

Uji Toksisitas Akut Ekstrak Air Ubi Jalar (*Ipomea Batatas L.*) Ungu terhadap Gambaran Nekrosis Koagulativa Hepar

Salsabila Pascadila

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

email: spascadila@gmail.com

Yuktiana Kharisma

Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Bandung, Indonesia

email: yuktiana@gmail.com

Yuli Susanti

Departemen Ilmu Kesehatan, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Bandung, Indonesia

email: yulisusantiarmandha@gmail.com

ABSTRACT: Sweet potato (*Ipomoea batatas L.*) is a type of vegetable that contains high nutrition. Purple sweet potato contains flavonoids, especially anthocyanin which is quite high. The content of anthocyanin in purple sweet potato is very good as an antimutagenic, free radical scavenger, and antidiabetic, and as a hepatoprotector, but it does not rule out any unwanted effects that can cause a toxicity to organs especially in the liver (Drug induced liver injury / DILI). This study aims to determine how many toxic doses of purple sweet potato water extract that can cause liver coagulative necrosis. So that the toxicity test is carried out to determine the damage to an organ caused by chemicals or natural substances, the researcher must know the toxic dose of an ingredient to be tested. This research method is an experimental laboratory. Determination of dosage groups based on the proposed (new) recommended method using 11 rats, each given an oral dose of purple sweet potato water extract is 50, 200, 400, 800, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 5000 mg / kg BW and one mouse was only given water as a control group. Observations were made after 24 hours of extract administration. The results of this study showed that there was no liver coagulative necrosis at the smallest or largest dose, but there was a picture of liver inflammation at all doses of the extract group, and also there was hyperplasia of kupffer cells in the liver, and there was widening of the liver sinusoid.

Keywords: Acute Toxicity Test, Aqueous Extract of Purple Sweet Potato, Coagulative Necrosis of Liver

ABSTRAK: Ubi jalar (*Ipomoea batatas L.*) merupakan jenis sayuran yang mengandung nutrisi yang tinggi didalamnya. Ubi jalar ungu mengandung *flavonoid* khususnya antosianin yang cukup tinggi. Kandungan antosianin dalam ubi jalar ungu sangat baik sebagai antimutagenik, penangkap radikal bebas, dan antidiabetes, dan sebagai hepatoprotektor, tetapi tidak menutup kemungkinan terdapat efek yang tidak diinginkan yaitu dapat menyebabkan suatu toksisitas pada organ-organ khususnya pada hepar (*Drug induced liver injury/DILI*). Penelitian ini bertujuan untuk menentukan berapa dosis toksik kandungan ekstrak air ubi jalar ungu yang dapat menyebabkan nekrosis koagulativa hepar. Sehingga uji toksisitas dilakukan untuk mengetahui kerusakan suatu organ yang disebabkan karena bahan kimia maupun bahan alam, maka peneliti harus mengetahui dosis toksik suatu bahan yang akan diujikan. Metode penelitian ini adalah eksperimental laboratorium. Penentuan kelompok dosis berdasarkan *proposed (new) recommended method* menggunakan 11 ekor tikus yang masing-masing diberi dosis oral ekstrak air ubi jalar ungu adalah 50, 200,

400, 800, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 5000 mg/kg BB dan satu tikus hanya diberikan air sebagai kelompok kontrol. Pengamatan dilakukan setelah 24 jam pemberian ekstrak. Hasil penelitian ini menunjukkan tidak terdapat adanya nekrosis koagulativa hepar pada dosis terkecil maupun dosis yang paling besar, tetapi didapatkan gambaran inflamasi pada hepar pada semua dosis kelompok pemberian ekstrak, dan juga terdapat hiperplasia sel kuppfer pada hepar, dan terdapat adanya pelebaran pada sinusoid hepar.

Kata Kunci: Uji Toksisitas Akut, Ekstrak Air Ubi Jalar Ungu, Nekrosis Koagulativa Hepar

1 PENDAHULUAN

Ubi jalar (*Ipomoea batatas L.*) merupakan jenis sayuran yang mengandung nutrisi yang tinggi didalamnya, serta merupakan tanaman yang termasuk ke dalam jenis palawija, ubi jalar dapat berfungsi sebagai pengganti bahan makanan pokok (beras) karena merupakan sumber karbohidrat.¹

Ubi jalar ungu mengandung pigmen antosianin lebih tinggi daripada ubi jalar jenis lainnya. Ubi jalar ungu juga memiliki pigmen yang lebih stabil bila dibandingkan antosianin dari sumber tanaman yang lain seperti kubis merah, *elderberries*, *blueberries*, dan juga jagung merah.² Kadar kandungan antosianin pada ubi jalar ungu cukup tinggi mulai dari 33.90 mg/100 g sampai 560 mg/100 g yang bersifat sebagai antioksidan.³

Penelitian di beberapa negara mengatakan bahwa ubi jalar ungu mengandung *flavonoid* khususnya antosianin yang cukup tinggi. Kandungan antosianin dalam ubi jalar ungu sangat baik sebagai antimutagenik, penangkap radikal bebas, dan antidiabetes, karena mengandung senyawa antosianin paling tinggi dibandingkan jenis ubi jalar warna lain.

Komponen antosianin ubi jalar ungu adalah turunan mono atau diasetil 3-(2-glukosil) glukosil-5-glukosil peonidin dan sianidin.⁴ Antosianin juga merupakan senyawa yang sangat reaktif dan mudah terdegradasi karena kekurangan elektrolit cincin *flavylium*. Kemampuan antioksidan pada antosianin sebanding dengan antioksidan standar yaitu *butylated hydroxytoluene* (BHT).⁵ Pada penelitian yang dilakukan oleh Fadia Rasyiddah Hafiz, menjelaskan bahwa pemberian ekstrak etanol ubi

jalar ungu dengan dosis 0.84 g/kgBB/hari merupakan dosis efektif dalam memperbaiki struktur histologi hepar dan jumlah sel radang pada Tikus.⁶

Hasil penelitian yang diterbitkan oleh perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik

memaparkan bahwa pemberian ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu dengan dosis 1 mg/ekor/hari yang diberikan bersama alkohol dengan dosis 0,8 gram/hari/ekor lewat mulut selama empat minggu, ternyata dapat menurunkan kadar SGOT, SGPT serum dan juga menurunkan kadar MDA hati secara bermakna dengan nilai ($p < 0,05$).

Ubi jalar ungu memiliki banyak manfaat terhadap tubuh, tetapi tidak menutup kemungkinan terdapat efek yang tidak diinginkan yaitu dapat menyebabkan suatu toksisitas pada organ-organ khususnya pada hepar (*Drug induced liver injury/DILI*). Kandungan zat kimia dalam dosis yang tinggi kemungkinan dapat menyebabkan adanya suatu abnormalitas pada enzim yang dimiliki oleh hepar, sehingga gangguan yang terjadi pada enzim hepar ini akan menyebabkan kerusakan sel dan jaringan, dan akan mengganggu fungsi utama pada hepar.

Gangguan fungsi hati masih menjadi masalah kesehatan besar di negara maju maupun di negara berkembang. Menurut Depkes RI, penyakit pada hepar menduduki urutan kedelapan penyebab kematian di Indonesia, dan dalam peringkat endemik tinggi mengenai penyakit hati. Angka kejadian kerusakan hati sangat tinggi, dimulai dari kerusakan yang tidak tetap namun dapat berlangsung lama atau kronis.⁷

Kerusakan hepar dapat diakibatkan oleh adanya infeksi, aktivitas radikal bebas yang masuk kedalam tubuh manusia, serta bisa diakibatkan karena zat kimia tertentu.⁸ Kerusakan sel dan jaringan hepar karena obat

dan zat kimia dapat terjadi akibat hilangnya kemampuan regenerasi sel hati, sehingga hati akan mengalami kerusakan permanen yang dapat menimbulkan kematian.⁹ Maka dari itu, sangat penting untuk mengetahui efek yang tidak diinginkan dari penggunaan bahan alam yaitu, ubi jalar terhadap fungsi organ atau yang sering disebut uji toksisitas.

Uji toksisitas akut adalah suatu uji untuk

mendeteksi efek toksik suatu zat pada sistem biologi dan untuk memperoleh data dosis respon yang khas dari sediaan uji. Uji toksisitas menggunakan hewan uji sebagai model berguna untuk melihat adanya reaksi biokimia, fisiologis dan patologis pada manusia terhadap suatu sediaan uji. Hasil uji toksisitas tidak dapat digunakan secara mutlak untuk membuktikan keamanan suatu bahan/sediaan pada manusia, karena setiap zat kimia akan bersifat toksik pada tingkat dosis tertentu.¹¹

Uji toksisitas dilakukan untuk mengetahui kerusakan suatu organ yang disebabkan karena bahan kimia maupun bahan alam, maka peneliti harus mengetahui dosis toksik suatu bahan yang akan diujikan. Dosis toksik adalah dosis obat yang diberikan melebihi dosis terapi, terutama obat yang tergolong racun dan mempunyai kemungkinan untuk mengalami keracunan ataupun kerusakan suatu sel, jaringan maupun organ tubuh seperti hepar, dosis toksik dapat diujikan melalui penelitian uji toksisitas akut.¹⁰

Kerusakan hepar dapat diakibatkan karena pemberian zat kimia dari bahan alam, dapat dilihat dari hasil penelitian uji toksisitas akut yang dilakukan oleh Fita Sari, Nurkhasanah, Moch. Saiful Bachri pada tahun 2016 menjelaskan bahwa ekstrak etanol kelopak rosella yang juga

mengandung antosianin pada dosis 1000 mg/kg BB menyebabkan atrofi hepatosit, dengan ditandainya ukuran hepatosit lebih kecil dibandingkan dari normal. Dosis yang sama 1000 mg/kg BB menyebabkan terjadinya radang sel *Kupffer* mengalami infiltrasi dan limfosit di parenkim. Ekstrak etanol kelopak rosella pada dosis 5000 mg/kg menyebabkan autolisis pada sebagian sel pada hepar.¹²

Berdasarkan latar belakang yang sudah dipaparkan peneliti akan melakukan penelitian untuk menilai pengaruh ekstrak air ubi jalar ungu terhadap gambaran nekrosis koagulatifa pada hepar, dengan cara melakukan pengujian toksisitas akut. Sedangkan dalam penelitian ini ingin mengetahui dan menganalisis berapakah dosis toksik pemberian ekstrak air ubi jalar ungu yang

dapat menyebabkan nekrosis koagulatifa pada hepar.

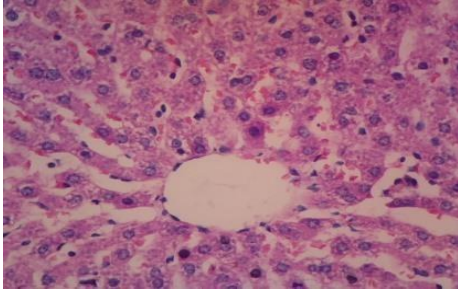
2 METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain eksperimental murni *in-vivo* dengan teknik pemilihan random alokasi yang didefinisikan sebagai racangan dengan pemilihan sampel yang akan diujikan secara acak sesuai dengan jumlah sampel. Rancangan yang digunakan pada penelitian ini adalah *post test only with randomized control group design* atau pengukurannya dilakukan sesudah hewan uji coba diberikan perlakuan.

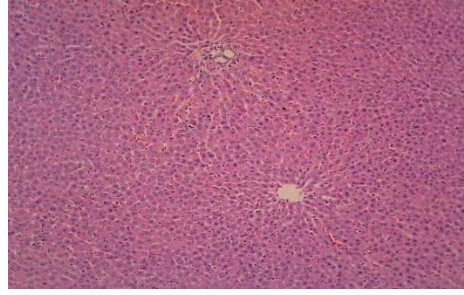
3 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

3.1 Hasil Penelitian

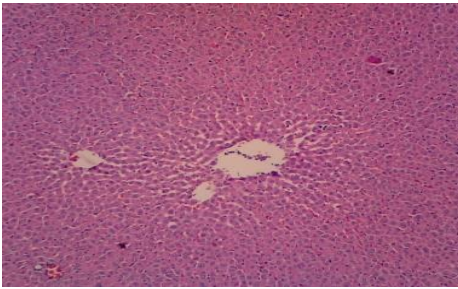
Telah dilakukan penelitian mengenai uji toksisitas akut ekstrak airubi jalar (*Ipomea Batatas L.*) ungu terhadap gambaran nekrosis koagulatifa hepar, dengan menggunakan hewan uji yaitu tikus putih betina (*Rattus Norvegicus*), yang dilakukan dengan jumlah hewan uji sebanyak 13 hewan uji dibagi menjadi 3 tahap. Untuk penelitian hasil ini terdapat 1 hewan uji yang digunakan sebagai kontrol negatif atau dengan gambaran hepar yang normal. Pemberian ekstrak air ubi jalar ungu diberikan dengan menggunakan syring dan diberikan kepada tikus sesuai dengan dosis yang telah ditetapkan. Berdasarkan kriteria inklusi didapatkan 11 ekor tikus putih yang memenuhi syarat. Pada penelitian yang dilakukan selama 8 hari meliputi 7 hari masa adaptasi dan 1 hari perlakuan tidak ditemukan tikus mati, sehingga jumlah tikus pada akhir penelitian adalah 11 ekor tikus. Setelah dilakukan pemberian ekstrak air ubi jalar ungu pada 10 tikus dengan masing- masing dosis 50, 200, 400, 800, 1.000, 1.500, 2.000,3.000, 4.000, 5.000 mg/kg BB.



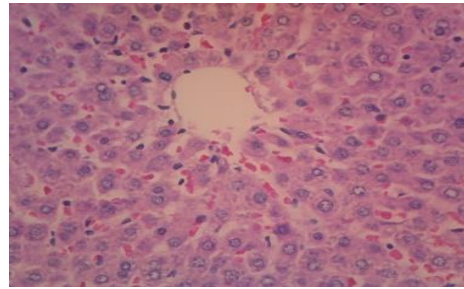
KONTROL 400X



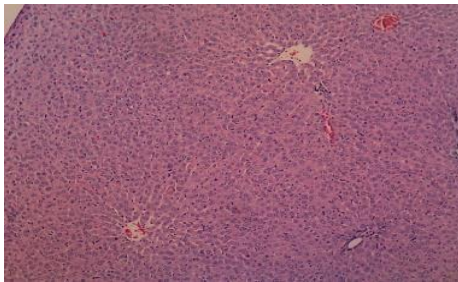
1.1 (100x)



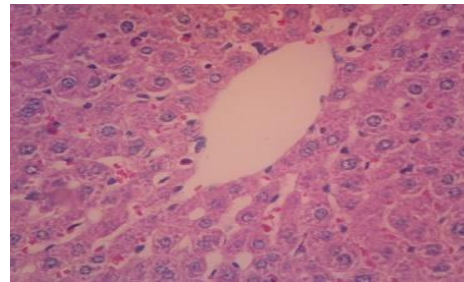
1.2 (100x)



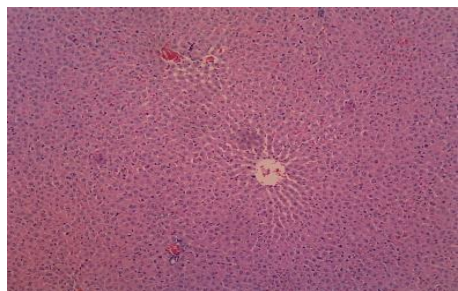
1.3 (400x)



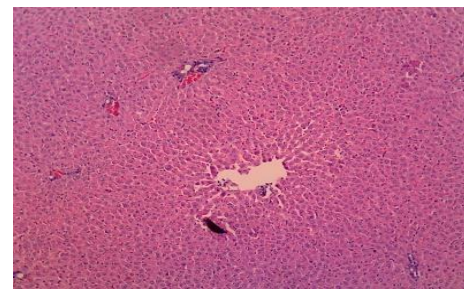
1.4 (100x)



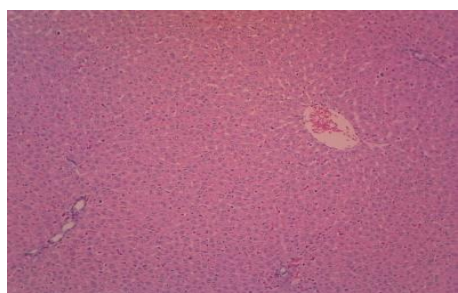
2.1 (400x)



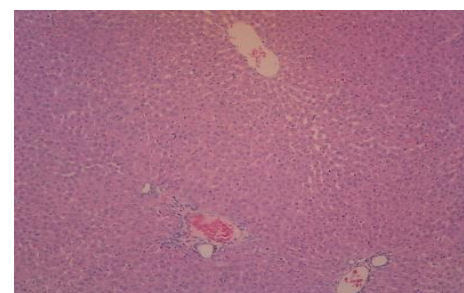
2.1 (100x)



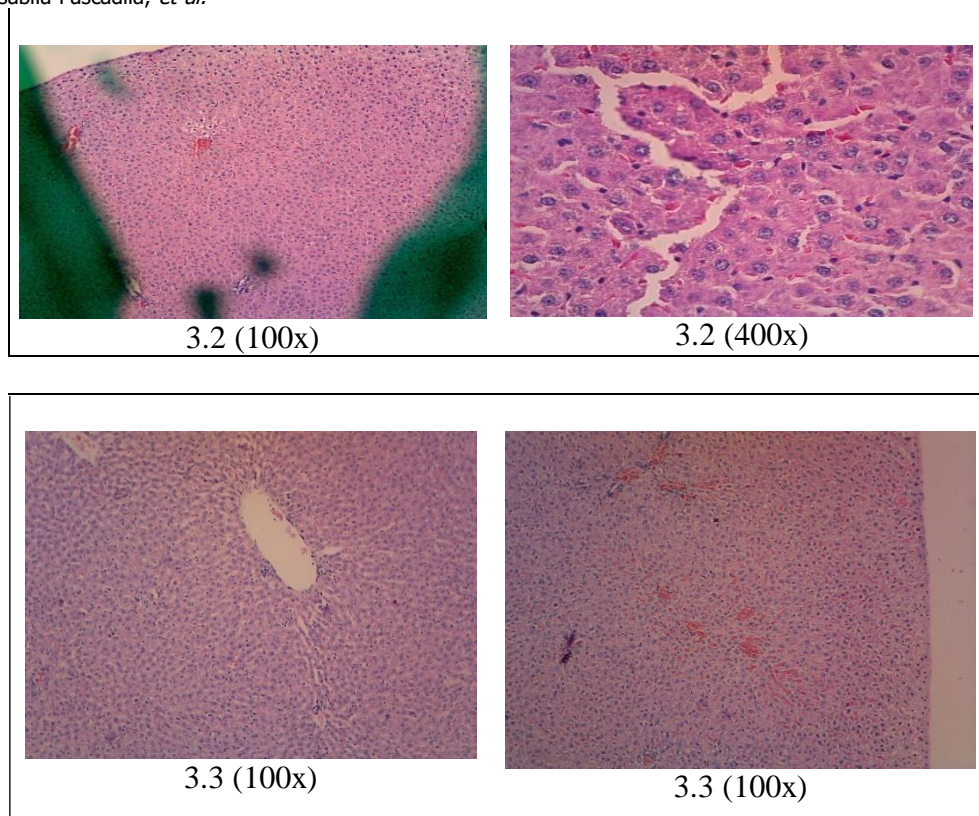
2.2 (100x)



2.3 (100x)



3.1 (100x)



Gambar 1 Gambaran Histopatologi Hepar pada Tikus

Keterangan: Kontrol = tidak diberikan ekstrak air ubi jalar ungu; 1.1 = dosis 50 mg/KgBB/PO; 1.2 = 200 mg/KgBB/PO; 1.3 = 400 mg/KgBB/PO; 1.4 = 800 mg/KgBB/PO; 2.1 = 1000 mg/KgBB/PO; 2.2 = 1.500 mg/KgBB/PO; 2.3 = 2000 mg/KgBB/PO; 3.1 = 3000 mg/KgBB/PO; 3.2 = 4000 mg/KgBB/PO; 3.3 = 5000 mg/KgBB/PO

Tabel 1 Hasil Pengamatan Histopatologi Hepar pada Tikus yang diberikan Ekstrak Air Ubi Jalar Ungu

Dosis	Makrofag	Hyperplasia Kupffer cell	Nekrosis Koagulative	Inflamasi	Pelebaran sinusoid
0 (kontrol)	-	-	-	-	-
50mg/kgBB (1.1)	+	-	-	+	-
200mg/kgBB (1.2)	+	-	-	+	-
400mg/kgBB (1.3)	+	-	-	+	-
800mg/kgBB (1.4)	+	+	-	+	-
1000mg/kgBB (2.1)	+	+	-	+	-
1500mg/kgBB (2.2)	+	+	-	+	-
2000mg/kgBB (2.3)	+	+	-	+	-
3000mg/kgBB (3.1)	+	+	-	+	-
4000mg/kgBB (3.2)	+	+	-	+	+
5000mg/kgBB (3.3)	+	+	-	+	+

Berdasarkan tabel diatas dapat dijelaskan bahwa pada pemberian ekstrak air ubi jalar ungu dalam dosis 50 mg/KgBB/PO, 200 mg/KgBB/PO, 400 mg/KgBB/PO, 800 mg/KgBB/PO, 1000 mg/KgBB/PO, 1.500 mg/KgBB/PO, 2000 mg/KgBB/PO, 3000 mg/KgBB/PO, 4000 mg/KgBB/PO, dan 5000 mg/KgBB/PO

terdapat gambaran inflamasi pada hepar yang dapat ditandai dengan ditemukannya sel makrofag.

Gambaran hiperplasia pada sel *kupffer* dapat ditemukan pada dosis , 1000 mg/KgBB/PO, 1.500 mg/KgBB/PO, 2000 mg/KgBB/PO, 3000 mg/KgBB/PO,

4000 mg/KgBB/PO, dan 5000 mg/KgBB/PO.

Terdapat pelebaran sinusoid yang dapat ditemukan pada dosis 4000 mg/KgBB/PO, dan 5000 mg/KgBB/PO. Tidak ditemukan adanya gambaran nekrosis yang diakibatkan karena pemberian ekstrak air ubi jalar ungu pada dosis manapun, nekrosis dapat ditandai dengan adanya sel hepatosis yang kehilangan inti dan akan tampak gambaran area hepar yang berwarna lebih pucat dari area yang lainnya.

3.2 Pembahasan

Ubi jalar ungu merupakan makanan tradisional yang memiliki manfaat bagi kesehatan. Ubi jalar ungu mempunyai komposisi gizi dan fisiologis yang bagus bagi kesehatan tubuh. Pigmen ungu pada ubi ungu bermanfaat sebagai antioksidan karena dapat menyerap polusi udara, racun, antioksidan dalam tubuh dan menghambat penggumpalan sel-sel darah. Ubi jalar ungu mengandung senyawa antosianin yang berfungsi sebagai antioksidan, antikanker, antibakteria, serta perlindungan terhadap kerusakan hati, jantung dan stroke. Jumlah kandungan antosianin bervariasi pada setiap tanaman dan berkisar antara 20mg/100gr untuk 600 mg/100gr berat basa. ¹³

Berdasarkan hasil pengamatan yang telah dilakukan pada penelitian ini dilakukan pada organ hepar tikus betina, hasil yang didapatkan pada dosis minimal maupun dosis maksimal dari pemberian ekstrak air ubi jalar ungu tidak dapat menyebabkan kerusakan hepar yaitu nekrosis koagulativa, dimana nekrosis koagulativa hepar ini dapat di definisikan sebagai jenis nekrosis yang mempunyai gambaran yang bervariasi mulai dari intensitas yang mengenai dan melibatkan sebagian kecil satu zona asinar hingga mengenai nekrosis diseluruh asinus. Pada

tahap awal setelah terdapat cedera jaringan yang terjadi dalam 12 hingga 24 jam, sel-sel hepatosit akan terlihat di daerah yang mengalami nekrosis. ¹⁴

Pada nekrosis tahap awal, netrofil dan makrofag akan mulai bermigrasi ke zona nefrotik, sehingga semua sel hepatosit yang mengalami nekrosis akan dihilangkan dan akan digantikan oleh makrofag yang berpigmen. Proses tersebut akan selesai dalam waktu sekitar dua minggu, dan tergantung pada tingkat keparahan nekrosis yang terjadi. Pada nekrosis koagulativa hepar biasanya akan didapatkan sel hepatosit yang kehilangan inti dan akan tampak area yang berwarna lebih pucat ¹⁵

Berdasarkan hasil yang ditemukan pada saat penelitian terdapat gambaran hiperplasia dari sel *kupffer*. Sama dengan makrofag umumnya, sel *Kupffer* juga berasal dari hematopoiesis sumsum tulang, dimana promonosit berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi monosit yang beredar di dalam darah. Proses hematopoiesis ini dikendalikan oleh antara lain *interleukin 3 (IL-3)*, *macrophage colony stimulating factor (MCSF)* dan *granulocyte and macrophage colony stimulating factor (GM-CSF)*. ¹⁶

Monosit darah telah memiliki aktivasi migrasi, kemotaksis, pronositosis dan fagositosis, serta reseptor untuk IgE, Fc (FcγR) dan komplemen iC3b. Dalam proses migrasi ke jaringan-jaringan, monosit mengalami proses diferensiasi lebih lanjut. Monosit bermigrasi ke jaringan hati akan berdiferensiasi menjadi sel *kupffer*. ¹⁷

Inflamasi terjadi di hampir keseluruhan dosis dari ekstrak air ubi jalar ungu, dimana inflamasi adalah respon pertahanan terhadap jejas seluler pada jaringan ber pembuluh darah dan dimaksudkan untuk mengeliminasi penyebab awal dari kerusakan sel maupun nekrosis sel atau jaringan. Tujuan dari reaksi inflamasi adalah membawa sel-sel atau molekul pertahanan tubuh manusia yang biasanya berada di dalam darah, dibawa ke daerah yang mengalami

infeksi atau kerusakan. Ketika terdapat luka, seperti suhu yang berlebih, terdapat pada jaringan hidup, reaksi inflamasi akut muncul. Pembuluh darah kecil pada sekitar luka menjadi membesar dan aliran darahnya akan mengalir cepat tetapi secara berkala kembali turun. ¹⁸

Cairan kaya akan protein dan sel-sel darah merah serta leukosit keluar dari pembuluh darah

yang membesar ke dalam jaringan. Termasuk di antaranya adalah sel-sel serta matriks ekstra seluler yang berada di sekitar jaringan ikat. Inflamasi dapat berupa akut dan kronik. Inflamasi akut adalah onset cepat dan durasinya pendek, berakhir dalam hitungan menit atau paling lambat beberapa hari, dan ditandai dengan cairan dan protein plasma eksudasi serta didominasi oleh akumulasi leukosit neutrofil. Inflamasi kronik dapat lebih berbahaya, durasinya panjang (hari sampai tahun), dan ditandai dengan perjalanan limfosit dan makrofag dengan keterkaitannya dengan proliferasi pembuluh darah dan fibrosis. Manifestasi eksternal antara lain adalah tanda *cardinal*, hasil dari perubahan pembuluh darah dan sel-sel yang keluar, antara lain: panas (*calor*), kemerahan (*rubor*), dan pembengkakan (*tumor*). Tanda kardinal lain yang kadang muncul antara lain: sakit (*dolor*), dan berkurangnya fungsi (*functio laesa*), yang terjadi akibat elaborasi mediator dan kerusakan yang disebabkan oleh leukosit.^{19,20}

Pelebaran dan kerusakan pada sinusoid juga dapat terjadi akibat terjadinya degenerasi lemak yang parah sehingga terbentuk vakuola lemak yang akan menimbulkan ruang kosong pada sinusoid

dan menyebabkan sinusoid melebar. Penyebab lainnya kemungkinan akibat desakan pada dinding sinusoid karena adanya bendungan pada vena berupa darah yang disebabkan oleh zat toksik. Secara umum pembendungan dimulai dari vena sentralis yang selanjutnya ke bagian tengah lobulus.²¹

4 KESIMPULAN

Pemberian air ekstrak air ubi jalar ungu terhadap tikus putih betina (*Rattus Norvegicus*) dalam dosis 50 mg/KgBB/PO, 200 mg/KgBB/PO, 400 mg/KgBB/PO, 800 mg/KgBB/PO, 1000 mg/KgBB/PO, 1.500 mg/KgBB/PO, 2000 mg/KgBB/PO, 3000 mg/KgBB/PO, 4000 mg/KgBB/PO, dan 5000 mg/KgBB/PO tidak didapatkan adanya kematian sel hepatosit atau nekrosis koagulative yang terjadi dalam 24 jam, yang ditandai dengan hilangnya inti sel dan terdapat area piknotik yang berwarna lebih pucat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada pimpinan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung, para staf di Laboratorium Mikrobiologi

dan Parasitologi FK Unpad, keluarga, sahabat serta seluruh pihak yang telah membantu terlaksananya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- World Health Organization (WHO) [Data Base Online]. Sexually Mohanraj, R., & Sivasankar, S. (2014). Sweet Potato (Ipomoea Batatas [L.] Lam) - A Valuable Medicinal Food: A Review. *Journal Of Medicinal Food*, 17(7), 733–741. <https://doi.org/10.1089/jmf.2013.2818>
- Kumalaningsih, 2007, TINJAUAN PUSTAKA 2.1 Ubi Jalar Ungu Ubi Jalar Ungu (. (2007), 3–17.
- Lourence EJ, Neves PA, And Silva MAD. 1992. Polyphenol Oxidase From Sweet Potato: Purification And Properties. Dalam Jangchud K, Phimolsiripol Y, And Haruthaithanasan V. 2003. Physicochemical Properties Of Sweet Potato Flour And Starch As Affected By Blanching And Processing. Research Paper. Department Of Product Development, Kasetsart University. Bangkok
- Dan, S., Olahannya, P., Husna, N. El, Novita, M., & Rohaya, S. (2013). Anthocyanins Content And Antioxidant Activity Of Fresh Purple Fleshed Sweet Potato And Selected Products, 33(3), 296–302.
- Melalui, K., & Antioksidan, K. (N.D.). Peran Antosianin Ekstrak Umbi Ubijalar Ungu Untuk Memelihara, 1–8.
- Setelah Pemberian Ekstrak Etanol Ubi Jalar Untuk Memenuhi Syarat Memperoleh Derajat Sarjana Kedokteran Universitas Muhammadiyah Yogyakarta Fadia Rasyiddah Hafiz Setelah Pemberian Ekstrak Etanol Ubi Jalar. (2014).
- Schattenberg JM, Schuchmann M And Galle PR. (2011). Cell Death And Hepatocarcinogenesis: Dysregulation Of Apoptosis Signaling Pathways. *Journal Of Gastroenterology And Hepatology*. 2(1): 213–9.
- Daniel-Igwe, G. (2014). Hepatic Necrosis And Degenerative Myopathy Associated With Cassava Feeding In Pigs, 2014. <https://doi.org/10.1016/J.Electstud.2008.11.001>
- Ii, B. A. B., & Pustaka, T. (1987). Universitas Sumatera Utara, 5–22.

- Of, I. J. (N.D.). Clinical Pathology And Majalah Patologi Klinik Indonesia Dan Laboratorium Medik.
- Course, C., Hepatic, A., Hepatitis, A., Hepatitis, C., Hepatitis, M., Elevations, E., Resources, I. (2018). Acute Hepatic Necrosis. Course, C., Hepatic, A., Hepatitis, A., Hepatitis, C., Hepatitis, M., Elevations, E., ... Resources, I. (2018). Acute Hepatic Necrosis, 1–8., 1–8.
- Toksisitas, U. J. I., Ekstrak, A., Kelopak, E., Tikus, L. P., & Dawley, S. (2016). Acute Toxicity Test Of Rosella (*Hibiscus Sabdariffa L .*) Calyx Ethanolic Extract On Sprague Dawley RATS, 21(April), 12–18.