

UJI TOKSISITAS AKUT ASAM ASKORBAT PER ORAL PADA ORGAN GINJAL DAN HEPAR TIKUS (*RATTUS NORVEGICUS*) BETINA GALUR WISTAR

Ni Made Ayu Saraswati¹, Agung Wiwiek Indrayan², Agung Nova Mahendra³,
Wayan Sumardika⁴
Universitas Udayana^{1,2,3,4}
nimadeayu51@gmail.com¹

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek toksisitas akut asam askorbat pada organ ginjal dan hepar tikus betina galur Wistar. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode eksperimental dengan pendekatan model *post-test only control group design*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rerata kadar SGPT sebesar $61,24 \pm 9,416$ U/L. Sementara untuk hasil nilai tengah kadar serum kreatinin darah sebesar (1,48) (0,60 – 2,00). Berdasarkan analisis bivariat tidak ditemukan perbedaan rerata yang signifikan antara kelompok perlakuan dan kontrol ($P < 0,001$). Pemberian asam askorbat secara akut dengan dosis 9 mg/200 gram BB/hari, 36 mg/200 gram BB/hari, 72 mg/200 gram BB/hari tidak meningkatkan kadar SGPT dan kreatinin darah pada tikus Wistar betina. Hasil yang didapatkan penggunaan dosis 9 mg, 36 mg, 72 mg pada toksisitas tidak terlalu signifikan terhadap organ ginjal dan hepar. Pemberian asam askorbat berdampak pada kadar SGPT (*Serum Glutamic Piruvic Transaminase*) pada organ hepar mencit. Simpulan, dosis 9 mg, 36 mg, dan 72 mg asam askorbat tidak menunjukkan efek toksisitas signifikan pada ginjal dan hepar mencit.

Kata Kunci: Asam Askorbat, Serum Kreatinin, SGPT

ABSTRACT

*This study aims to determine the effects of acute toxicity of ascorbic acid on the kidney and liver organs of female Wistar rats. The method used in this study is an experimental method with a post-test only control group design model approach. The results showed that the average SGPT level was 61.24 ± 9.416 U / L. While the results of the mean value of blood serum creatinine levels were (1.48) (0.60 - 2.00) Based on bivariate analysis, there was no significant difference in the mean between the treatment and control groups ($P < 0.001$). Acute administration of ascorbic acid at a dose of 9 mg / 200 grams of BW / day, 36 mg / 200 grams of BW / day, 72 mg / 200 grams of BW / day did not increase SGPT and blood creatinine levels in female Wistar rats. The results obtained using doses of 9 mg, 36 mg, 72 mg on toxicity were not too significant for the kidney and liver organs. Administration of ascorbic acid has an impact on SGPT (*Serum Glutamic Pyruvic Transaminase*) levels in the liver of mice. Doses of 9 mg, 36 mg, and 72 mg of ascorbic acid did not show significant toxicity effects on the kidneys and livers of mice.*

Keywords: Ascorbic Acid, Creatinin Serum, SGPT.

PENDAHULUAN

Asam askorbat atau disebut juga dengan vitamin C merupakan mikronutrien esensial bagi manusia yang memiliki peranan yang krusial dalam menjaga kesehatan manusia sejak beberapa ratus tahun silam serta memiliki khasiat efek terapeutik seperti efek antioksidan, fungsi co-substrat enzim, efek antihistamin, dan efek imunomodulator (Safnowand, 2022). Asam askorbat tidak hanya memberikan fungsi perawatan kesehatan yang baik namun juga menghasilkan efek terapeutik (Sutrisna, 2022). Asam askorbat adalah salah satu bentuk antioksidan penting yang bersirkulasi dengan efek anti-inflamasi serta sebagai penunjang kekebalan tubuh. Asam askorbat yang diberikan secara dosis farmakologis dapat menurunkan stres oksidatif, peradangan, serta memulihkan fungsi endotel dan organ (Dzakirah, 2021). Dosis asam askorbat peroral yang dibutuhkan oleh manusia adalah sebesar 200 mg-500 mg /hari serta dosis maksimal yang dapat ditolerir dalam tubuh manusia adalah sebesar 1 g-2 g/hari (dosis terapi) (Abobaker et al., 2020).

Berdasarkan data survei yang dilakukan oleh Neurosenum, 73% masyarakat Indonesia mengonsumsi suplemen dengan 94% responden menyatakan suplemen yang mereka konsumsi merupakan suplemen vitamin C (Dhini, 2024.). Menunjukkan bahwa tingginya minat masyarakat Indonesia terhadap kebutuhan suplemen vitamin C. Meskipun memiliki efek imunomodulator dan efek anti-oksidan yang baik, ternyata konsumsi vitamin C dikalangan masyarakat masih belum tepat. Prevalensi toksisitas asam askorbat berdasarkan rekomendasi nutrisi Amerika Serikat menyatakan bahwa asam askorbat dengan dosis lebih tinggi dari 2g/ hari dapat meyebabkan diare, sakit perut, mual. Serta dalam studi *randomised crossover controlled*, suplemen vitamin C 1000 mg dua kali sehari peningkatan oksalat urin pada 40% peserta, meningkatkan risiko batu ginjal oksalat (Abobaker et al., 2020). Konsumsi asam askorbat / vitamin C yang berlebihan dapat memunculkan berbagai efek negatif (toksisitas) dalam berbagai macam sistem organ tubuh (Dewi & Mahriani, 2023). Salah satunya adalah berefek toksik pada organ hepar dan ginjal manusia. Efek toksik pada organ hepar dan ginjal dapat ditandai dengan peningkatan beberapa parameter laboratorium, seperti SGPT untuk menilai fungsi hepar, dan kreatinin sebagai indikator fungsi ginjal.

Uji toksisitas akut asam askorbat per oral pada organ ginjal dan hepar tikus (*Rattus norvegicus*) betina galur Wistar. Asam askorbat merupakan zat yang umumnya dianggap aman karena manfaat kesehatannya. Namun, penelitian ini fokus pada aspek toksisitas akutnya, terkait dampak penggunaan per oral pada organ ginjal dan hepar tikus betina. Pengujian ini bertujuan untuk memberikan pemahaman lebih lanjut mengenai respons organ tersebut terhadap asam askorbat dalam dosis tertentu. Penelitian ini dilakukan untuk menjawab pertanyaan seputar toksisitas akut asam askorbat per oral pada organ ginjal dan hepar tikus (*Rattus norvegicus*) betina galur Wistar. Menurut (Caritá et al., 2020) meskipun asam askorbat umumnya dianggap sebagai zat yang aman dan bermanfaat, yang mendasari penelitian ini adalah kebutuhan untuk memahami respons organ vital, seperti ginjal dan hepar, terhadap dosis asam askorbat. Penelitian ini didorong oleh gap pengetahuan mengenai dampak spesifik asam askorbat pada organ-organ tertentu dalam konteks paparan dosis tunggal. Penelitian ini berkontribusi pada pemahaman mengenai potensi risiko kesehatan yang terkait dengan pemberian asam askorbat, yang dapat memberikan informasi untuk pengembangan panduan dosis yang lebih aman dan efektif.

SGPT dan serum kreatinin digunakan sebagai indikator pengukuran seberapa baik ginjal dan hepar bekerja dalam tubuh. Peningkatan derajat kadar SGPT serta serum kreatinin yang menjadi penanda adanya gangguan pada hepar dan ginjal

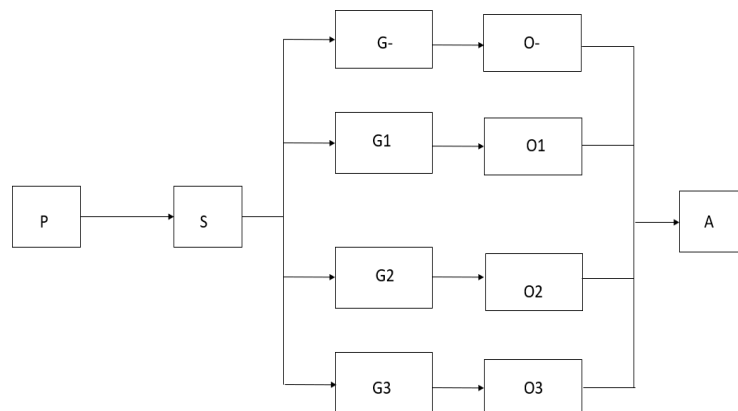
dikarenakan fungsi penyaringan pada organ sehingga kadarnya meningkat dalam darah (Anjani, 2022). Penelitian sebelumnya dengan menggunakan hewan tikus jenis Wistar dalam penelitiannya menunjukkan hasil yang optimal pada peningkatan kadar SGPT dalam darah tikus yang diberikan asam askorbat dosis tinggi (Nurviana et al., 2022). Pengambilan sampel serum SGPT, serta kreatinin menggunakan tikus jenis Wistar (*Rattus norvegicus*) dikarenakan tikus Wistar memiliki metabolisme yang relatif cepat sehingga lebih sensitif bila digunakan untuk penelitian eksperimental yang berhubungan dengan mekanisme tubuh manusia (Rahayu et al., 2024). Diperlukan adanya penelitian lebih lanjut mengenai efek toksisitas akut asam askorbat pada organ ginjal dan hepar tikus.

Kebaharuan penelitian ini fokus eksklusif pada uji toksisitas akut asam askorbat per oral pada organ ginjal dan hepar tikus (*Rattus norvegicus*) betina galur Wistar. Perbedaan penelitian ini dengan sebelumnya berupa penggunaan kontrol serta variabel dosis yang digunakan untuk mengetahui toksisitas. Penelitian ini memperkaya literatur ilmiah dengan pemahaman yang lebih mendalam tentang respons organ vital tersebut terhadap paparan dosis tunggal melalui rute oral. Penelitian ini menonjolkan novelty-nya dalam dampak asam askorbat pada organ ginjal dan hepar secara terpisah. Selain itu, pemilihan model tikus betina galur Wistar menambah dimensi kebaruan, karena respons organisme mungkin berbeda dengan galur tikus lainnya atau jenis kelamin yang berbeda. Dengan demikian, kebaruan penelitian ini dapat memberikan pandangan yang lebih khusus dan aplikatif terkait pengaruh asam askorbat pada organ vital, memperkaya pemahaman kita tentang toksisitas zat tersebut dalam konteks dosis tunggal dan pemberian melalui rute oral.

Penelitian ini berfokus pada uji toksisitas asam askorbat per oral pada ginjal dan hepar tikus betina galur Wistar, bertujuan untuk mengetahui mengenai dampak asam askorbat pada organ-organ vital tersebut. Hasil penelitian diharapkan memberikan kontribusi penting bagi ilmuwan, praktisi kesehatan, dan peneliti di bidang farmakologi dan toksikologi.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental secara *in vivo* dengan mempergunakan asam askorbat sebagai bahan uji serta tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) sebagai subjek penelitian dengan model *post-test only control group design*.



Gambar 1.
Bagan Rancangan Penelitian

Keterangan :

- P = Populasi
 S = Sampel
 = *Group* kontrol negatif dimana subjek tidak diberikan perlakuan apapun
 = *Group* eksperimen 1 dimana subjek diberikan asam askorbat 9 mg/200 gram BB/hari secara oral
 = *Group* eksperimen 2 dimana subjek diberikan asam askorbat 36 mg/200 gram BB/hari secara oral
 = *Group* eksperimen 3 dimana subjek diberikan asam askorbat 72 mg/200 gram BB/hari secara oral
 = Observasi dan pengamatan terhadap tikus yang sudah diberikan asam askorbat oral pada kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan 1,2, dan 3 secara akut (24 jam).
 = Analisis data

Metode penelitian yang digunakan dalam uji toksisitas akut asam askorbat per oral pada organ ginjal dan hepar tikus betina galur Wistar melibatkan prosedur dan langkah yang terinci. Penelitian ini dilaksanakan dengan mematuhi etika penelitian dan standar protokol keilmuan. Proses pengumpulan data dilakukan dengan menjelaskan prosedur pemberian asam askorbat secara oral kepada tikus betina galur Wistar, termasuk dosis yang diberikan dan interval pemberian. Waktu dan tempat penelitian mencakup informasi terkait durasi penelitian dan lokasi pelaksanaan. Alat pengumpulan data yang digunakan dapat mencakup instrumen medis, peralatan laboratorium, dan formulir observasi. Selanjutnya, data yang diperoleh diolah dan dianalisis menggunakan metode tertentu, yang dapat disesuaikan dengan jenis data yang dikumpulkan, seperti analisis statistik atau metode laboratorium khusus.

HASIL PENELITIAN

Uji Normalitas Data

Dilakukan uji normalitas data untuk mengetahui apakah data terdistribusi normal atau tidak. Uji *One-Sample Kolmogorov-Smirnov* dengan banyak sampel berjumlah 25 ekor tikus (seharusnya sampel penelitian berjumlah 28 sampel, namun sampel darah mengalami lisis sebanyak 3 sampel darah saat dilakukan uji laboratorium sehingga jumlah sampel yang dapat diuji berjumlah 28 sampel). Nilai kadar SGPT terdistribusi normal dan nilai kadar serum kreatinin terdistribusi tidak normal.

Tabel. 1
 Uji Normalitas Kadar SGPT dan Serum Kreatinin

Variabel	Nilai P
SGPT	0,17
Serum Kreatinin	<0,001

Hasil SGPT didapatkan nilai P 0,17 dan variable Serum Kreatinin <0,001. Analisis dilakukan dengan menggunakan Uji *Saphiro-Wilk*. Hasil dianggap signifikan jika nilai $p \leq 0,05$.

Uji Homogenitas Data

Tahap kedua yang harus dilakukan dalam analisis bivariat adalah uji homogenitas. Tahap ini dilakukan untuk mengetahui apakah data homogen atau tidak homogen. Uji homogenitas data dalam penelitian ini menggunakan Levene's Test. Berdasarkan hasil uji homogenitas data, didapatkan variabel SGPT homogen ($p > 0,05$).

Analisis Deskriptif

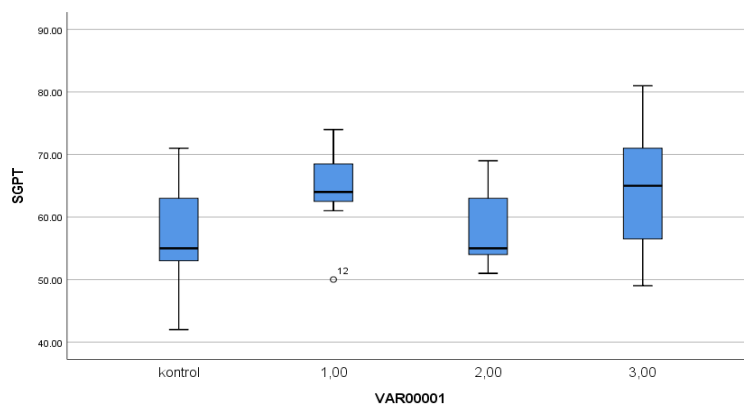
Pada penelitian ini, menggunakan 25 ekor tikus untuk mengevaluasi fungsi hati dan ginjal melalui SGPT dengan rerata $61,24 \pm 9,416$ (U/L) dan fungsi ginjal melalui kadar serum kreatinin dengan hasil nilai tengah (1,48) (0,60 – 2,00) (mg/dl).

Uji Beda Rerata Kadar SGPT pada Kelompok Hewan Coba

Tabel 2.
Perbedaan Rerata Kadar SGPT pada Kelompok Hewan Coba

Kelompok	N	Rerata \pm Simpangan Baku	Nilai p
P0	5	$56,8000 \pm 10,917$	0,356
P1	7	$64,2857 \pm 7,718$	
P2	6	$57,8333 \pm 6,765$	
P3	7	$64,2857 \pm 11,309$	

Hasil uji beda rerata kadar SGPT pada kelompok hewan didapatkan hasil bawa kelompok P0 didapatkan nilai sebesar $56,8000 \pm 10,917$, kelompok P1 $64,2857 \pm 7,718$, kelompok P2 $57,8333 \pm 6,765$, kelompok P3 $64,2857 \pm 11,309$, dengan nilai p 0,356. Analisis dilakukan dengan menggunakan *One-Way ANOVA*, Hasil dianggap signifikan jika $p < 0,05$.



*Perbedaan tidak signifikan antar kelompok uji

Gambar 2
Perbedaan Rerata Kadar SGPT pada Kelompok Hewan Coba

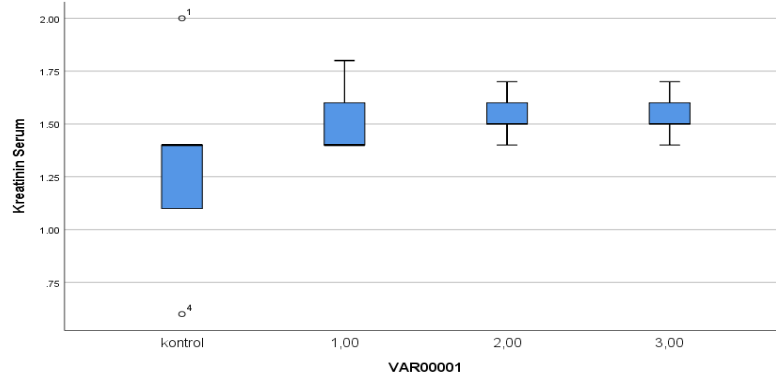
Uji Beda Rerata Kadar Serum Kreatinin pada Kelompok Hewan Coba

Tabel 3.
Perbedaan Rerata Kadar Serum Kreatinin pada Setiap Kelompok Hewan Coba

Kelompok	N	Rerata \pm Simpangan Baku	Nilai p
P0	5	$1,3000 \pm 0,509$	0,306
P1	7	$1,5143 \pm 0,167$	
P2	6	$1,5333 \pm 0,103$	
P3	7	$1,5429 \pm 0,097$	

Hasil uji beda rerata kadar SGPT pada kelompok hewan didapatkan hasil bawa kelompok P0 didapatkan nilai sebesar $1,3000 \pm 0,509$, kelompok P1 $1,5143 \pm 0,167$,

kelompok P2 $1,5333 \pm 0,103$, kelompok P3 $1,5429 \pm 0,097$, dengan nilai p 0,356. Analisis dilakukan dengan menggunakan *One-Way ANOVA*, Hasil dianggap signifikan jika $p < 0,05$.



*Perbedaan tidak signifikan antar kelompok uji

Gambar 3

Perbedaan Rerata Kadar Serum Kreatinin pada Kelompok Hewan Coba

PEMBAHASAN

Efek Akut Pemberian Asam Askorbat Terhadap Kadar SGPT pada Hewan Coba

Dari hasil penelitian didapatkan hasil kadar SGPT tikus yang telah diberikan asam askorbat secara akut dapat mengetahui efek asam askorbat terhadap organ hepar secara akut. Asam askorbat memiliki banyak manfaat, salah satunya adalah sebagai imunomodulator, efek antivirus dan efek antioksidan (Caritá et al., 2020). Asam askorbat memiliki efek fisiologis berupa efek imunomodulator. Efek antivirus dengan berperan dalam mempertahankan kekebalan tubuh dengan mendukung berbagai fungsi seluler dari sistem kekebalan bawaan (*innate immunity*) dan adaptif (*adaptive immunity*). Selain itu, vitamin C dapat menginisiasi dalam proses apoptosis dan pembersihan neutrofil mati dari tempat infeksi oleh makrofag, sehingga mengurangi nekrosis dan kerusakan pada jaringan (Micho et al., 2020). Serta efek antioksidan dengan mampu menetralkan stres oksidatif melalui proses donasi atau transfer elektron (Caritá et al., 2020). Maka dari itu, banyak masyarakat yang mengonsumsinya sebagai suplemen peroral untuk meningkatkan sistem imun tubuh.

Asam askorbat jika dikonsumsi dalam takaran yang tidak tepat, akan menimbulkan efek toksisitas. Toksisitas vitamin C terhadap organ hepar belum sepenuhnya dipahami, namun dalam beberapa penelitian menunjukkan bahwa dosis tinggi vitamin C merupakan salah satu faktor risiko kerusakan hepar (Vasques et al., 2022). Efek toksisitas asam askorbat akan muncul bergantung pada jumlah asam asorbat yang masuk kedalam tubuh serta durasi mengonsumsi asam asorbat dalam jumlah yang tidak tepat (jumlah besar) (Harsa et al., 2021).

Serum Glutamic Piruvic Transaminase (SGPT) atau *Alanine Aminotransferase* (ALT) merupakan enzim yang terdapat di hati berperan penting dalam metabolisme asam amino dan konversi protein menjadi energi untuk sel hati. Kadar normal SGPT pada manusia adalah antara 7-56 unit per liter serum darah. SGPT ditemukan lebih banyak di hati, (secara klinis jumlah konsentrasi rendah diabaikan dan ditemukan di ginjal, jantung, dan otot rangka) sehingga SGPT merupakan indikator peradangan spesifik terhadap organ hati dibandingkan marker fungsi hepar lainnya seperti SGOT (Rindwitia et al., 2013). Ketika mengalami kerusakan, organ hepar akan melepaskan SGPT ke aliran darah sehingga peningkatan kadar SGPT mengindikasikan kerusakan hati, diabetes, hepatitis, ataupun

kondisi medis lainnya. Hati sangat penting untuk berbagai fungsi metabolisme, termasuk konversi zat, sistem detoksifikasi, dan metabolisme senyawa asing dan obat-obatan. Oleh karena itu, SGPT dapat menindikasikan kerusakan organ hepar yang dapat mempengaruhi metabolisme tersebut (Hasanah & Burhannudin, 2023).

Pada penelitian yang dilakukan oleh (Nurviana et al., 2022) didapatkan peningkatan kadar SGPT dalam darah tikus Wistar betina setelah dilakukan pemberian asam askorbat injeksi dengan dosis 4,2mg/200 g BB dan 8,4 mg/200 g BB disuntik dengan rentang waktu perlakuan lama penyuntikan vitamin C selama 28 hari dosis tinggi yang berbeda yaitu P0 (kontrol), P1 (dosis 4,2 mg), P2 (dosis 8,4 mg), dan P3 (kelompok satelit).

Efek Akut Pemberian Asam Askorbat Terhadap Kadar Serum Kreatinin pada Hewan Coba

Hasil penelitian didapatkan kadar serum kreatinin tikus yang telah diberikan asam askorbat secara akut dapat menggambarkan efek asam askorbat terhadap organ ginjal secara akut. Hal ini terutama diatur oleh transporter vitamin C (SVCT) yang bergantung pada natrium, serta penyerapan serta eliminasinya sangat bergantung pada dosis (Hutasoit & Kurniati, 2020). Tingkat ekspresi spesifik jaringan dan sub tipe SVCT ini menghasilkan pola distribusi berkelompok dengan beragam konsentrasi vitamin C organ pada homeostasis (Kashiouris et al., 2020). Penyerapan vitamin C tidak disimpan didalam tubuh, namun diekskresikan ke organ ginjal. Konsentrasi puncak vitamin C plasma lebih tinggi setelah pemberian intravena dibandingkan setelah pemberian oral, dan perbedaannya meningkat seiring dengan dosis yang diberikan (Arindani, 2023).

Kreatin adalah zat yang dihasilkan dari kontraksi otot normal dan dilepaskan ke dalam darah, kemudian melewati ginjal untuk diekskresikan. Zat ini dilepaskan secara konstan oleh tubuh dan merupakan indikator kesehatan ginjal, karena diekskresikan tidak berubah oleh ginjal. Kreatin disintesis terutama di hati oleh ginjal dari glisin, arginin, dan S-adenosylmethionine, kemudian diangkut melalui darah ke organ lain, akan menjadi senyawa fosfokreatin berenergi tinggi. Konversi kreatin menjadi fosfokreatin dikatalis oleh kreatin kinase, dan pembentukan kreatinin terjadi secara spontan. Metabolisme kreatin dan kreatinin diketahui memiliki implikasi terhadap fisiologi, patologi manusia dan diagnosis klinis. Nilai normal kreatinin serum pada pria adalah 0,7 - 1,3 mg/dL, sedangkan pada wanita 0,6 - 1,1 mg/dL. Peningkatan tajam kadar urea dan kreatinin plasma biasanya merupakan tanda timbulnya gagal ginjal terminal dan disertai gejala uremik (Ningsih et al., 2021). Kreatinin serum > 1,5 mg/dl menunjukkan telah adanya gangguan fungsi ginjal (Lozano-Sánchez et al., 2018).

Penelitian yang dilakukan oleh (Kang et al., 2023) selaras dengan penelitian ini dengan hasil tidak didapatkan peningkatan hasil yang signifikan pada kadar serum kreatinin terhadap hewan coba namun berdasarkan pada penelitian tersebut, asam askorbat yang diberikan secara intravena dengan hewan coba anjing beagle jantan yang berusia 3 tahun. Penelitian ini tidak dapat dijadikan acuan dengan penelitian ini dikarenakan perbedaan dilihat melalui jalur pemberian asam askorbat serta jenis hewan uji yang digunakan, namun masih dapat dinilai untuk perbandingan yang dilihat dari kadar serum kreatinin.

Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan hipotesis awal yang diajukan karena pada penelitian ini hanya menilai kadar SGPT dan serum kreatinin sebagai *marker* fungsi hepar dan ginjal secara akut. Perlakuan pada hewan coba yang hanya dilakukan satu kali sehingga zat (vitamin C) masih dapat dikompensasi oleh organ hepar dan ginjal sehingga belum terlihat menimbulkan efek toksisitas jika dilihat dari *marker* fungsi hepar dan ginjal yakni SGPT dan serum kreatinin.

SIMPULAN

Penelitian ini menyimpulkan bahwa dosis 9 mg, 36 mg, dan 72 mg asam askorbat tidak menunjukkan efek toksisitas signifikan pada ginjal dan hepar mencit. Namun, ditemukan efek pada kadar SGPT hepar, pemberian asam askorbat tidak mempengaruhi kadar serum kreatinin ginjal. Penelitian sebelumnya menunjukkan peningkatan kadar SGPT dengan asam askorbat injeksi pada tikus, tetapi pemberian oral pada mencit dalam penelitian ini tidak menunjukkan efek sama. Ini menandakan bahwa toksisitas asam askorbat bervariasi berdasarkan dosis, metode pemberian, dan spesies hewan.

SARAN

Penelitian ini menyarankan beberapa hal untuk penelitian selanjutnya untuk pemahaman lebih mendalam mengenai efek asam askorbat pada ginjal dan hepar. Disarankan pengujian berbagai dosis dan durasi pemberian, serta evaluasi histopatologis untuk melihat perubahan struktural pada organ. Pengukuran farmakokinetik vitamin C dalam darah juga penting untuk memahami penyerapan dan penggunaan asam askorbat. Variasi jenis dan ukuran sampel, termasuk pengujian pada manusia dengan batas etika, dapat meningkatkan generalitas hasil penelitian. Hasil penelitian perlu disebarluaskan kepada masyarakat dan praktisi kesehatan untuk memberikan panduan yang lebih baik terkait konsumsi asam askorbat.

DAFTAR PUSTAKA

- Abobaker, A., Alzwi, A., & Alraied, A. H. A. (2020). Overview of The Possible Role of Vitamin C in Management of Covid-19. *Pharmacological Reports : Pr*, 72(6), 1517–1528. <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00176-1>
- Anjani, M. (2022). *Uji Toksisitas Subkronik Kombinasi Daun Benalu Teh dan Benalu Mangga terhadap Fungsi Hepar Tikus (Rattus Norvegicus)*. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. <http://etheses.uin-malang.ac.id/42658/>
- Arindani, P. D. N. (2023). *Pengaruh Pemberian Krim Ekstrak Kacang Kedelai terhadap Kadar Matrix Metalloproteinase-1 (Mmp-1) Dan Interleukin-6 (Il-6)*. Universitas Islam Sultan Agung. <https://repository.unissula.ac.id/33923/>
- Caritá, A. C., Fonseca-Santos, B., Shultz, J. D., Michniak-Kohn, B., Chorilli, M., & Leonardi, G. R. (2020). Vitamin C: One Compound, Several Uses. *Advances for Delivery, Efficiency and Stability. Nanomedicine : Nanotechnology, Biology, And Medicine*, 24. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2019.102117>
- Dewi, E. F. E., & Mahriani, M. (2023). The The Effect of Giving The Antioxidant Vitamin C in Tris-Egg Yolk Extender During The Preservation Period on The Quality of The Epididymal Spermatozoa of Mice (Mus Musculus L.). *Berkala Sainstek*, 11(4), 207. <https://doi.org/10.19184/bst.v11i4.39109>
- Dhini, V. A. (N.D.). *Masyarakat Indonesia Paling Banyak Konsumsi Vitamin C Saat Pandemi Covid-19*. Retrieved January 25, 2024, From <https://databoks.katadata.co.id/datapublish/2021/09/22/masyarakat-indonesia-paling-banyak-konsumsi-vitamin-c-saat-pandemi-covid-19>
- Dzakirah, I. (2021). Pengaruh Pemberian Vitamin C dalam Pengobatan Covid-19. *Jurnal Medika Hutama*, 3, 1633–1637. <http://jurnalmedikahutama.com>
- Alquraisi, R. H. A., & Oktariani, O. L. (2021). A Literature Review: Aktivitas Imunomodulator Vitamin C. *Jurnal Farmasi Medica/Pharmacy Medical Journal (PMJ)*, 4(1), 30-35. <https://doi.org/10.35799/pmj.4.1.2021.34522>
- Hasanah, U., & Burhannudin, D. (2023). Evaluasi Nevirapine pada Terapi Arv Tahun

- Pertama dan Kedua terhadap Fungsi Hati di Puskesmas Kecamatan Cilandak: Studi Kadar Sgot Dan Sgpt. In *Jurnal Fisioterapi Dan Kesehatan Indonesia*, 3(2). <https://doi.org/10.59946/jfki.2023.221>
- Hutasoit, J. I., & Kurniati, I. (2020). Pengaruh Suplementasi Zinc dan Vitamin C terhadap Pasien Malaria yang Anemia. *Jurnal Medula*, 10, 160–164. <https://doi.org/10.14710/jgi.5.1.20-25>
- Kang, S., Lee, J., Choi, S., Nesbitt, J., Min, P. H., Trushina, E., & Choi, D.-S. (2023). Moderate Ethanol Exposure Reduces Astrocyte-Induced Neuroinflammatory signaling and Cognitive Decline in Presymptomatic App/PS1 Mice. *Research Square*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3627637/v1>
- Kashiouris, M. G., L'heureux, M., Cable, C. A., Fisher, B. J., Leichtle, S. W., & Fowler, A. A. (2020). The Emerging Role of Vitamin C As A Treatment for Sepsis. in *Nutrients*, 12(2). Mdpi Ag. <https://doi.org/10.3390/nu12020292>
- Lozano-Sánchez, J., Borrás-Linares, I., Sass-Kiss, A., & Segura-Carretero, A. (2018). Chromatographic Technique: High-Performance Liquid Chromatography (Hplc). *Modern Techniques for Food Authentication*, 459–526. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-814264-6.00013-x>
- Micho, W. R., Putri, J. A., Rahmi, Y., Diah, P. W., & Utomo, B. (2020). Antioxidant and Cytotoxic in Vitro Activities of Ananas Comosus Methanol Extract in T-47d Breast Cancer Cell Line. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, 8(2). <https://doi.org/10.21776/ub.jp.a.2020.008.02.5>
- Ningsih, S. A., Rusmini, H., Purwaningrum, R., & Zulfian, Z. (2021). Hubungan Kadar Kreatinin dengan Durasi Pengobatan Hd pada Penderita Gagal Ginjal Kronik. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 10(1), 202–207. <https://doi.org/10.35816/jiskh.v10i1.581>
- Nurviana, V., Purwandi Sukmawan, Y., & Fauzan Roeswanto, G. (2022). Toksisitas Sub Kronik Fraksi Etil Asetat Biji Limus (*Mangifera foetida* Lour.) terhadap Hepar dan Ginjal pada Tikus Putih Galur Wistar. *Journal Of Pharmacopolium*, 5(2). <https://doi.org/10.36465/jop.v5i2.928>
- Rahayu, E. W., Nastiti, K., & Aryzki, S. (2024). Uji Efektivitas Ekstrak Daun Sungkai (*Peronema canescens* Jack.) dari Desa Petuk Katimpun Kalimantan Tengah Sebagai Analgetik terhadap Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Surya Medika*, 10(1), 253–260. <https://doi.org/10.33084/jsm.v10i1.7206>
- Rindwitia, A., Peanasari, I., Djamil, S. L., & Rohmani, A. (2013). Pengaruh Formalin Peroral terhadap Kadar Sgot dan Sgpt Tikus Wistar. *Jurnal Kedokteran Muhammadiyah*, 2(1). <https://doi.org/10.24843/jfu.2017.v06.i01.p06>
- Safnowand. (2022). Pemanfaatan Vitamin C Alami Sebagai Antioksidan pada Tubuh Manusia. *Jurnal Kajian Biologi*, 2, 6–13. <https://e-journal.lp3kamandanu.com/index.php/biocaster/>
- Sutrisna, M. (2022). Pengaruh Penggunaan Terapi Adjuvant terhadap Kesembuhan Pasien Covid 19 : Studi Literature. *Insologi: Jurnal Sains Dan Teknologi*, 1(3), 291–299. <https://doi.org/10.55123/insologi.v1i3.326>
- Vasques, F., Cavazza, A., & Bernal, W. (2022). Acute Liver Failure. *Current Opinion In Critical Care*, 28(2), 198–207. <https://doi.org/10.1097/mcc.0000000000000923>