 2010. Tingkat Pertumbuhan dan Analisa Protein Sel-Sel Fibroblas Fetal Tikus Hasil Kultur In Vitro. *Journal of Veterinary Science and Medicine*. 1 (2): 9-16.
- Djuwita I, Irma AP, Adi W dan Mustafa S. 2012. Proliferasi dan Diferensiasi Sel Tulang Tikus dalam Medium Kultur In Vitro yang Mengandung Ekstrak Batang *Cissus quadrangula* Salisb. (Sipatah-patah). *Jurnal Kedokteran Hewan Unsyiah*. 6(2): 75-80.
- Guyton, A. C. and Hall, J. E. 1997. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Terjemahan dari Textbook of Medical Physiology, oleh I. Setiawan, LMA K. A. Tengadi, A Santoso, EGC, Jakarta.
- Halim D, Murti H, Sandra F, Boediono A, Djuwantono T dan Setiawan Boenjamin. 2010. *Stem Cell: Dasar Teori dan Aplikasi Klinis*. Jakarta: Erlangga.
- Junqueira, L. C., Carneiro, J. and Kelley, R. O. 1998. *Histologi Dasar*. Terjemahan dari Basic Histology, oleh J. Tambayong, EGC, Jakarta.
- Koeman, J. H. 1987. *Pengantar Umum Toksikologi*. Terjemahan dari Algemene Inleiding in de Toxicologie, oleh R. H. Yudono, UGM Press, Yogyakarta.
- Lanza R, Gearhart J, Thomas ED, Melton D, Pedersen R, Thomson J, Hogan B, West M. 2006. *Essential of Stem Cell Biology*. Burlington, USA: Elsevier Academic Press.
- Lu, F. C. 1995. *Toksikologi Dasar*. Terjemahan dari Basic Toxicology, oleh E. Nugroho, Universitas Indonesia Press, Jakarta.
- Mescher A. 2010. *Junqueira's Basic Histologi: Text and Atlas*. USA: McGraw-Hill Companies.
- Miao D, Murant S, Scutt N, Genever P dan Scutt A. 2004. Megakaryocyte-bone Marrow Stromal Cell Agregates Demonstrate Increased Colony Formation and Alkaline Phosphatase Expression In Vitro. *Tissue Engineering*. 10: 147-154.
- Minguell JJ, Erices A dan Conget P. 2001. Mesenchymal Stem Cells. *Experiment Biology and Medicine (Maywood)*. 226: 507-520.
- Murphy JM, Dixon K, Beck S, Fabian D, Feldman A dan Barry F. 2002. Reduced Chondrogenic and Adipogenic Activity of Mesenchymal Stem Cells from Patients with Advanced Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatism*. 46: 704-713.
- Mustafa S, Nurhidayat, Sigit K, Priosoeryanto BP, Manalu W. 2011. Kualitas Tulang

- Tikus Betina Normal yang Diberi Ekstrak Sipatah-patah pada Masa Pertumbuhan. *Jurnal Veteriner*. 12(2): 113-119.
- Potu BK, Rao M, Nampurath GK, Chamallamudi MR, Nayak SR, Thomas H. 2010. Anti-osteoporotic Activity of the Petroleum Ether Extract of *Cissus quadrangularis* Linn. in Ovariectomized Wistar Rats. *Chang Gung Medicine Journal*. 33: 252-7.
- Price, L. A. and L. M. Wilson. 2006. *Patofisiologi*. Terjemahan dari Clinical Concept of Diseases Processes, oleh P. Anugrah. EGC, Jakarta.
- Sabri M, Nurhidayat, Sigit K, Priosoeryanto BP, Manalu W. 2009. Analysis of phytochemical and Mineral Content of Sipatah-patah Plant (*Cissus quadrangularis*) from Aceh as Osteoporosis Premedication. *Jurnal Rona Lingkungan*. 2: 109-117.
- Sabri M. 2011. Aktivitas Ekstrak Etanol Batang Sipatah-patah Sebagai Antiosteoporosis pada Tikus (*Rattus norvegicus*). *Disertasi*. Sekolah Pascasarjana. Institut Pertanian Bogor. Bogor.
- Secco M, Zucconi E, Vieira NM, Fogaca LLQ, Cerqueira A, Carvalho MDF, Jazedje T, Okamoto OK, Moutri AR, Zatz M. 2008. Mesenchymal Stem Cells from Umbilical Cord: Do not Discard the Cord. *Neuromuscular*. 18: 17-18.
- Senthamari R, Akilandeswari S, Valarmathi. 2013. Anti Arthritic Activity of *Cissus quadrangularis* I and *Justicia tranquebariensis* in the Treatment of Rheumatism. *International Journal of Pharmaceutical and Chemical Sciences*. 2(3): 1435-40.
- Vaananen HK. 2005. Mesenchymal Stem Cells. *Annals of Medicine*. 37: 469-79.
- Yusuf, H. 2011. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Klausena (*Clausena anisata* Hook.f.). *J. Kedokteran Syiah Kuala*. 11 (1): 1-6.
- Zuk, PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, Benhaim P, Lorenz HP, Hedrick MH. 2001. Multilineage Cells from Human Adipose Tissue: Implications for Cell-Based Therapies. *Tissue Engineering*. 7: 211-28.