

Efek Toksisitas Akut Ekstrak Air Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas*) pada Hematologi

Detty Novia Regina, Nurziwan Acang, Yuktiana Kharisma

Prodi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung,
Bandung, Indonesia

email: detty.noviaregina@gmail.com, n.acang@yahoo.co.id, yuktiana@gmail.com

ABSTRACT: Sweet potato (*Ipomoea batatas* (L.)) is the sixth largest food crop and important for population growth in Asian and African countries. Sweet potato In Japan has been used to treat several diseases. The anthocyanin content in purple sweet potato is a mono or idacetyl derivative 3- (2-glucosil) glucosil -5 glucosil peonidin and sinidin, these compounds function as an antioxidant and free radical scavenger, so they play a role in preventing the occurrence of aging, cancer, and degenerative diseases. The extract leaf from purple sweet potato have an acute toxicity effect. The purpose on this study was to examine the acute toxicity effect of purple sweet potato (*Ipomea batatas* L.) water extract on rat hematology's. Samples used in this study was 11 rats. The research method used descriptive correlational analysis. This shows that the dose of water extract sweet potato (*Ipomoea batatas*) purple is not give toxicity to leukocytes, hemoglobin, platelets in *rattus norvegicus*. ($p > 0,05$).

Keywords: Hemoglobin, leukocytes, platelets, purple sweet potato (*Ipomoea batatas* (L.)), *rattus norvegicus*

ABSTRAK: Ubi jalar (*Ipomoea batatas* (L.)) adalah merupakan tanaman pangan terbesar keenam dan penting untuk pertumbuhan populasi di Negara-negara asia dan Afrika. Dijepang sendiri Ubi jalar telah digunakan untuk mengobati beberapa penyakit. Kandungan antosianin pada ubi jalar ungu adalah turunan mono atau idasetil 3- (2-glukosil) glukosil -5 glukosil peonidin dan sinidin, senyawa tersebut berfungsi sebagai aintioksidan dan penangkap radikal bebas, sehingga berperan untuk mencegah terjadinya penuaan, kanker, dan penyakit degeneratif. Ekstrak daun dari ubi jalar ungu diduga memiliki efek toksisitas akut pada tikus. Tujuan penelitian ini adalah untuk menguji efek toksisitas akut ekstrak air ubi jalar (*Ipomea batatas* L.) ungu terhadap profil darah tikus. Jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah 11 tikus. Adapun metode penelitian yang digunakan adalah analisis deskriptif korelasional. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dosis ekstrak air ubi jalar (*Ipomoea batatas*) ungu tidak memberikan toksisitas terhadap haemoglobin leukosit, trombosit pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

Kata Kunci: Haemoglobin, leukosit, trombosit, tikus putih (*Rattus norvegicus*), ubi jalar (*Ipomoea batatas* (L.) ungu.

1 PENDAHULUAN

Penggunaan bahan alam, terutama yang berasal dari tumbuh-tumbuhan untuk tujuan pencegahan dan pengobatan penyakit telah dikenal sejak zaman dahulu. Umumnya khasiat obat-obat tradisional sampai saat ini hanya didasarkan pengalaman empiris dan belum teruji secara ilmiah. Menurut WHO dan Departemen kesehatan diperlukan penelitian dengan percobaan klinis untuk membenarkan penggunaan obat tradisional tersebut, sehingga penggunaan dapat di pertanggung jawabkan.1

Ketentuan mengenai keamanan mutu berkaitan

dengan toksisitas suatu ekstrak tumbuhan sebelum dikembangkan menjadi suatu produk obat. Toksisitas didefinisikan sebagai kapasitas bahan untuk mencederai suatu organisme hidup. Uji toksisitas akut adalah pengujian dalam menetapkan potensi toksisitas akut, yaitu nilai LD50 dengan mengamati gejala toksik, spectrum efek toksik, dan mekanisme kematian.1

Orang Indian Amerika menggunakan umbi ubi jalar untuk mengobati kehausan dan penurunan berat badan yang berkaitan dengan diabetes. Ubi jalar memiliki nilai gizi yang tinggi dan protein. Ubi jalar memiliki 90% nutrisi per kalori, Vitamin A,C,E,B6, Calcium, Magnesium, Pottasium.2

Ubi jalar (*Ipomoea batatas* (L.)) adalah tanaman umbi ubi jalar adalah makanan pokok atau makanan alternatif di banyak negara. Ubi jalar merupakan tanaman pangan terbesar keenam dan penting untuk pertumbuhan populasi di Negara-negara asia dan Afrika. Dijepang sendiri Ubi jalar telah digunakan untuk mengobati beberapa penyakit.³ Ubi Jalar ungu memiliki kandungan antosianin tinggi. Antosianin bermanfaat bagi kesehatan tubuh manusia karena dapat berfungsi sebagai antioksidan, antidiabetes, antihipertensi, pencegah gangguan fungsi hepar.³

Komponen antosianin pada ubi jalar ungu adalah turunan mono atau idasetil 3-(2-glukosil) glukosil -5 glukosil peonidin dan sinidin, senyawa tersebut berfungsi sebagai antioksidan dan penangkap radikal bebas, sehingga berperan untuk mencegah terjadinya penuaan, kanker, dan penyakit degeneratif.⁴ Pigmen antosianin yang terdapat dalam ubi jalar memiliki stabilitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan sumber lainnya, kestabilan ini dipengaruhi oleh cahaya suhu dan pH.⁵

Ekstrak daun dari ubi jalar ungu memiliki efek toksisitas akut, pada penelitian yang dilakukan terhadap tikus. Tikus diberikan ekstrak dosis tinggi 800mg selama 28 hari. Lalu hasil darah dibandingkan antara kasus dan kontrol, didapatkan peningkatan yang signifikan ($p < 0.05$) pada jumlah leukosit dalam darah. Sedangkan hemoglobin dan enzim hepar seperti AST, ALT dan ALP tidak meningkat secara signifikan.⁶

Penelitian serupa yang dilakukan di Nigeria menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kadar PCV, Hb dan RBC ($p < 0.05$) pada tikus yang diberikan ekstrak daun ubi jalar ungu dibandingkan tikus yang diperlakukan sebagai control. Terdapat peningkatan neutrophil, basophil dan monosit yang signifikan ($p < 0.05$), dimana platelet dan leukosit secara keseluruhan nilainya menurun secara signifikan ($p < 0.05$) terutama limfosit dan eosinophil.⁷ Peningkatan kadar RBC, Hemoglobin dan haematocrit pada tikus putih yang diberikan ekstrak daun ubi Jalar ungu.⁷

Penelitian di Nigeria tahun 2009 yang mengganti pakan unggas dari meizena menjadi ubi jalar ungu menunjukkan bahwa terdapat perubahan hematologi pada unggas yang diberikan pakan ubi jalar ungu. Terdapat peningkatan nilai hemoglobin dan WBC.⁹ Ekstrak ubi jalar ungu memiliki peran dalam meningkatkan kadar hemoglobin, hematokrit

dan kadar sel darah merah yang sebelumnya jumlahnya menurun akibat pemberian natrium nitrit.¹⁰

Dari penelitian sebelumnya banyak menunjukkan bahwa ekstrak daun ubi jalar ungu dapat meingkatkan hemoglobin, hematokrit dan jumlah sel darah merah.^{2,4} Sedangkan efek toksisitas akut pada umbi ubi jalar ungu sendiri masih minim penelitian yang dilakukan. Penelitian yang sudah ada menunjukkan bahwa ekstrak ubi jalar ungu pun meningkatkan kadar hemoglobin, hematokrit dan kadar sel darah merah.⁶

Tujuan dalam penelitian yakni ingin mengetahui Efek Toksisitas acute extract air ubi jalar ungu (*Ipomea Batatas*) terhadap profil darah tikus.

2 METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan untuk menguji efek toksisitas akut dari pemberian efek ekstrak air ubi jalar ungu terhadap darah tikus. Tikus putih atau lebih dikenal *rattus norvegicus* seluruhnya berjenis kelamin betina dan berusia 8-12 minggu. Hewan coba diamati selama 24 jam sampai didapatkan tikus percobaan yang mati. Setelah tikus percobaan mati, maka akan dilakukan pengambilan darah untuk menilai efek toksisitas ekstrak air ubi jalar ungu terhadap kadar hemoglobin, leukosit dan trombosit dalam darah. Metodologi penelitian ini adalah metode analitik eksperimental yang menggunakan organisme hidup yaitu tikus sebagai subjek penelitian. Penelitian eksperimental yang dilakukan menggunakan pendekatan *in vivo* dengan teknik random assignment yaitu suatu metode penunjukan subjek sebagai sampel eksperimen yang di dasarkan bahwan semua subjek memiliki probabilitas yang sama.¹¹

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah Tikus berjenis kelamin betina, tikus dewasa muda dalam keadaan sehat, untuk memastikan kesehatan tikus, akan dilakukan pemeriksaan oleh dokter hewan, tikus tidak sedang hamil, dan tikus yang berusia tikus 8 hingga 12 minggu dengan berat 150-200 gram.

Tikus akan dibagi ke dalam empat kelompok dan diberikan dosis ekstrak air ubi jalar ungu

3 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Tabel 1 Profil Hematologi Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*)

	Hb (g/dl)	Leukosit (mm ³)	Trombosit (mm ³)
Minimum	13,3	3.300	251.000
Median	14,8	7.400	1.125.000
Maximum	16,3	16.300	1.377.000
Observasi	11	11	11
Mean	15,07	7.490,91	1.074.364
SD	1,04	3.480,07	296,311,8
Skewness	-0,09	1,41	-2,08
Kurtosis	1,72	4,9	6,72

Berdasarkan pada Tabel 1 diketahui hasil pengukuran kadar hemoglobin, leukosit dan trombosit. Diketahui nilai tengah profil hematologi pada tikus putih menunjukkan hemoglobin sebesar 14,8 (g/dl) dan termasuk dalam hemoglobin normal, leukosit sebesar 7.400 mm³ dan termasuk dalam hemoglobin normal, dan trombosit sebesar 1.125.000 mm³ dan termasuk dalam trombosit normal.

Tabel 2 Hubungan Pemberian Dosis dengan Profil Darah Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Hemoglobin, Leukosit, dan Trombosit

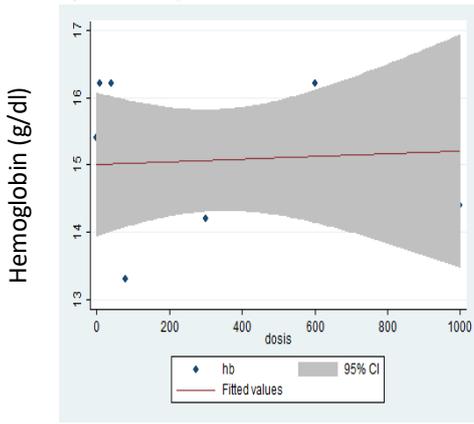
Dosis	P-value
Hemoglobin	0,85
Leukosit	0,29
Trombosit	0,99

Berdasarkan pada Tabel 2 diketahui nilai *p value* hubungan antara dosis dengan haemoglobin sebesar 0,85. Dikarenakan nilai *p value* > alpha (0,85 > 0,05), maka dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara dosis dengan perubahan haemoglobin tikus putih (*Rattus norvegicus*). Nilai *p value* hubungan antara dosis dengan leukosit sebesar 0,29. Dikarenakan nilai *p value* > alpha (0,29 > 0,05), maka dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara dosis dengan perubahan haemoglobin tikus putih (*Rattus norvegicus*). Nilai *p value* hubungan antara dosis dengan hemoglobin sebesar 0,85. Dikarenakan nilai *p value* > alpha (0,85 > 0,05), maka dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara dosis dengan perubahan haemoglobin tikus putih (*rattus norvegicus*). Secara visual hubungan linier digambarkan pada gambar berikut:

dengan dosis yang berbeda-beda yaitu 50, 200, 400, 800 mg/KgBB. Jika tidak ada tanda toksisitas akut atau mortalitas makan penelitian akan dilanjutkan ke tahap ke dua. Pada tahap ke dua membutuhkan tiga ekor tikus, yang akan dibagi ke dalam 3 kelompok. Masing-masing kelompok akan diberikan dosis ekstrak air ubi jalar ungu yang berbeda dan dosis yang diberikan lebih tinggi dibandikan dosis tahap pertama 1000, 1500 dan 2000 mg/KgBB. Tahapan ke tiga dilakukan bila pada tahapan kedua tidak ada tanda toksitas atau kematian tikus. Pada tahap ini membutuhkan tiga ekor tikus yang dibagi ke dalam 3 kelompok. Dosis yang diberikan pada tahap ini lebih tinggi dibandingkan tahap ke dua yaitu 3000, 4000, dan 5000mg/KgBB. Tikus di observasi seldam 24 jam untuk melihat efek toksisitas akut.

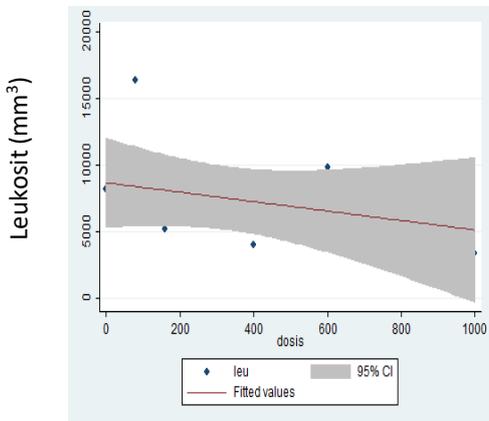
Pengambilan darah dilakukan dengan menggunakan anestesi total bila tikus masih hidup. Selanjutnya darah akan diambil melalui pungsi kardiak agar jumlah dan kualitas darah yang diambil dalam kondisi baik dan cukup. Darah akan diambil dengan jarum nomor 19 hingga 25G menyesuaikan dengan ukuran tikus dan spuit 1cc. Lalu darah akan dimasukkan ke dalam tabung EDTA yang mengandung antikoagulan agar darah tidak cepat membeku dan darah diperiksa ke laboratorium. 12 Darah yang diambil dari tikus akan dinilai jumlah hemoglobin, leukosit dan trombosit selama 24 jam pasca pemberian ekstrak air ubi jalar ungu di laboratorium.

Uji statistik yang digunakan dalam penelitian ini adalah analisis deskriptif korelasional, analisis deskriptif digunakan untuk mengetahui gambaran data penelitian. Sedangkan teknik korelasional digunakan untuk menguji hubungan antara pemberian dosis dengan perubahan profil hematologi yang meliputi: hemoglobin, leukosit, dan trombosit pemberian dosis ekstrak air ubi jalar ungu.



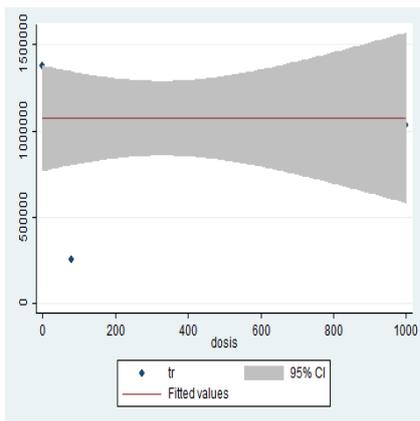
*Dosis (mg)

Gambar 1 Linear Relationship Hb Dan Dosis



*Dosis (mg)

Gambar 2 Linear Relationship Leukosit Dan Dosis



*Dosis (mg)

Gambar 3 Hubungan Dosis Dan Trombosit

Berdasarkan gambar 1 sampai 3 diketahui bahwa dengan jumlah sampel yang hanya 11 menyebabkan rentang 95% CI fitted line (pita abu-abu) lebar dan tidak memperlihatkan hubungan

yang linear. Hal tersebut dibuktikan di tabel 4.2 dimana nilai *p value* pada masing-masing profil hematologi lebih besar dari signifikansi yang ditentukan ($p > 0,05$)

Pada penelitian ini uji yang dipakai ialah ekstrak air ubi jalar (*Ipomoea batatas*) ungu. Ubi jalar (*Ipomoea batatas (L) Lam.*) merupakan tanaman dengan kandungan nutrisi yang tinggi. Kandungan yang terkandung dalam ubi jalar ungu memiliki manfaat yang besar bagi manusia. Dengan demikian uji toksisitas perlu dilakukan untuk mengetahui tingkat keamanan tumbuhan tersebut. Uji toksisitas akut merupakan suatu pengujian untuk mendeteksi efek toksik yang muncul dalam waktu singkat. Ubi jalar (*Ipomoea batatas*) ungu diekstraksi dengan NaCl dengan menggunakan metode *proposed (new) method*. Ekstrak air ubi jalar (*Ipomoea batatas*) ungu inilah yang digunakan untuk uji toksisitas akut. Hewan coba diamati selama 24 jam sampai didapatkan tikus percobaan yang mati. Setelah tikus percobaan mati, maka akan dilakukan pengambilan darah untuk menilai toksisitas ekstrak air ubi jalar ungu terhadap kadar hemoglobin, leukosit dan trombosit dalam darah.

Pada penelitian ini digunakan tikus putih sebagai hewan percobaan karena hewan ini ekonomis, mudah didapat, dan perawatannya mudah. Terdapat tiga tahapan untuk mengetahui efek toksik ekstrak air ubi jalar (*Ipomoea batatas*) ungu. Dosis substansi yang diberikan kepada masing-masing hewan coba berbeda Tahap Pertama, tikus putih dibagi ke dalam empat kelompok dengan dosis 50 mg/KgBB, 200 mg/KgBB, 400 mg/KgBB, 800 mg/KgBB. Tahap Kedua, tikus putih dibagi ke dalam tiga kelompok dengan dosis 1.000 mg/KgBB, 1.500 mg/KgBB, 2.000 mg/KgBB. Tahap Ketiga, tikus putih dibagi ke dalam tiga kelompok dengan dosis 3.000 mg/KgBB, 4.000 mg/KgBB, 5.000 mg/KgBB, dan satu hewan coba. Hewan uji coba harus diobservasi selama 24 jam dan setiap 30 menit, 40 menit, 1 jam, 4 jam, 8 jam, 10 jam, dilakukan pencatatan terhadap perubahannya. Tetapi, tidak ada perubahan yang signifikan atau tanda dan perilaku toksisitas dan kematian.

Hemoglobin adalah senyawa pembawa oksigen yang terkandung dalam sel darah merah. Molekul hemoglobin tersusun atas protein berpasangan yang simetris. Protein yang dimaksud merupakan suatu rantai polipeptida dengan rantai α dan β globin.

Protein globin $\alpha_2\beta_2$ merupakan bentuk tersering pada haemoglobin orang dewasa. Fungsi utama haemoglobin pada mamalia adalah untuk mentransportasikan oksigen dari paru-paru ke jaringan. Hemoglobin juga memiliki interaksi spesifik terhadap 3 gas lainnya selain oksigen, yaitu karbon dioksida (CO_2), karbon monoksida (CO) dan nitrit oksida (NO) yang memiliki peran biologis. Karbon dioksida (CO_2) di transportasikan di dalam darah melalui interaksi residu amino terminal dari hemoglobin.²⁷ Berdasarkan pada Tabel 2 diketahui tidak terdapat hubungan yang bermakna antara dosis dengan perubahan haemoglobin tikus putih. Hal ini dapat disimpulkan bahwa pemberian dosis ekstrak air ubi jalar (*Ipomoea batatas*) ungu tidak memberikan toksisitas terhadap haemoglobin tikus putih. Pada penelitian ini dosis lebih tinggi (1000 mg/kgBB) tidak ditemukan adanya perubahan haemoglobin tikus putih, peningkatan dosis tidak menghasilkan efek toksik. Penelitian serupa menunjukkan bahwa ekstrak kubis bunga diolah minimum (KBDM) hasil ozonasi tidak mengganggu haemoglobin hewan coba. Hal ini berdasarkan nilai toksisitas akut (LD_{50}) adalah Nol atau tidak ada hewan coba yang mati pada dosis tersebut dan uji toksisitas subkronis pada hati dan ginjal hewan coba menimbulkan degenerasi ringan yang bersifat reversible.¹³

Leukosit adalah sel darah putih. Peran leukosit dalam sistem kekebalan dengan melindungi tubuh dari infeksi yang menyerang, Leukosit dapat dipanggil sebagai petugas polisi ketika pathogen menyerang tubuh.¹² Leukosit berperan penting dalam diagnosis berbagai penyakit seperti leukemia dan berbagai jenis infeksi, leukosit mengandung nukleus dan sitoplasma dan terdapat lima jenis leukosit yang ditemukan dalam darah yaitu Neutrofil, Basofil, Eosinofil, Limfosit, dan Monosit. Berdasarkan pada Tabel 2 diketahui tidak terdapat hubungan yang bermakna antara dosis dengan perubahan leukosit tikus putih (*Rattus norvegicus*). Hal ini dapat disimpulkan bahwa pemberian dosis ekstrak air ubi jalar (*Ipomoea batatas*) ungu tidak memberikan toksisitas terhadap leukosit tikus putih (*Rattus norvegicus*). Pada penelitian ini dosis lebih tinggi (1000 mg/kgBB) tidak ditemukan adanya perubahan leukosit tikus putih (*Rattus norvegicus*), peningkatan dosis tidak menghasilkan efek toksik. Penelitian serupa menunjukkan bahwa pemberian subkronis filtrat

buah luwangan (*Ficus hispida*) tidak bersifat toksik terhadap profil eritrosit, jumlah trombosit dan profil leukosit selama 98 hari pengujian.¹⁴

Trombosit adalah komponen darah yang berperan dalam pembekuan darah. Berdasarkan pada Tabel 2 diketahui tidak terdapat hubungan yang bermakna antara dosis dengan perubahan trombosit tikus putih (*Rattus norvegicus*). Hal ini dapat disimpulkan bahwa pemberian dosis ekstrak air ubi jalar (*Ipomoea batatas*) ungu tidak memberikan toksisitas terhadap trombosit tikus putih (*Rattus norvegicus*). Pada penelitian ini dosis lebih tinggi (1000 mg/kgBB) tidak ditemukan adanya perubahan trombosit tikus putih (*Rattus norvegicus*), peningkatan dosis tidak menghasilkan efek toksik. Penelitian serupa menunjukkan bahwa antosianin Ubi Jalar (*Ipomoea batatas L.*) Varietas Ungu Kultivar Gunung Kawi dengan dosis 10 mg/kgBB dan 20 mg/kgBB, tidak memberikan efek toksik pada histopatologi hepar tikus putih (NOAEL). Namun pada dosis 80 mg/kgBB, tidak memberi efek toksik terhadap histopatologi hepar yang diduga karena perubahan dari antioksidan menjadi pro-oksidan, yang kemungkinan disebabkan oleh konsentrasi dosis yang tinggi disertai paparan subkronik berulang.¹⁵

Hal ini dapat disimpulkan bahwa pemberian dosis ekstrak air ubi jalar (*Ipomoea batatas*) ungu tidak memberikan toksisitas terhadap haemoglobin leukosit, trombosit tikus putih (*Rattus norvegicus*). Hal ini didukung oleh Bo Li B, *et al* (2011) yang menemukan bahwa beberapa parameter hematologi darah tidak memiliki pola yang konsisten antara peningkatan dosis dengan perubahan parameter hematologi dan waktu pengukuran efek toksik jangka panjang pemberian ekstrak bunga teh.¹⁶

4. KESIMPULAN

Berdasarkan analisis data dan pembahasan yang telah dilakukan mengenai efek toksisitas akut ekstrak air ubi jalar (*Ipomoea batatas*) ungu terhadap profil darah tikus, maka penulis mengambil kesimpulan yaitu pemberian ekstrak air ubi jalar ungu terhadap profil darah tikus khususnya haemoglobin, leukosit, dan trombosit dengan variasi dosis yang berbeda, dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak air ubi jalar (*Ipomoea batatas*) ungu tidak memiliki efek toksisitas.

SARAN

Setelah menguraikan kesimpulan, maka penulis mencoba memberikan sebagai masukan dan bahan pertimbangan bagi penelitian selanjutnya yakni untuk membahas lebih lanjut mengenai toksisitas akut ekstrak air ubi jalar ungu dan menambah jumlah sampel agar hasil penelitian dapat digeneralisasi pada sampel lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Nonci FY, Rusdi M, Zul I, et al. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Klika Jambu Mede(*Anacardium Occidentale L.*) Pada Tikus Jantan (*mus musculus*). 2014;2(2):62-68.
- Mohanraj R, Sivasankar S. Sweet Potato (*Ipomoea batatas* [L.] Lam) - A Valuable Medicinal Food: A Review. *J Med Food*. 2014;17(7):733-741.
- Paper C, Hasti S, Tinggi S, Farmasi I, Drug H, Ipomoea F. Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Daun Ubi Jalar (*Ipomoea batatas* (L .) Lam) Ungu Terhadap Tikus Putih. 2017.
- Nida el husna, Melly N, Syarifah R. Kandungan Antosianin Dan Aktivitas Antioksidan Ubi Jalar Ungu Segar Dan Produk Olahannya. *Agritech*. 2013;33(3):296-302.
- Dwiyanti G, Siswaningsih W, Febrianti A. Production of purple sweet potato (*Ipomoea batatas* L.) juice having high anthocyanin content and antioxidant activity. *J Phys Conf Ser*. 2018;1013(1).
- Adeyemi O, Olowu A, Adeneye A. Hypoglycaemic effect of *Ipomoea batatas* aqueous leaf and stem extract in normal and streptozotocin-induced hyperglycaemic rats. *J Nat Pharm*. 2011;2(2):56.
- Montejo JF, Mondonedo JAB, Lee MGA, et al. Hematological effects of *Ipomoea batatas* (camote) and *Phyllanthus niruri* (sampa-sampalukan) from Philippines in the ICR mice (*Mus musculus*). *Asian Pac J Trop Biomed*. 2015;5(1):29-33.
- Thom CS, Dickson CF, Gell DA, Weiss MJ. Hemoglobin variants: Biochemical properties and clinical correlates. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(3).
- Salim M, Augusta AH. Hematology Effects of Purple Sweet Potato Pollen (*Ipomea batatas* Var . Ayamurasaki) on the White Male Mice Induced by Sodium Nitrite. *Der Pharma Chem*. 2017;9(6):37-42.
- Sopiyudin D. Langkah-langkah membuat proposal penelitian bidang kedokteran dan kesehatan. Edisi 2. Sagung Seto: 2012.
- Parasuraman S, Raveendran R, Kesavan R. Blood Sample Collection in Small Laboratory Animals. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutic*. 2010. 1(2):87-93.
- Setiasih, Hanidah, Wira, Rialita, dan Sumanti (2016), Uji Toksisitas Kubis Bunga Diolah Minimal (KBDM) Hasil Ozonasi. *Jurnal Penelitian Pangan Volume 1.1*, Agustus 2016. P - ISSN: 2528-3537; E - ISSN: 2528-5157. DOI: 10.24198/jp2.2016.vol1.1.04
- 1Christianty, Theresia Destri Ria (2017) *Profil Hematologis Tikus Putih (Rattus Norvegicus Berkenhout, 1769) Galur Wistar Pada Uji Toksisitas Oral Subkronis Filtrat Buah Luwangan (Ficus Hispida L.F)*. Tesis, UAJY.
- Yonatan, Chintya (2015) Uji Toksisitas Subkronik Antosianin Ubi Jalar (*Ipomoea batatas* L.) Varietas Ungu Kultivar Gunung Kawi terhadap Histopatologi Hepar pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Strain Wistar yang Dipapar deng. Tesis: Universitas Brawijaya.
- Bo Li B, Jin Y, Xu Y, Wu Y, Xu J, Tu Y. *Safety evaluation of tea (Camellia sinensis (L.) O. Kuntze) flower extract: Assessment of mutagenicity, and acute and subchronic toxicity in rats*. *Journal of Ethnopharmacology*. 2011;133:583-90.