

ARTIKEL PENELITIAN

Profil Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Betina Galur *Sprague Dawley* yang Terpajan 7,12 Dimetilbenz(α)Antracene dan Diberi Ekstrak Etanol Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb.)Jonathan Edgar¹, Muhammad In'am Ilmiawan², Syarifah Nurul Yanti Rizki Syahab Assegaf³

1. Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak, Kalimantan Barat; 2. Departemen Patologi Anatomi, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak, Kalimantan Barat; 3. Departemen Farmakologi, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak, Kalimantan Barat

Korespondensi: : Jonathan Edgar; Jonathantjhau@gmail.com; 085156612132

Abstrak

Tujuan: Menggambarkan profil histopatologi hepar pada tikus putih galur *Sprague dawley* yang terpajan DMBA dan diberikan ekstrak etanol umbi bawang dayak (EEUBD). **Metode:** Desain penelitian deskriptif dengan mendeskripsikan profil gambaran histopatologi hepar. Jumlah 25 ekor tikus yang dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu kelompok Normal, kelompok DMBA, kelompok PI (EEUBD dosis 180 mg/KgBB), kelompok PII (360 mg/KgBB), dan kelompok PIII (720 mg/KgBB). Pembuatan preparat histopatologi hepar dengan pewarnaan HE. **Hasil:** Kelompok Perlakuan I memiliki jumlah rata-rata kerusakan sebesar 145,5 gambaran degenerasi lemak, dan 3,5 nekrosis. Kelompok Perlakuan II memiliki jumlah rata-rata 1,5 gambaran degenerasi hidropik, 154,5 degenerasi lemak, dan 3,5 nekrosis. Kelompok Perlakuan III memiliki jumlah rata-rata 0,5 gambaran degenerasi hidropik, 325 degenerasi lemak, dan 6,5 nekrosis. **Kesimpulan:** Skor rerata jumlah kerusakan hepar dari yang terendah kelompok Normal, Kontrol Negatif (DMBA), kelompok Perlakuan I (180 mg/KgBB), kelompok Perlakuan II (360 mg/KgBB), dan kelompok perlakuan III (720 mg/KgBB) yang tertinggi.

Kata kunci: *Eleutherine bulbosa*; Histopatologi; Hepar; DMBA; Tikus putih

Abstract

Objective: To describe the histopathological liver profile in *Sprague Dawley* white rats exposed to DMBA and given ethanol extract of bawang dayak bulbs (EEUBD). **Methods:** Descriptive research, delineates the histopathological liver profile. By using 25 rats, divided into five groups. Normal group, DMBA group, group I (EEUBD dosages of 180 mg/kgBW) group II (360 mg/kgBW), and group III (720 mg/kgBW). Then, rat livers were collected and stained with hematoxylin-eosin (HE). **Results:** Treatment group I showed a total mean of 145,5 features of fat degeneration and 3,5 necrosis. Treatment group II showed a total of 1,5 hydropic degeneration, 154,5 fat degeneration, and 3,5 necrosis. Treatment group III showed a total of 0,5 hydropic degeneration, 325 fat degeneration, and 6,5 necrosis. **Conclusion:** The mean score of histopathological liver damage from the lowest are the normal group, negative control group (DMBA), treatment group I (180 mg/kgBW), treatment group II (360 mg/kgBW), and treatment group III (720 mg/kgBW) is the highest.

Keywords: *Eleutherine bulbosa*; Histopathology; Liver; DMBA; White rat

PENDAHULUAN

Hati/hepar merupakan salah satu organ terbesar di tubuh. Hepar memiliki banyak fungsi metabolisme penting. Fungsi fisiologis utama hepar dalam metabolisme nutrisi yang diserap oleh saluran pencernaan dan detoksifikasi molekul berbahaya yang ada dalam sirkulasi. Fungsi-fungsi ini bertanggung jawab atas keseimbangan yang tipis antara toleransi imun dan respon imun, dan fungsi yang benar membutuhkan struktur (hepatosit terpolarisasi, sinusoid, dan saluran empedu) yang normal dari lobulus hati, maka dari itu organ hepar rentan terjadi kerusakan.¹

Senyawa 7, 12-dimethylbenz [a] anthracene (DMBA) merupakan zat kimia yang termasuk dalam *Polycyclic Aromatic Hydrocarbon* (PAH). DMBA adalah salah satu senyawa PAH yang terkenal akan aktivitas sitotoksik, mutagenik, karsinogenik dan immunosupresif.² Meskipun DMBA adalah karsinogen kulit yang terkenal, namun banyak peneliti telah melaporkan efek DMBA yang merusak dalam hati. Efek karsinogenik dan mutagenik dari DMBA membutuhkan aktivasi metaboliknya melalui fungsi oksidase campuran. Metabolisme lebih lanjut dari DMBA mengarah pada pembentukan berbagai macam metabolit dengan toksisitas yang bervariasi. Produk metabolik DMBA ini, jika ada di dalam tubuh, menghambat keseimbangan ROS (*Reactive Oxygen Species*)-antioksidan dengan produksi berlebihan radikal bebas dan tubuh bereaksi dengan memodulasi aktivitas enzim antioksidan untuk mengekang efek merusak dari peningkatan ROS. Kerusakan hepar dapat dilihat melalui gambaran histopatologi berupa fokal

nekrosis, inflamasi, dilatasi vena sentral dan kongesti.³

Eleutherine bulbosa secara luas dibudidayakan di seluruh dunia terutama di Afrika dan Asia untuk sifat obatnya. Negara China dan Asia Tenggara, umbi *Eleutherine bulbosa* banyak digunakan sebagai obat dan memainkan peran penting dalam perawatan medis dan perawatan penyakit. Ini dapat digunakan untuk mengobati hemoptisis, disentri, menstruasi tidak teratur, sakit perut, rheumatalgia, cedera traumatis, dan sakit bisul. *Eleutherine bulbosa* adalah tanaman asli Amerika Selatan dan hadir di negara-negara tropis.⁴ Tanaman Bawang dayak yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh dari kebun masyarakat di Kecamatan Kelam Permai, Kabupaten Sintang, Kalimantan Barat.

Bulbus tanaman bawang dayak dimanfaatkan menjadi obat kanker payudara oleh penduduk lokal Kalimantan, selain itu juga dipergunakan untuk mengatasi gangguan jantung, meningkatkan daya tahan tubuh, sebagai antiinflamasi, antitumor serta dapat menghentikan pendarahan. Ekstrak *Eleutherine bulbosa* memiliki berbagai aktivitas biologis termasuk antibakteri, antijamur, anti-amuba, antioksidan, antiinflamasi, dan analgesik. Komponen bawang dayak mengandung antioksidan misalnya flavonoid. Flavonoid berperan sebagai agen hepatoprotektor terhadap senyawa hepatotoksik yang dapat menyebabkan kerusakan hati, yang juga dapat mengarah ke kanker hati.^{4,5}

Produk herbal dalam pengobatan tradisional dan modern umumnya dianggap oleh masyarakat umum dapat digunakan dengan baik dan tanpa efek samping utama. Salah satu tujuan

terpenting dalam praktik klinis adalah menawarkan terapi yang efisien kepada pasien untuk penyakit mereka, tanpa membahayakan kesehatan mereka. Risiko reaksi merugikan yang jarang terjadi di berbagai organ termasuk hepar berkaitan dengan keduanya, herbal dan obat-obatan sintetis. Kerusakan hepar akibat herbal dapat berkembang menjadi gagal hati akut yang membutuhkan transplantasi hati dalam kasus tunggal.^{6,7}

Berdasarkan pemaparan di atas, maka akan dilakukan penelitian untuk mengetahui profil gambaran histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang terpajan 7,12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA) dan diberi ekstrak etanol umbi bawang dayak (*Eleutherine bulbosa*).

METODE

Penelitian ini merupakan jenis penelitian deskriptif yaitu dengan melihat gambaran mikroskopik histopatologi hepar pada tikus putih galur *Sprague dawley* yang terpajan DMBA dan diberi ekstrak etanol umbi bawang dayak (*Eleutherine Bulbosa*). Sampel penelitian yang digunakan merupakan bahan biologi tersimpan berupa preparat histopatologi HE hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina galur *Sprague Dawley* yang sebelumnya telah mendapat perlakuan. Kelompok 1 (kelompok kontrol negatif) diberi DMBA dengan dosis 20 mg/KgBB, sementara kelompok normal diberi minyak jagung dan DMSO 5%. Tiga kelompok lainnya diberi DMBA 20 mg/KgBB+EEUBD dengan dosis 180 mg/KgBB, 360 mg/KgBB dan 720 mg/KgBB. EEUBD yang dilarutkan dalam DMSO 5%. Tiap kelompok terdiri atas 5 tikus. Pemberian DMBA dua kali seminggu selama lima minggu dan EEUBD

diberikan setiap hari selama 71 hari. Pada hari ke-72, organ hepar diambil dan dibuat preparat. Skor kerusakan hepar menilai adanya gambaran nekrosis, degenerasi hidropik dan degenerasi lemak. Setiap lapang pandang mikroskopis dibagi menjadi 36 kotak, disetiap kotak jika ditemui adanya kerusakan diberi poin satu untuk satu jenis kerusakan. Jumlah sel kerusakan pengamat 1 dan 2 dijumlahkan dan dibagi 2. Penilaian dilakukan oleh 2 pengamat dengan menggunakan teknik *blinding*.

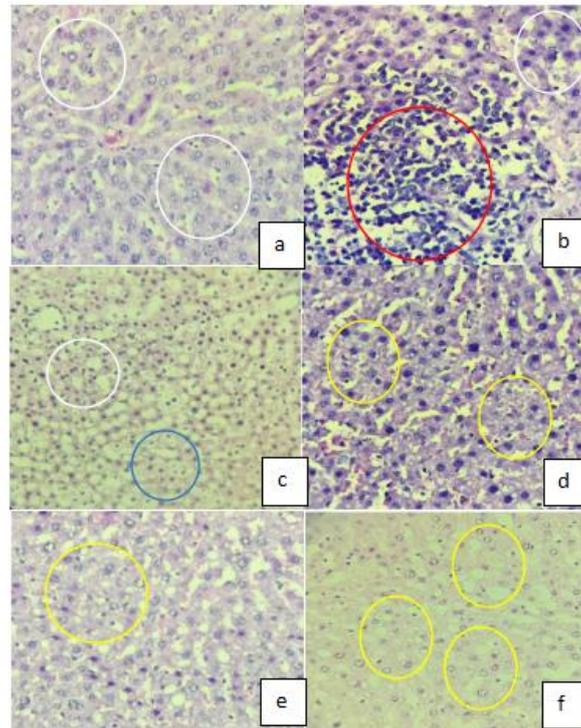
HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada gambaran mikroskopis jaringan hepar tikus kelompok Normal ditemukan gambaran hepatosit yang mengalami degenerasi hidropik, degenerasi lemak dan nekrosis, namun tidak sebanyak pada kelompok Kontrol Negatif, Perlakuan I, Perlakuan II dan Perlakuan III. Kelompok Perlakuan I, II, dan III menunjukkan adanya kerusakan, dan kerusakan yang ditemukan pada ketiga kelompok perlakuan lebih banyak dari Kelompok Kontrol Negatif.

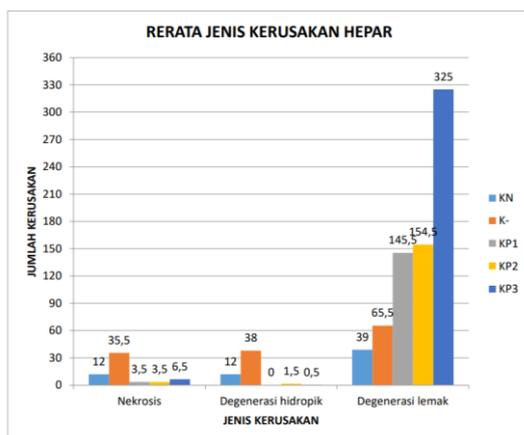
Hasil pengamatan mikroskopis (Gambar 4.2), rata-rata jumlah tiap jenis kerusakan dari kedua pengamat menunjukkan kelompok Normal memiliki gambaran degenerasi hidropik berjumlah 12, degenerasi lemak berjumlah 39, dan nekrosis berjumlah 12. Kelompok Negatif menunjukkan gambaran degenerasi hidropik berjumlah 38, degenerasi lemak berjumlah 65,5, dan nekrosis berjumlah 35,5. Kelompok Perlakuan I menunjukkan gambaran degenerasi lemak berjumlah 145,5, dan nekrosis berjumlah 3,5. Kelompok Perlakuan II menunjukkan gambaran degenerasi hidropik berjumlah 1,5, degenerasi lemak berjumlah 154,5, dan nekrosis berjumlah 3,5. Kelompok

Perlakuan III menunjukkan gambaran degenerasi hidropik berjumlah 0,5,

degenerasi lemak berjumlah 325, dan nekrosis berjumlah 6,5.



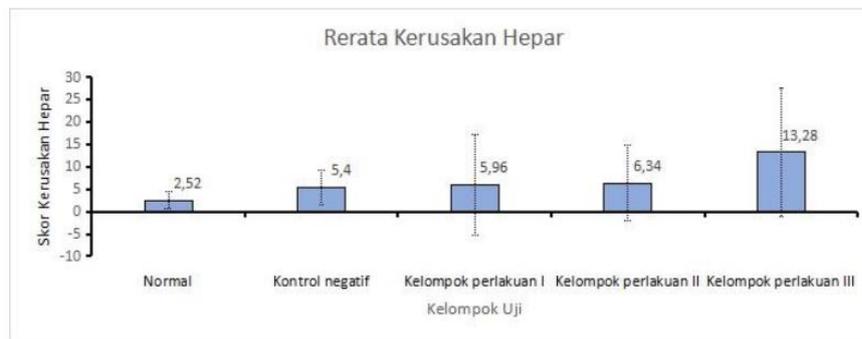
Gambar 1. Pengamatan kerusakan histologi hepar tikus: (a) kelompok Normal, (b) dan (c) kelompok Kontrol Negatif, (d) kelompok Perlakuan I (180 mg/KgBB), (e) kelompok Perlakuan II (360 mg/KgBB), dan (f) kelompok Perlakuan III (720 mg/KgBB). Hepatosit normal (putih), nekrosis (merah), degenerasi hidropik (biru), dan degenerasi lemak (kuning). Mikroskop cahaya, HE, objektif 40x.



Gambar 2. Rerata Jenis Kerusakan Hepar

Hasil perbedaan rata-rata skor kerusakan histologi sel hepar tikus pada

masing-masing kelompok dapat dilihat bahwa kelompok Kontrol Perlakuan III memiliki rata-rata nilai kerusakan histologi tertinggi yaitu $13,28 \pm 14,33$ dibandingkan dengan kelompok lain. Kelompok Normal memiliki rata-rata skor kerusakan sel hepar yang paling rendah yaitu $2,52 \pm 1,99$. Urutan kelompok yang memiliki rata-rata skor kerusakan hepar dari yang terendah sampai tertinggi adalah sebagai berikut; Kelompok Normal ($2,52 \pm 1,99$) - kelompok Kontrol Negatif ($5,40 \pm 3,84$) - kelompok Perlakuan I ($5,96 \pm 11,22$) - kelompok Perlakuan II ($6,34 \pm 8,36$) - kelompok Perlakuan III ($13,28 \pm 14,33$).



Gambar 3. Rata-rata skor kerusakan sel hepar tiap kelompok. *Error bar* menunjukkan standar deviasi.

Pemberian DMBA secara intragastrik bertujuan untuk menginduksi kerusakan sel hepar akibat stres oksidatif melalui peningkatan proses peroksidasi lipid. Proses peroksidasi lipid dapat menyebabkan kerusakan histologi sel hepar berupa kerusakan reversibel (degenerasi hidropik dan degenerasi lemak) atau kerusakan ireversibel (nekrosis sel). Cedera sel reversibel ditandai dengan fungsional dan perubahan struktural pada tahap awal atau bentuk cedera ringan, yang dapat diperbaiki jika stimulus yang merusak dihilangkan.

Perubahan awal pada cedera reversibel termasuk pembengkakan umum sel dan organelnya, *blebbing* plasma membran, pelepasan ribosom dari retikulum endoplasma (RE), dan penggumpalan kromatin inti. Pembengkakan sel hasil dari masuknya air, ini biasanya disebabkan oleh kegagalan pompa membran plasma Na^+ - K^+ ATP dependen karena penipisan ATP akibat kekurangan oksigen, yang mengganggu fosforilasi oksidatif mitokondria, atau kerusakan mitokondria oleh radiasi atau toksik. Jika cedera awal (reversibel) yang berkembang karena stimulus yang merugikan tetap ada, hasil akhirnya adalah kematian sel atau nekrosis.⁸

Kelompok Normal memiliki gambaran histologi dengan skor kerusakan yang paling rendah. Kejadian ini dapat terjadi karena beberapa faktor yang dapat mempengaruhi hasil penelitian seperti pemberian pakan dan minum yang kurang sesuai standar dan kurang bervariasi, faktor stres tikus, pengaruh zat atau penyakit lain, serta faktor internal lain seperti daya tahan dan kerentanan tikus.^{9,10}

Kerusakan histologi sel hepar (degenerasi hidropik, degenerasi lemak dan/atau nekrosis sel) yang terlihat pada kelompok Kontrol Negatif menunjukkan adanya perbedaan rerata skor dengan kerusakan pada kelompok Normal. Kelompok Kontrol Negatif ($5,40 \pm 3,84$) memiliki rerata nilai kerusakan histologi sel hepar yang lebih tinggi daripada kelompok Normal ($2,52 \pm 1,99$). Hasil ini serupa dengan penelitian Hasan et al, yang mana skor kerusakan sel hepar kelompok Kontrol Negatif (diinduksi DMBA) lebih tinggi daripada kelompok Normal (tidak diinduksi DMBA).¹¹

Proses penyerapan senyawa ke dalam hepatosit, metabolisme senyawa dan eliminasi dikendalikan oleh protein-protein yang ekspresi individu dan fungsinya dikendalikan oleh faktor genetik dan lingkungan, termasuk interaksi

senyawa-senyawa dan penyakit penyerta, yang secara kolektif mempengaruhi akumulasi (paparan) senyawa-senyawa dan metabolitnya dan menyebabkan efek yang dapat meningkatkan stres di hati. Senyawa-senyawa diambil ke dalam hepatosit secara pasif atau oleh susunan protein transpor yang terletak di membran plasma basolateral. Setelah diambil oleh hepatosit, senyawa dimetabolisme oleh reaksi enzimatik fase I dan fase II. Setelah reaksi fase I, metabolit biasanya hanya memiliki sedikit perbedaan struktural dari senyawa induk tetapi dapat memiliki tindakan farmakologis yang sangat berbeda. Metabolisme fase II melibatkan konjugasi senyawa atau metabolit dengan molekul endogen seperti asam glukoronat, sulfat atau glutathione yang menghasilkan produk yang lebih polar yang biasanya tidak memiliki aktivitas farmakologis.¹²

Secara umum, senyawa yang dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450 CYP2C9, CYP1A2 dan CYP3A4 memiliki kemungkinan lebih tinggi untuk membentuk metabolit reaktif dan menginduksi hepatotoksitas daripada senyawa yang tidak dimetabolisme oleh enzim ini. Hasil dari oksidasi DOMBA oleh sitokrom P450 adalah 7,12-DMBA-3,4-oxidediol-1,2-epoxide, yang merupakan karsinogen utama yang menyebabkan stres oksidatif dan menyebabkan kerusakan struktural pada sel.^{3,12,13}

Radikal bebas dalam tubuh secara inheren tidak stabil dan umumnya meluruh secara spontan. O_2^* , misalnya, tidak stabil dan meluruh (berdismutasi) secara spontan menjadi O_2 dan H_2O_2 dengan adanya air. Selain itu, sel telah mengembangkan beberapa mekanisme non-enzimatik dan enzimatik untuk menghilangkan radikal bebas dan dengan demikian meminimalkan cedera.

Antioksidan memblokir pembentukan radikal bebas atau menonaktifkan (mengais) radikal bebas. Beberapa enzim bertindak sebagai sistem penangkap radikal bebas dan memecah H_2O_2 dan O_2^* , contohnya ialah katalase yang menguraikan H_2O_2 ($2H_2O_2 \rightarrow O_2 + 2H_2O$), superoksida dismutase (SOD) yang mengkonversi O_2^* menjadi H_2O_2 ($2O_2^* + 2H \rightarrow H_2O_2 + O_2$) dan Glutathione peroksidase (GPx) juga melindungi terhadap cedera dengan mengkatalisis pemecahan radikal bebas. Flavonoid dalam bawang dayak berperan sebagai senyawa antioksidan eksogen. Flavonoid dapat menghambat terjadinya kerusakan DNA akibat reaksi HO^* dengan basa-basa nitrogen dari DNA dan merangsang terbentuknya antioksidan enzimatik seperti SOD, katalase dan GPx. Flavonoid dapat bertindak sebagai donor hidrogen untuk berpasangan dengan elektron tak berpasangan dari radikal bebas, pemberian H^+ oleh flavonoid dapat menghentikan reaksi-reaksi radikal selanjutnya yang selanjutnya menurunkan tingkat kerusakan histologi sel hepar akibat oleh peroksidasi lipid. Terhambatnya peroksidase lipid pada dalam plasma dan membran organel dapat mencegah kerusakan membran sel.^{8,14}

Pada penelitian ini didapatkan kelompok Perlakuan I-III memiliki perbedaan rata-rata skor kerusakan histologi sel hepar dengan kelompok Kontrol Negatif, didapatkan hasil yang serupa juga pada perbandingan dengan kelompok Normal. Rata-rata skor kerusakan histologi sel hepar pada kelompok Perlakuan Secara berurutan meningkat, yaitu kelompok Perlakuan I ($5,96 \pm 11,22$), kelompok Perlakuan II ($6,34 \pm 8,36$), kelompok Perlakuan III ($13,28 \pm 14,33$). Hasil rerata menunjukkan

tingkat kerusakan histologi sel hepar kelompok Perlakuan I-III lebih tinggi daripada kelompok Kontrol Negatif dan kelompok Normal. Hal ini juga ditemukan pada penelitian Nisa et al, dengan dosis 130 mg/KgBB dan dosis 280 mg/KgBB terjadi kerusakan sel hepar berupa nekrosis, peradangan dan fibrosis.¹⁵

Ekstrak umbi bawang dayak 50,0 mg/KgBB, dosis tinggi, dapat membahayakan dan menyebabkan kematian sel. Sehingga, dapat merusak histopatologi hati. Ekstrak umbi bawang dayak 50,0 mg/KgBB mengandung gugus hidroksil fenolik tinggi (-OH) yang memiliki sifat stres oksidatif yang memberikan aktivitas sitotoksik dan dapat menyebabkan kerusakan histopatologis hepar bila diberikan dalam waktu lama dan dosis tinggi. Gugus hidroksil fenolik(-OH) memainkan peran penting dalam pelepasan ikatan rantai respirasi di mitokondria. Adanya cedera di mitokondria menyebabkan penurunan produksi ATP sehingga kondisi sel yang rusak tergantung pada metabolisme oksidatif di mitokondria.¹⁶

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa profil gambaran kerusakan sel hepar pada tiap kelompok perlakuan dosis bawang dayak 180 mg/KgBB, 360 mg/KgBB, dan 720 mg/KgBB berupa degenerasi hidropik, degenerasi lemak, dan nekrosis. Urutan rata-rata skor kerusakan histologi sel hepar dari yang terendah yaitu kelompok Normal, kelompok Kontrol Negatif, kelompok perlakuan dosis bawang dayak 180 mg/KgBB, 360 mg/KgBB, dan yang tertinggi pada kelompok perlakuan dosis bawang dayak 720 mg/KgBB.

DUKUNGAN FINANSIAL

Tidak ada.

UCAPAN TERIMA KASIH

Tidak ada.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rossetto A, De Re V, Steffan A, Ravaioli M, Miolo G, Leone P, et al. Carcinogenesis and Metastasis in Liver: Cell Physiological Basis. *Cancers (Basel)*. 2019;11(11):1731. Published 2019 Nov 5. doi:10.3390/cancers11111731.
2. Kwon Y-J, Ye D-J, Baek H-S, Chun Y-J. 7,12-Dimethylbenz[α]anthracene increases cell proliferation and invasion through induction of Wnt/ β -catenin signaling and EMT process. *Environ Toxicol*. 2018 Jul;33(7):729–42.
3. Arora R, Bhushan S, Kumar R, et al. Hepatic dysfunction induced by 7, 12-dimethylbenz(α)anthracene and its obviation with erucin using enzymatic and histological changes as indicators. *PLoS One*. 2014;9(11):e112614. Published 2014 Nov 12. doi:10.1371/journal.pone.0112614.
4. Rohmatin AR, Susetyarini E, Hadi S. The Damage of Hepar Cells of White Male Mice (*Rattus norvegicus*) which are induced by Carbon Tetrachloride (CCl₄) after being given Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* Merr.) Ethanol Extract. 2015.

5. Peiqi Shi Wenjun Du Yuanyuan Wang Xingxing Teng Xiaodong Chen Lianbao Ye. Total phenolic, flavonoid content, and antioxidant activity of bulbs, leaves, and flowers made from *Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb. 21 December 2018 <https://doi.org/10.1002/fsn3.834>.
6. Teschke R, Eickhoff A. Herbal hepatotoxicity in traditional and modern medicine: actual key issues and new encouraging steps. *Front. Pharmacol.* 2015, 6:72. doi: 10.3389/fphar.2015.00072.
7. Frenzel C, Teschke R. Herbal Hepatotoxicity: Clinical Characteristics and Listing Compilation. *Int J Mol Sci.* 2016;17(5):588. 2016 Apr 27. doi:10.3390/ijms17050588.
8. Fadli, Adiatmika IPG, Tirtayasa IK. Pemberian Ekstrak Etanol Kubis Ungu (*Brassica Oleracea* Var. *Capitata* L.) Menyebabkan Kadar Malondialdehid Menjadi Rendah dan Kadar Superoksida Dismutase Menjadi Tinggi Pada Tikus Galur Wistar Jantan (*Rattus Norvegicus*) yang Diberi Latihan Fisik Maksimal. *Jurnal Ilmiah Medicamento.* 2020, Vol. 6 No. 2.
9. Fitmawati, Titrawani, Safitri W. Struktur Histologi Hati Tikus Putih (*Rattus norvegicus* Berkenhout 1769) dengan Pemberian Ramuan Tradisional Masyarakat Melayu Lingga, Kepulauan Riau. *Ekotonia: Jurnal Penelitian Biologi, Botani, Zoologi dan Mikrobiologi.* 2018, 03(1):11-19.
10. Nofrian RA, Wijayahadi N. Uji Toksisitas Akut Ramuan Ekstrak ProdukX Terhadap Perubahan Makroskopis dan Mikroskopis Hepar Tikus Sprague Dawley. *JKD.* April 2017, Vol. 6, No. 2.
11. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins Basic Pathology.* 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.
12. Hasan AEZ, Effend EM, Setiyono A, Sandi B. Kondisi Hati Tikus Betina Akibat Induksi 7,12-Dimethyl Benz(α)Anthrasen (DMBA) dan Penyembuhannya dengan Propolis dan Nanopropolis Indonesia. *Fitofarmaka.* Juni 2014, Vol. 4, No. 1.
13. Andrade RJ, Chalasani N, Björnsson ES, Suzuki A, Kullak-Ublick GA, Watkins PB, Devarbhavi H, Merz M, Lucena MI, Kaplowitz N, Aithal GP. Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Primers.* 2019 Aug 22;5(1):58. doi: 10.1038/s41572-019-0105-0. PMID: 31439850.
14. Garcia-Cortes M, Robles-Diaz M, Stephens C, Ortega-Alonso A, Lucena MI, Andrade RJ. Drug induced liver injury: an update. *Arch Toxicol.* 2020 Oct;94(10):3381-3407. doi: 10.1007/s00204-020-02885-1. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32852569.
15. Naspiah N, Iskandar Y, W Moelyono M. Artikel Ulasan: Bawang Tiwai (*Eleutherine Americana* Merr.), Tanaman Multiguna. *Indonesian Journal of Agricultural Science.* Agustus 2014, Vol.4 Nomor 2.
16. Mutiah R, Sari RA, Firsyaradha WY, et al. Activity and Toxicity of *Eleutherine palmifolia* (L.) Merr. Extract on BALB/c Mice Colitis-Associated Colon Cancer Model. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020;21(12):3579-3586. Published

2020 Dec 1.
doi:10.31557/APJCP.2020.21.12.35
79.