

Kadar Ureum Dan Kreatinin Tikus Pada Studi Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Bunga Telang (*Clitoria Ternatea* L.)

Siti Amelia¹, Sunarti², Dina Febrina³

Universitas Harapan Bangsa¹, Universitas Harapan Bangsa², Universitas Harapan Bangsa³, Banyumas, Indonesia.

Korespondensi: Siti Amelia

Email: sitiamelia190105094@gmail.com, sunarti@uhb.ac.id, dinafebrina@uhb.ac.id

Alamat : Dusun Wage, RT/RW 001/005, Desa Babakan Losari, Kecamatan Pabedilan, Kabupaten Cirebon, 083156746717, Provinsi Jawa Barat, 083156746717.



Pharmacy Genius Journal is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

ABSTRAK

Pendahuluan: Uji toksisitas akut adalah suatu metode untuk mengenali efek berbahaya yang muncul dalam waktu singkat setelah pemberian zat uji melalui mulut, baik dalam dosis tunggal maupun dosis ganda dalam jangka waktu 24 jam. Tanaman bunga telang (*Clitoria ternatea* L.) telah lama dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional dan menunjukkan potensi sebagai agen antioksidan, antikanker, antidiabetes, antimikroba, analgetik, antiinflamasi, serta memiliki peran dalam mengatur fungsi sistem saraf pusat.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk memahami manifestasi gejala toksisitas, menetapkan nilai LD₅₀, dan mengenali efek pemberian ekstrak etanol bunga telang terhadap tingkat ureum dan kreatinin pada tikus putih galur Wistar.

Metode: Dalam tahap uji pendahuluan, penelitian ini memanfaatkan pendekatan dosis tetap dengan variasi dosis 5, 50, 300, dan 2000 mg/kgBB. Selanjutnya, uji utama dilakukan dengan dosis 2000 mg/kgBB pada kelompok mencit uji, yang terdiri dari 5 ekor jantan dan 5 ekor betina. Mereka menjalani terapi selama 14 hari, dengan pengukuran kadar ureum dan kreatinin pada hari uji ke-0 dan ke-14. Data yang terkumpul dievaluasi secara statistik menggunakan uji varian t menggunakan perangkat lunak SPSS.

Hasil: Hasil penelitian tidak menemukan indikator toksisitas atau kematian, sehingga nilai LD₅₀ ekstrak bunga telang adalah 2000 mg/kgBB. Analisis statistik menunjukkan tidak ada perubahan signifikan (p -value > 0,05).

Kesimpulan: Pada uji toksisitas akut ekstrak etanol bunga telang ini tidak terdapat gejala toksik pada hewan uji. Tidak terdapat kematian sampai dosis 2000 mg/kgBB, hasil ini menunjukkan bahwa ekstrak bunga telang termasuk kedalam kategori toksik ringan karena mempunyai nilai LD₅₀ sebesar 2000 mg/kgBB.

Kata Kunci: Bunga Telang, Ureum dan Kreatinin, Toksisitas akut.

Pendahuluan

Pengujian toksisitas akut merupakan salah satu penilaian toksikologi yang dilakukan sebelum melaksanakan uji klinis dengan memanfaatkan ekstrak tanaman obat sebagai bahan uji (Sharwan *et al.*, 2015). Pengujian toksisitas akut melibatkan penilaian efek dari pemberian dosis tunggal suatu substansi pada hewan uji. Secara umum, pengujian ini dilakukan pada dua kelompok hewan: hewan pengerat dan hewan non-pengerat (rodensia dan non-rodensia). Substansi yang diuji diberikan kepada hewan uji dengan variasi dosis, dan selanjutnya mereka diamati selama periode 14 hari. Kematian yang mungkin terjadi selama periode pengujian dicatat dan diamati (Sasmito *et al.*, 2017).

Pengujian toksisitas akut dimulai dengan memberikan dosis tunggal zat uji kepada hewan percobaan melalui jalur yang dapat digunakan oleh manusia atau melalui jalur yang memungkinkan paparan senyawa tersebut pada manusia. Pengamatan dilakukan selama periode 24 jam, kecuali dalam situasi yang tidak umum dan membutuhkan periode observasi lebih lama, yakni 7-14 hari. Evaluasi toksisitas mencakup standar kuantitatif dan kualitatif. Pemeriksaan klinis dan pencatatan jumlah hewan percobaan yang mati merupakan contoh tolok ukur kualitatif (Donatus, 2001) dalam Marlinah, 2017). Sebaliknya, parameter kuantitatif dalam bentuk nilai LD50 dapat memberikan data mengenai tingkat toksisitas akut suatu senyawa jika dibandingkan dengan senyawa lain. Selain itu, nilai LD50 dapat dimanfaatkan untuk memproyeksikan dosis pada percobaan toksikologi berikutnya (Lu, 1995) dalam Marlinah, 2017).

Bunga telang telah menjadi pilihan dalam pengobatan beragam penyakit sejak zaman yang lama (Purba, 2020), Kandungan senyawa tanin, terpenoid, saponin, serta flavonoid menjadikan faktor penyusunnya (Arifah, Sunarti dan Prabandari, 2022). Bunga telang memiliki potensi farmakologis yang mencakup peran sebagai agen antioksidan, antikanker, antidiabetes, antimikroba, analgetik, antiinflamasi, immunomodulator, dan berkontribusi pada sistem saraf pusat (Budiasih, 2017). Banyak manfaat yang diperoleh membuat masyarakat terus menggunakan bunga telang tanpa mempertimbangkan kemungkinan efek toksik yang dapat disebabkan oleh tanaman tersebut. Hal ini disebabkan persepsi masyarakat yang menganggap obat tradisional tidak berbahaya (Faudziah, 2020).

Obat tradisional belum sepenuhnya aman karena mengandung komponen asing bagi tubuh. Oleh karena itu, penting untuk memahami potensi toksisitasnya (Djohari *et al.*, 2022). Efek toksik terhadap makhluk hidup bisa terlihat jelas, namun bisa juga tidak terlihat jika dosis yang digunakan relatif kecil, sehingga tidak membahayakan pada tingkat sel (Eriadi dan Arifin, 2016).

Tujuan

Efek toksik yang tidak diinginkan ini harus dideteksi melalui pengujian toksisitas untuk mengidentifikasi batas dosis yang aman untuk dikonsumsi. Oleh karena itu, peneliti ingin menganalisis kadar ureum dan kreatinin pada tikus dalam studi toksisitas akut menggunakan ekstrak etanol bunga telang. (*Clitoria ternatea* L.).

Metode

Alat

Peralatan yang diterapkan dalam penyelidikan ini mencakup blender (Philips), ayakan, alat-alat gelas (Pyrex), bejana maserasi, rotary evaporator (RE100-PRO), Waterbath (Memert WNB 22 Ring), Vortex (Thermo), timbangan analitik (Kenko KK-Lab), moisture balance (DLB 160-3A), Spektrofotometri UV-Visible (Biobase BK-D590), spuit oral, jarum suntik, sarung tangan, tempat pakan, tempat minum tikus, kandang tikus, sentrifuge (PLC-05), mikrohematokrit, serta mikropipet.

Bahan

Bahan yang dipergunakan dalam riset ini terdiri dari bunga telang, etanol 70% (One Med[®]), aquadest, Na-CMC (Sigma[®]), TRIS Ph 7,8, 2-oksoglutarat, ADP, 6 KU/l urease, 1 KU/l GLDH, NADH, standar ureum, natrium hidoksida, asam pikrat, standar kreatinin, pakan dan minum tikus. Dalam penelitian ini, tikus putih galur Wistar yang digunakan terdiri dari individu jantan dan betina yang berusia 2-3 bulan, dengan total berat badan mencapai 10 ekor untuk setiap jenis kelamin.

Pembuatan sediaan uji ekstrak etanol bunga telang

Sejumlah 500 gram serbuk kering dari bunga telang ditempatkan dalam suatu wadah dan diekstraksi melalui metode remaserasi dengan menggunakan pelarut etanol 70%, hingga seluruh serbuk tercelup sepenuhnya. Setelah proses ekstraksi, wadah ditutup dengan hati-hati dan ditempatkan di tempat yang terhindar dari paparan langsung sinar matahari (Sunarti & Octaviani, 2023). Proses remaserasi dilakukan secara tiga kali, dan ekstrak yang dihasilkan dari remaserasi dipisahkan dari pelarutnya menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 40°C dan kecepatan rotasi sebesar 70 rpm. Langkah ini diulangi dengan menggunakan penangas air pada suhu 40 derajat Celsius untuk mendapatkan ekstrak konsentrat dari bunga telang. (Ningsih *et al.*, 2018). Ekstrak dari bunga telang kemudian diencerkan dalam air murni (distilasi) dengan konsentrasi yang berbeda, yakni 5, 50, 300, dan 2000 mg/kgBB.

Penyiapan Hewan Uji

Aklimatisasi adalah tindakan menumbuhkan hewan uji untuk membantu mereka menyesuaikan diri dengan habitat baru (Hasanah, 2015). Tikus yang akan digunakan dalam penelitian perlu dilakukan aklimatisasi terlebih dahulu untuk mengurangi stres terhadap lingkungan baru (Obernier dan Baldwin, 2006). Proses aklimatisasi dilaksanakan setidaknya selama 5 hari sebelum pemberian perlakuan terhadap hewan uji (BPOM, 2022).

Uji Toksisitas Akut

Uji pendahuluan

Dalam tahap uji Pendahuluan, dosis awal dapat dipilih dari kisaran dosis yang telah ditentukan, yakni 5, 50, 300, dan 2000 mg/kg BB, dengan tujuan agar dosis tersebut dapat menginduksi efek toksik. Apabila terdapat kematian pada dosis 5 mg/kg BB, yang mencerminkan nilai batas LD₅₀, maka eksperimen harus dihentikan tanpa melanjutkan ke tahap uji utama.

Pengamatan dilakukan dengan interval 24 jam untuk setiap dosis, dengan dosis terakhir dipelajari selama 14 hari. (BPOM, 2022).

Uji utama

Uji utama dijalankan dengan menggunakan dosis yang mengakibatkan kematian pada fase uji pendahuluan. Periode munculnya gejala toksik menentukan dosis antar level. Gemetar, kejang, air liur, diare, lemah, lesu, mengantuk, dan koma semuanya merupakan gejala yang berpotensi toksik. Lima tikus diuji untuk setiap jenis kelamin, termasuk satu jantan dan betina dari uji pendahuluan, serta empat tikus lagi dari setiap jenis kelamin. Interval antara dosis dalam uji dipengaruhi oleh awalnya, tingkat keparahan, dan lama toksisitas. (BPOM, 2022).

Hasil dan Pembahasan

Uji toksisitas akut

Pengujian toksisitas oral akut adalah metode evaluasi yang digunakan untuk mendapatkan informasi tentang efek toksik yang muncul dalam waktu singkat setelah memberikan zat uji melalui jalur oral, baik dalam bentuk dosis tunggal maupun dosis berulang, dalam periode 24 jam (BPOM, 2022). Penelitian toksisitas akut dirancang untuk menentukan dosis letal (LD_{50}) suatu zat kimia dan memberikan rekomendasi mengenai dosis yang sebaiknya diterapkan dalam eksperimen toksisitas yang berlangsung dalam jangka panjang. LD_{50} adalah dosis yang diperkirakan dapat menyebabkan kematian pada 50% atau setengah dari populasi yang diuji. Tingkat toksisitas senyawa tersebut akan semakin tinggi jika nilai LD_{50} -nya semakin kecil; sebaliknya, jika nilai LD_{50} semakin besar, tingkat toksisitasnya akan menjadi lebih rendah. (Umboro *et al.*, 2020).

Gejala toksik

Pengamatan terhadap hewan uji dilakukan pada 30 menit pertama setelah pemberian zat uji, dan selanjutnya secara teratur setiap 4 jam selama 24 jam awal, serta satu kali sehari selama periode 14 hari. Pengamatan mencakup identifikasi gejala toksisitas yang muncul, mencatat kematian hewan uji, dan memonitor perubahan berat badan. Berat badan hewan diukur satu minggu setelah pemberian sediaan uji dan pada akhir periode pengujian.

Dalam penelitian ini, digunakan sepuluh tikus yang terdiri dari jantan dan betina, yang sebelumnya telah menjalani proses aklimatisasi selama satu minggu. Proses ini dilakukan dengan tujuan menyesuaikan hewan uji dengan lingkungan sekitarnya (Fithria *et al.*, 2018). Uji toksisitas akut ini dilakukan dengan uji pendahuluan dan uji utama menggunakan *fixed dose methode* dengan beberapa tingkatan dosis yaitu sebesar 5, 50, 300, serta 2000 mg/kgBB tikus.

Sebelum memberikan ekstrak, tikus yang akan diuji diberikan puasa semalaman dan kemudian dilakukan pengambilan sampel darah untuk mengukur kadar ureum dan kreatinin. Setelahnya, uji awal dilaksanakan melalui pemberian oral menggunakan sonde, dengan dosis 5, 50, 300, serta 2000 mg/kg BB terhadap satu tikus jantan dan satu tikus betina untuk masing-masing dosis. Dosis ini dihitung berdasarkan berat badan individu dari setiap hewan uji. Selama uji pendahuluan, dilakukan observasi terhadap gejala toksik yang mungkin timbul.

Setelah melakukan pengamatan, hasilnya menunjukkan tidak ada kematian maupun gejala toksik yang terlihat pada hewan uji. Sebagai hasilnya, pengujian diteruskan dengan uji utama yang melibatkan dosis 2000 mg/kg berat badan. Uji besar melibatkan 5 hewan uji jantan serta 5 hewan uji betina untuk masing-masing tingkatan dosis. Kelima hewan tersebut mencakup satu jantan dan satu betina dari uji pendahuluan, serta empat hewan lainnya. Persiapan uji dijalankan, dan pengamatan dilakukan pada 30 menit awal setelah pemberian, diikuti dengan pengamatan rutin setiap 4 jam selama 24 jam pertama, dan sekali sehari selama 14 hari. Tabel 4.3 memberikan informasi mengenai gejala toksik.

Tabel 3. Pengamatan gejala toksik uji pendahuluan

Pengamatan gejala toksik	Hari ke-1	Hari ke-7	Hari ke-14
Kulit	-	-	-
Bulu	-	-	-
Mata	-	-	-
Membran mukosa	-	-	-
Lemas	-	-	-
Tidur	-	-	-
Koma	-	-	-
Berjalan mundur	-	-	-
Berjalan menggunakan perut	-	-	-
Sistem saraf pusat	-	-	-
Sistem saraf otonom	-	-	-

(BPOM, 2022)

Tabel 4. Pengamatan gejala toksik uji utama

Pengamatan gejala toksik	Hari ke-1	Hari ke-7	Hari ke-14
Kulit	-	-	-
Bulu	-	-	-
Mata	-	-	-
Membran mukosa	-	-	-
Lemas	-	-	-
Tidur	-	-	-
Koma	-	-	-
Berjalan mundur	-	-	-
Berjalan menggunakan perut	-	-	-
Sistem saraf pusat	-	-	-
Sistem saraf otonom	-	-	-

(BPOM, 2022)-

Setelah dilakukan pengamatan, hasilnya tidak terdapat gejala toksisitas pada hewan uji yang telah diberikan ekstrak etanol sampai pada dosis 2000 mg/kgBB. Hasil ini menunjukkan bahwa

memberikan ekstrak etanol bunga telang pada tingkat dosis 2000 mg/kg BB tidak menghasilkan dampak berbahaya pada hewan uji.

Uji LD₅₀

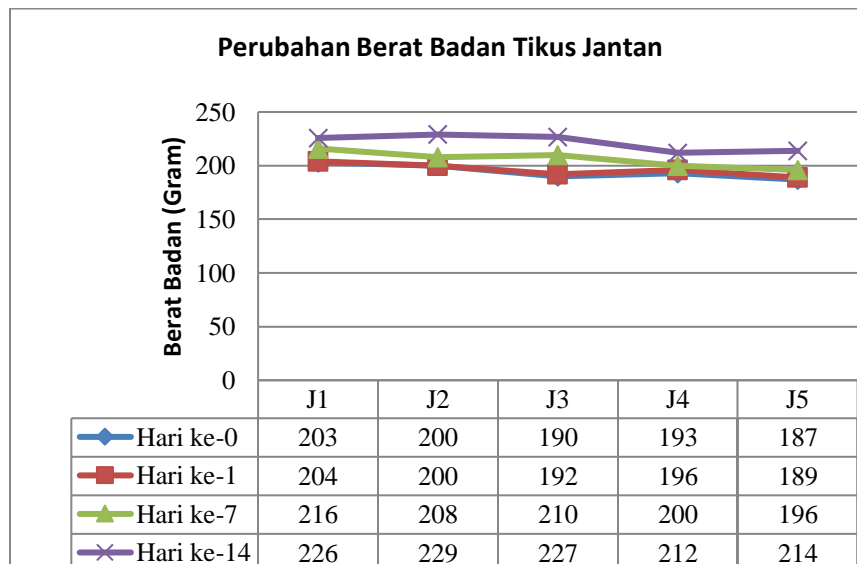
Uji toksisitas akut dilaksanakan untuk memperoleh informasi atau data terkait tingkat toksisitas suatu zat atau bahan kimia pada hewan uji. Fokus utama dalam pengujian toksisitas akut adalah menentukan nilai LD₅₀ dari sediaan uji, yang mengindikasikan dosis di mana 50% dari hewan uji mengalami kematian. Informasi lebih lanjut mengenai hasil kematian hewan uji dapat ditemukan dalam Tabel 4.4.

Tabel 5 Hasil kematian hewan uji

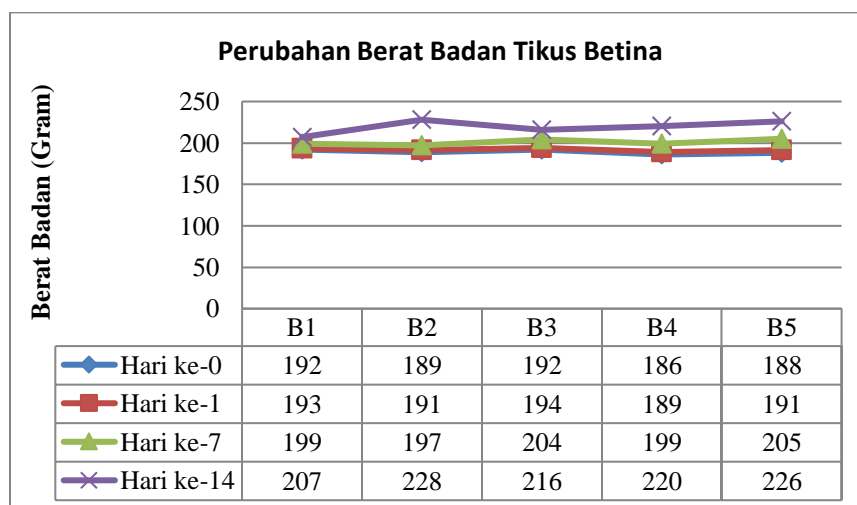
Dosis	Jumlah tikus	Jumlah kematian
5 mg	2	0
50 mg	2	0
300 mg	2	0
2000 mg	10	0

Berdasarkan hasil tersebut, dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak etanol bunga telang dalam bentuk dosis tunggal melalui mulut pada tikus jantan dan betina, bahkan pada dosis maksimal sebesar 2000 mg/kg BB, tidak mengakibatkan kematian. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa ekstrak etanol bunga telang termasuk kedalam kategori toksik ringan karena mempunyai LD₅₀ >2000 mg/kgBB (Hodge dan sterner, 1995) dalam BPOM, 2022).

Perubahan berat badan tikus



Gambar 1. Kurva perubahan berat badan tikus jantan



Gambar 2. Kurva perubahan berat badan tikus betina

Pengukuran berat badan dilakukan dari hari ke-0 hingga hari ke-14. Grafik di atas mencerminkan bahwa kedua kelompok tikus, baik yang jantan maupun yang betina, mengalami peningkatan berat badan yang signifikan, mengindikasikan bahwa keduanya dalam kondisi sehat.

Kesimpulan

Pada uji toksisitas akut ekstrak etanol bunga telang ini tidak terdapat gejala toksik pada hewan uji. Tidak terdapat kejadian kematian pada dosis hingga 2000 mg/kgBB, hasil ini menunjukkan bahwa ekstrak bunga telang bisa diklasifikasikan sebagai bahan yang memiliki tingkat toksisitas rendah, sebagaimana ditandai oleh nilai LD50 sebesar 2000 mg/kgBB.

Ucapan Terima Kasih

Peneliti ingin menyampaikan rasa terima kasih kepada Universitas Harapan Bangsa, Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman, dan Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) Universitas Gadjah Mada atas dukungan dan bantuan yang telah diberikan. Ini mencakup penyediaan data dan informasi yang sangat berarti untuk keperluan penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Andriani, D., & Murtisiwi, L. (2020). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol 70% Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L) dari Daerah Sleman dengan Metode DPPH Antioxidant Activity Test of 70% Ethanol Extract of Telang Flower (*Clitoria ternatea* L) from Sleman Area with DPPH Method. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 17(1), 70–76. <http://journals.ums.ac.id/index.php/pharmacon>
2. Arifah, Y., Sunarti, S., & Prabandari, R. (2022). Efek Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L.) Terhadap Kolesterol Total, LDL, HDL Pada Tikus (*Rattus Norvegicus*). *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 4(1), 18–31. <https://doi.org/10.37311/jsscr.v4i1.13493>
3. BPOM. (2022). Peraturan Badan Pengawas Obat Dan Makanan Nomor 10 Tahun 2022 Tentang Pedoman Uji Toksisitas Praktikum Secara In Vivo. Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indonesia, 1–220.
4. Djohari, M., Efendi, T. T., Rahmawati, N., Husnawati, H., & Aryani, F. (2022). Uji Toksisitas Akut Dan Tertunda Fraksi Butanol Daun Akar KAIK-KAIK (*Uncaria cordata* (Lour) Merr.) Pada Mencit Putih (*Mus musculus* L.). *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina (JIIS): Ilmu Farmasi Dan Kesehatan*, 7(1), 203–211. <https://doi.org/10.36387/jiis.v7i1.874>
5. Eriadi, A., & Arifin, H. (2016). Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Chromolaenodorata* (L) R.M.King & H. Rob) Pada Mencit Putih Jantan. *Jurnal Farmasi Higea*, 8(2), 122–132.
6. Faudziah, F. (2020). Uji toksisitas akut ekstrak etanol daun kecombrang (*Etingera elatior* (Jack) R.M Smith). 2–25.
7. Fithria, R. F., Wulandari, R. L., Hidayati, D. N., & Rejeki, L. (2018). Toksisitas Akut Infusa Kulit ARI Kacang Tanah (*Arachis hypogea* L.) Pada Mencit Balb/ C. *JIFFK : Jurnal Ilmu Farmasi Dan Farmasi Klinik*, 15(2), 62. <https://doi.org/10.31942/jiffk.v15i2.2568>
8. Hasanah, A. (2015). Efek Jus Bawang Bombay (*Allium Cepa* Linn.) Terhadap Motilitas Spermatozoa Mencit Yang Diinduksi Streptozotocin (Stz). *Saintika Medika*, 11(2), 92. <https://doi.org/10.22219/sm.v11i2.4203>
9. Klau, M. H. C., & Hesturini, R. J. (2021). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Dandang Gendis (*Clinacanthus nutans* (Burm F) Lindau) Terhadap Daya Analgetik Dan Gambaran Makroskopis Lambung Mencit. *Jurnal Farmasi & Sains Indonesia*, 4(1), 6–12. <https://doi.org/10.52216/jfsi.v4i1.59>
10. Klau, M. L. C., Indriarini, D., & Nurina, R. L. (2021). Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum Sanctum* L.) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Escherichia Coli* Secara in Vitro. *Cendana Medical Journal (CMJ)*, 9(1), 102–111. <https://doi.org/10.35508/cmj.v9i1.4942>
11. Marlinah, N. (2017). Uji Toksisitas Akut Ekstrak Metanol Batang Kayu Kuning (*Arcangelisia flava* L Merr) terhadap SGOT, SGPT dan Histopatologi Hati pada Hewan Uji Mencit Betina Galur. Universitas Jember.
12. Ningsih, A. W., Nurrosyidah, I. H., & Hisbiyah, A. (2018). Pengaruh Perbedaan Metode Ekstraksi Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica*) Terhadap Rendemen dan Skrining Fitokimia. *Journal of*

- Pharmaceutical-Care Anwar Medika, 2(2), 49–57. <https://doi.org/10.36932/jpcam.v2i2.27>
13. Obernier, J. A., & Baldwin, R. L. (2006). Establishing an appropriate period of acclimatization following transportation of laboratory animals. *ILAR Journal*, 47(4), 364–369. <https://doi.org/10.1093/ilar.47.4.364>
 14. Purba, E. C. (2020). Kembang telang (*Clitoria ternatea* L.): pemanfaatan dan bioaktivitas. *EduMatSains*, 4(2), 111–124.
 15. Sasmito, W. A., Wijayanti, A. D., Fitriana, I., & Sari, P. W. (2017). Pengujian Toksisitas Akut Obat Herbal Pada Mencit Berdasarkan Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). *Jurnal Sain Veteriner*, 33(2), 234–239. <https://doi.org/10.22146/jsv.17924>
 16. Sharwan, G., Jain, P., Pandey, R., & Shukla, S. S. (2015). Toxicity profile of traditional herbal medicine. *Journal of Ayurvedic and Herbal Medicine*, 1(3), 81–90. <https://doi.org/10.31254/jahm.2015.1306>
 17. Siswanto, B., & Astriani, R. D. (2016). Uji AKTIVITAS NEPHROROTEKTIF EKSTRAK AIR DAUN AFRIKA (*Vernonia amygdalina*) PADA TIKUS MODEL GAGAL GINJAL. *Jurnal Medikes (Media Informasi Kesehatan)*, 3(2), 181–194. <https://doi.org/10.36743/medikes.v3i2.107>
 18. Sunarti, & Octaviani, P. (2023). Efek Antidiabetes Fraksi N-Heksana, Etil Asetat, Dan Air Dari Bunga Telang (*Clitoria Ternatea* L.) Pada Tikus Jantan yang Diinduksi Streptozotocin-Nikotinamid. *JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND SCIENCES*, 6(1), 400–408.
 19. Umboro OR, Bimmaharyanto ED, Komang, N., & Yanti WK. (2020). Umboro OR, Bimmaharyanto ED, Komang N, Yanti WK. Uji Efektivitas Antioksidant (IC50) dan Toksisitas Akut (LD50) Fraksi Etanol Daun Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.). *JUPE: Jurnal Pendidikan Mandala*, 5(6), 187–195.
 20. Wayan, N., Dewi, A. M., Gede, L., Yenny, S., & Cahyawati, P. N. (2023). Hubungan Kadar Kreatinin dan Ureum dengan Derajat Anemia pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik di RSUD Sanjiwani Gianyar. *Aesculapius Medical Journal*, 3(1), 74–80.
 - 21.