

**Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Batang kelor (*Moringa oleifera*)  
Terhadap Perubahan Histopatologi Hati Tikus Wistar yang Diinduksi  
Aloksan**

**Patrisius Yanuaris Lada Salasa<sup>1</sup>, Ni Luh Eka Setiasih<sup>2</sup>, I Made Kardena<sup>3</sup>**

1. Mahasiswa Pendidikan Profesi Dokter Hewan,
  2. Laboratorium Histologi Veteriner,
  3. Laboratorium Patologi Veteriner
- Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana;  
Jalan PB Sudirman, Denpasar, Bali;  
Telp/Fax: (0361) 223791  
Email: atissalasa@gmail.com

**ABSTRAK**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kulit batang kelor (*Moringa oleifera*) terhadap gambaran histopatologi hati tikus wistar yang diinduksi aloksan. Sebanyak 24 ekor tikus jantan berumur 2-3 bulan dengan bobot sekitar 150-200 gr digunakan dalam penelitian ini, tikus diadaptasikan selama 1 minggu, dikelompokkan secara acak menjadi 6 kelompok masing-masing kelompok terdiri dari 4 ekor. Kelompok I (P0) sebagai kontrol (tikus sehat) diberikan aquades steril 1ml, kelompok II (P1) sebagai kontrol negative diberikan aloksan dosis 125mg/kgBB, kelompok III (P2) sebagai kontrol positif diberikan glibenklamid dosis 0,045mg/ekor, kelompok IV (P3) diberikan ekstrak kulit batang kelor dosis 100mg/kgBB, kelompok V (P4) diberikan ekstrak kulit batang kelor (*M.oleifera*) dosis 200 mg/kgBB, kelompok VI diberikan ekstrak kulit batang kelor (*M.oleifera*) dosis 400 mg/kgBB. Organ hati tikus wistar pada semua kelompok perlakuan diambil untuk dibuat sediaan histopatologi dengan pewarnaan Hematoksin-Eosin. Kemudian dilakukan pengamatan terhadap gambaran mikroskopis hati yang meliputi perubahan berupa: perdarahan, degenerasi vakuola dan nekrosis. Hasil penelitian menunjukkan pemberian ekstrak kulit batang kelor (*Moringa oleifera*) dosis 100 mg/kgBB, dosis 200 mg/kgBB dan dosis 400 mg/kgBB tidak berpengaruh nyata ( $P>0,05$ ) terhadap gambaran histopatologi tikus wistar yang diinduksi aloksan. Hal ini menunjukkan pemberian ekstrak kulit batang kelor tidak mempengaruhi gambaran histopatologi hati tikus diabetes mellitus.

Kata kunci : aloksan, ekstrak kulit batang kelor, diabetes mellitus.

**ABSTRACT**

This study aimed to determine the effect of bark extract moringa (*Moringa oleifera*) to the picture of Wistar rat liver histopathology induced alloxan. A total of 24 male rats 2-3 months old and weighs about 150-200 grams are used in this study, rats adapted for 1 week, grouped randomly into 6 groups each group consisting of 4 tail. Group I (P0) as a control (healthy tikut) given 1ml of sterile distilled water, group II (P1) as a negative control given alloxan dose of 125mg / kg, group III (P2) as a positive control dose of glibenclamide given 0,045mg / tail, group IV ( P3) is given Moringa extract of the bark of a dose of 100mg / kg, group V (P4) is given bark extract moringa (*M.oleifera*) dose of 200 mg / kg, group VI granted bark extract moringa (*M.oleifera*) dose of 400 mg / kg , Wistar rat liver in all treatment groups were taken for histopathological preparations made by hematoxylin-eosin staining. Then do the careful observation of the microscopic picture which includes changes include: bleeding, vacuole degeneration

and necrosis. The results showed bark extract moringa (*Moringa oleifera*) dose of 100 mg / kg, a dose of 200 mg / kg and a dose of 400 mg / kg was not significant ( $P > 0.05$ ) to the histopathological picture of Wistar rats induced by alloxan. This suggests awarding Moringa bark extract does not affect picture rat liver histopathology diabetes mellitus.

Keywords: alloxan, bark extract of Moringa, diabetes mellitus

## PENDAHULUAN

Diabetes mellitus merupakan salah satu penyakit dengan jumlah penderita yang terus mengalami peningkatan setiap tahunnya, terutama di negara-negara miskin dan negara-negara berkembang. Berdasarkan data terbaru yang dicatat *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2013 terdapat 382 juta orang di dunia yang menderita diabetes mellitus dengan angka kematian mencapai 5,1 juta orang dan diperkirakan akan meningkat menjadi 592 juta orang pada tahun 2035. Jumlah penderita diabetes mellitus di Indonesia pada tahun 2013 sebanyak 8,5 juta orang dan diperkirakan akan bertambah menjadi 14,1 juta orang pada tahun 2035.

Diabetes Mellitus ialah penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia kronis akibat gangguan sekresi insulin atau gangguan kerja dari insulin maupun oleh keduanya. Umumnya diagnosis khas diabetes mellitus adalah poliuria (banyak kencing), polidipsia (banyak minum), polifagia (banyak makan), penurunan berat badan dan keluhan lainnya seperti kesemutan, gatal, mata kabur, dan impotensia pada pria serta pruritus vulva pada wanita.

Secara umum diabetes mellitus dibagi menjadi *insulin dependen diabetes mellitus* (IDDM) yang terjadi akibat kerusakan pada sel beta pankreas sehingga menyebabkan kekurangan insulin mutlak dan *non-insulin dependen diabetes mellitus* (NIDDM) akibat resistensi insulin yang terjadi selama masa hidup penderita. Selain itu terdapat diabetes mellitus gestasional yang banyak terjadi pada wanita karena kebutuhan insulin yang cenderung meningkat pada masa kehamilan. Faktor-faktor lain seperti kelainan genetik pada sel beta pancreas dan aksi insulin serta komplikasi penyakit-penyakit lain dapat memicu diabetes mellitus (Seino *et al.*, 2010).

Penyakit diabetes mellitus juga sering dikenal sebagai *the great imitator* karena dapat menyerang hampir semua organ tubuh dan menimbulkan berbagai macam komplikasi. Menurut Etuk (2010) pemberian aloksan sebagai diabetes mellitus eksperimental pada hewan coba dengan dosis yang lebih tinggi dari yang diperlukan akan menyebabkan kerusakan jaringan lain selain pankreas, terutama pada jaringan ginjal dan hati.

Hati merupakan salah satu organ penting dalam tubuh dan memiliki peranan sentral dalam metabolisme bahan-bahan serta zat-zat yang bersifat racun/toksik dalam tubuh. Hal ini menyebabkan hati menjadi organ yang rentan terinfeksi oleh agen penyakit maupun oleh gangguan sistem metabolik. Indikasi gangguan dapat dilihat pada perubahan struktur histologi hati (Zimmerman, 1982). Salah satu penyakit yang mengakibatkan kelainan dan gangguan pada hati sehingga akan mampu mengubah struktur gambaran hati ialah Diabetes Mellitus.

Telah banyak penelitian yang dilakukan dalam hubungannya dengan pengobatan diabetes mellitus, salah satunya dengan pemanfaatan tanaman herbal. *Moringa oleifera* atau di Indonesia dikenal dengan nama kelor telah sejak dulu digunakan sebagai obat tradisional, baik dalam bentuk segar maupun dalam bentuk ramuan berupa jamu. Hasil penelitian Robertino (2013) juga menerangkan, kulit batang kelor mengandung *triterpenoid*, *flavanoid*, *alkanoid*, *fenolat*, *tanin*, *saponin*. *Flavanoid* merupakan senyawa yang banyak tersebar pada berbagai bagian tumbuhan dan memiliki aktivitas fisiologi tertentu seperti anti jamur, anti bakteri, anti virus, mencegah gangguan mensturasi dan kerusakan hati serta dapat mengatasi penyakit diabetes mellitus. Saat ini kelor (*Moringa oleifera*) dianggap sebagai tanaman herbal alami yang menjanjikan dan secara signifikan menarik untuk memperkaya pilihan terapi melawan Diabetes Mellitus (Kar *et al.*, 2003).

Berdasarkan hal tersebut maka perlu dilakukan penelitian terhadap pengaruh pemberian ekstrak kulit batang kelor (*Moringaoleifera*) terhadap gambaran histopatologi hati tikus wistar yang diinduksi aloksan.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kulit batang kelor (*Moringa oleifera*) terhadap gambaran histopatologi hati tikus wistar yang diinduksi aloksan

### METODE PENELITIAN

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini sebanyak 24 organ hati tikus wistar jantan berumur 2-3 bulan dengan berat 150-200 gram yang telah diadaptasikan selama 1 minggu.

Bahan yang digunakan adalah ekstrak kulit batang kelor, aloksan, glibenkamid, aquades, sekam, kapas, obat luka. Bahan-bahan lain yang digunakan dalam penelitian ini untuk proses pembuatan preparat seperti alkohol 70%, alkohol 80%, alkohol 90%, alkohol absolut I, alkohol absolut II, formalin, paraffin cair, dan bahan-bahan lainnya yang diperlukan untuk pembuatan Hematoxillin-Eosin (HE). Peralatan yang digunakan adalah kandang tikus wistar dan tempat

minumnya, penutup kandang, Glukometer, *Glucotest strip*, sarung tangan karet, timbangan analitik, *vacuum rotary evaporator*, *beaker glass*, mikroskop, sonde, *objek glass*, *cover glass* dan alat-alat bedah (gunting, pinset dan pisau) yang digunakan pada saat nekropsis tikus wistar.

Rancangan yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dan sampel yang digunakan dihitung berdasarkan rumus Federer (1968) dalam Sampurna (2007).

Sebanyak 24 ekor tikus wistar yang berumur 2-3 bulan diadaptasikan selama 1 minggu kemudian dibagi secara acak menjadi 6 kelompok perlakuan yaitu:

1. P0 = sebagai kontrol diberikan aquades steril 1mL.
2. P1 = sebagai kontrol negatif diberikan aloksan 125mg/kgBB.
3. P2= sebagai kontrol positif diberikan aloksan dan glibenkamid berdasarkan hasil konversi dosis manusia sebesar 2,5 mg menjadi 0,045mg/ekor.
4. P3 = pemberian aloksan dan ekstrak kulit batang kelor dengan dosis 100mg/kgBB.
5. P4 = pemberian aloksan dan ekstrak kulit batang kelor dengan dosis 200mg/kgBB.
6. P5 = pemberian aloksan dan ekstrak kulit batang kelor dengan dosis 400mg/kgBB.

Proses pembuatan ekstrak kulit batang kelor yaitu kulit batang kelor dikeringkan pada suhu 50°C selama 24 jam menggunakan oven. Kulit batang yang telah kering dihancurkan menjadi serbuk dan dimaserasi dengan menggunakan etanol 96% yang didiamkan selama 24 jam. Selanjutnya didapatkan hasil dari maserasi etanol ini yang kemudian disaring menggunakan kertas saring sehingga di dapat maserat. Maserat yang telah didapat kemudian dievaporasi menggunakan *rotary vacuum evaporator* dan ekstrak kulit batang kelor yang diperoleh disimpan di dalam kulkas.

Sampel yang diambil selanjutnya akan diproses untuk pembuatan preparat histologi di Laboratorium Patologi, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana. Hati Tikus Wistar yang telah dipotong menjadi beberapa bagian kecil difiksasi dengan larutan NBF 10% dan dimasukkan ke dalam *cassette*. Dehidrasi secara bertingkat dilakukan dengan cara memasukkan ke dalam toples yang berisi larutan alkohol 70%, alkohol 90%, alkohol 96%, etanol I dan etanol II secara berurutan dalam waktu 2 jam pada tiap toples. Kemudian *cassette* direndam kembali dalam larutan paraffin I dan paraffin II dalam waktu 2 jam pada tiap larutan. Organ yang ada pada tiap *cassette* dipindahkan ke dalam alat pembuat blok paraffin dan dimasukkan kembali larutan paraffin cair di atasnya. Blok paraffin yang telah jadi dimasukkan ke dalam *refrigerator*

dan blok paraffin kemudian dipotong dengan ukuran 5mm. Hasil irisan kemudian diapungkan di atas air hangat untuk merentangkan jaringan yang keriput dan diletakkan di atas gelas objek.

Sediaan kemudian siap untuk dilakukan pewarnaan Harris-Hematoxillin Eosin dengan cara sebagai berikut : sediaan direndam dalam xylol I selama 5 menit, direndam kembali dalam xylol II selama 5 menit dan direndam selama 5 menit dalam xylol III. Selanjutnya, sediaan direndam dalam alkohol absolut I selama 5 menit, dalam alkohol absolut II selama 5 menit, direndam dalam aquades selama 1 menit kemudian direndam dalam Harris-Hematoxillin selama 15 menit. Selanjutnya, sediaan direndam dalam aquades selama 1 menit, direndam dalam *acid alcohol* 10% selama 5-7 menit, setelah itu, direndam dalam aquades selama 15 menit, dalam eosin selama 2 menit, dalam alkohol 96% I selama 3 menit, dalam alkohol 96% II selama 3 menit, dan dalam alkohol absolute III selama 3 menit. Selanjutnya, direndam dalam xylol I selama 5 menit dan direndam dalam xylol II selama 5 menit.

Pengambilan data berupa histopatologi hati tikus wistar hasil pengamatan 4 lapang pandang dengan menggunakan mikroskop pada pembesaran 200 kali. Perubahan yang terjadi pada organ hati dinilai dengan metode skoring. Skoring dibuat berdasarkan tingkat keparahan perubahan jaringan hati adalah sebagai berikut:

0= tidak terdapat perubahan (normal)

1= kerusakan ringan (terjadi perdarahan)

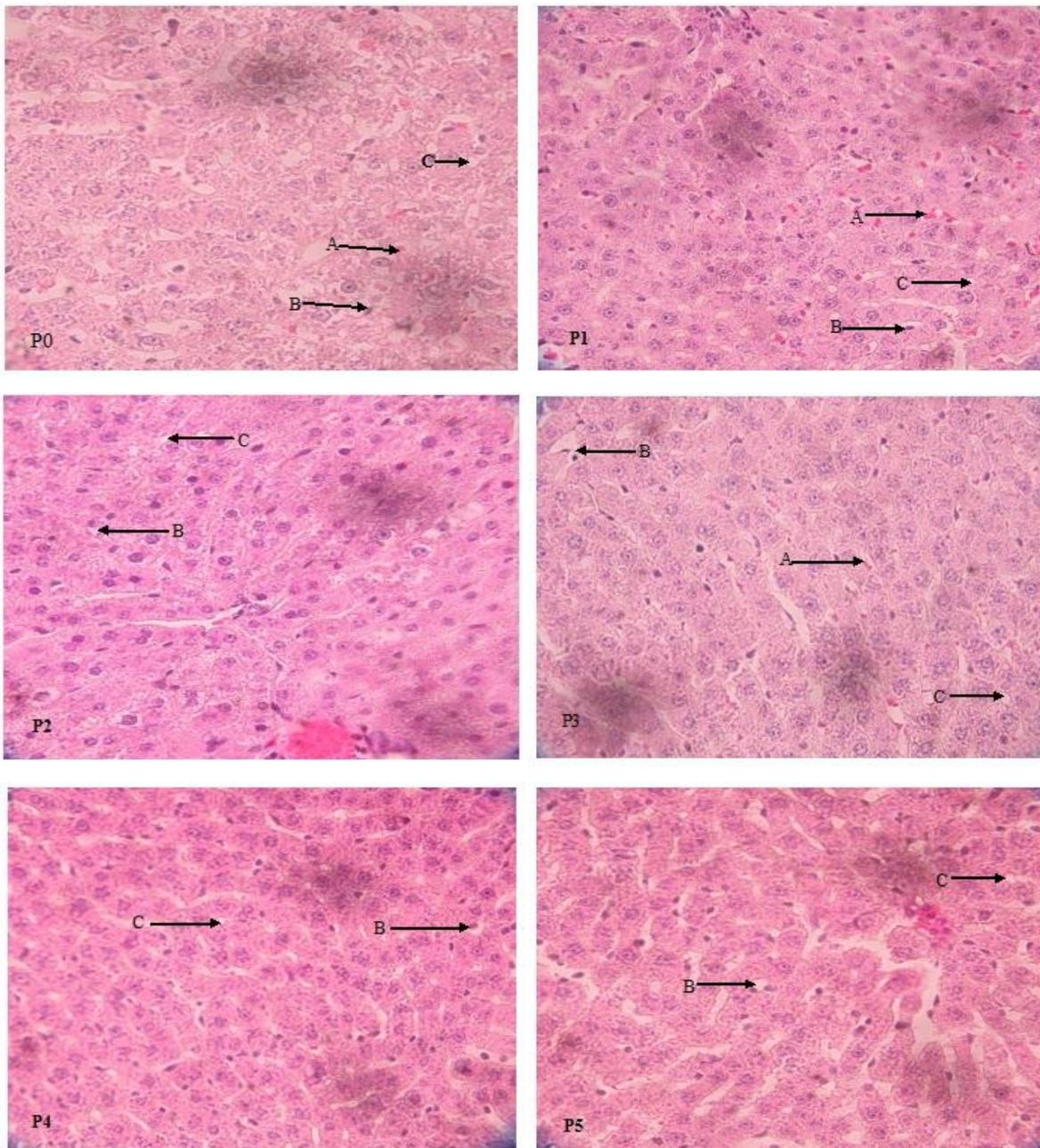
2= kerusakan sedang (terjadi perdarahan dan atau degenerasi vakuola)

3= kerusakan berat (terjadi perdarahan dan atau degenarasi vakoula serta nekrosis)

Data yang diperoleh dari hasil pengamatan struktur histologi hati tikus wistar dijelaskan secara deskriptif berdasarkan gambaran mikroskopisnya. Sedangkan data skoring dianalisis secara kuantitatif dengan statistik *non parametric Kruskal-Wallis*, dan jika hasil uji tersebut signifikan maka dilanjutkan dengan Uji *Mann-Whitney* menggunakan program SPSS 17.0.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian dari pemberian ekstrak kulit batang kelor terhadap perubahan histopatologi hati tikus wistar yang diinduksi aloksan dapat dilihat pada gambar dibawah ini:



Keterangan: Gambaran mikroskopis hati tikus wistar yang diwarnai dengan HE perbesaran 200x, P0 sebagai kontrol normal diberikan aquades steril dosis 1ml, P1 sebagai control negative diberikan aloksan dosis 125 mg/kg BB, P2 sebagai control positif diberi glibenklamid dosis 0,045 mg/ekor, P3 diberi ekstrak kulit batang kelor dosis 100 mg/kg BB, P4 diberiekstrak kulit batang kelor dosis200 mg/kg BB, P5 diberi ekstrak kulit batang kelor dosis 400 mg/kg BB, A. Perdarahan, B. Degenerasi Vakuola, C. Nekrosis.

Hasil pengamatan pada gambaran histopatologi hati tikus wistar didasarkan pada adanya perdarahan, degenerasi vakuola dan nekrosis. Berdasarkan data hasil pengamatan yang diperoleh

terdapat variasi tingkat lesi perdarahan, degenerasi vakuola dan nekrosis. Pada kelompok kontrol negatif (P1) tampak ditemukan jumlah sel hati yang mengalami degenerasi vakuola dan nekrosis yang lebih banyak dibandingkan pada kelompok kontrol (P0). Hal ini disebabkan induksi aloksan pada kelompok kontrol negatif (P1) dapat menimbulkan keadaan diabetik pada hewan coba dan pada dosis tertentu aloksan akan menyebabkan kerusakan jaringan pada organ hati (Etuk, 2010). Pada kelompok kontrol obat (P2) tampak ditemukan jumlah sel degenerasi vakuola dan nekrosis yang lebih sedikit dibandingkan pada kelompok kontrol (P0) dan kelompok kontrol negatif (P1). Hal ini disebabkan pemberian glibenklamid pada kelompok kontrol obat (P1) sebagai antidiabetik oral yang bertujuan menurunkan kadar glukosa dalam darah. Selain itu glibenklamid juga dapat memperbaiki kerusakan dalam hati untuk meningkatkan penyerapan glukosa (Sharma, 2011).

Pada gambaran histopatologi hati tikus wistar yang hanya diberi aquades steril sebagai kontrol (P0) ditemukan adanya perdarahan, degenerasi vakuola dan nekrosis. Kerusakan pada hati ini terjadi kemungkinan akibat penggunaan tikus yang tidak SFP (*Specific Pathogen Free*). Hal ini dapat menjadi salah satu faktor yang menyebabkan tikus pada sebagian besar kelompok perlakuan mengalami perubahan yang bervariasi terutama pada jaringan organ hati. Kelompok kontrol positif dan kelompok kontrol obat merupakan pembandingan pada perlakuan pemberian ekstrak kulit batang kelor.

Hasil pengamatan pada kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak kulit batang kelor dosis 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB dan 400 mg/kg BB ditemukan lesi berupa: perdarahan, degenerasi Vakuola dan nekrosis. Degenerasi vakuola dan perdarahan serta nekrosis pada kelompok perlakuan dosis ekstrak kulit batang kelor 200 mg/kg BB lebih sedikit dibandingkan dengan pada kelompok perlakuan ekstrak kulit batang kelor dosis 100 mg/kg BB (P3) dan dosis 400 mg/kg BB (P4). Hal ini berkaitan dengan perbedaan jumlah dosis ekstrak kulit batang kelor yang diberikan sebagai antidiabetik. Namun, hasil perbandingan pada kelompok kontrol (P0) dengan kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak kulit batang kelor dosis 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB dan 400 mg/kg BB tidak berbeda nyata ( $P > 0,05$ ) (**Tabel 1**). Hal ini berarti konsentrasi ekstrak kulit batang kelor pada kelompok perlakuan P3, P4 dan P5 tidak memberikan gambaran mikroskopis yang nyata terhadap kelompok perlakuan P0, walaupun derajat keparahan lesi pada kelompok perlakuan P0 masih lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan P4. Pada kelompok perlakuan P4 lesi perdarahan sudah tidak ditemukan dan jumlah sel yang

mengalami degenerasi vakuola serta nekrosis lebih sedikit jika dibandingkan dengan kelompok kontrol (P0). Penurunan derajat keparahan lesi ini diduga disebabkan oleh aktivitas flavanoid sebagai antioksidan yang dapat membatasi dihasilkannya radikal bebas. Radikal bebas dapat menginisiasi terjadinya diabetes yang diinduksi oleh penggunaan aloksan yang menyebabkan kerusakan pada beberapa organ baik pada pankreas, ginjal maupun hati (Jaiswal *et al.*, 1994).

Kerusakan pada sel hati dapat bersifat tetap dan sementara. Pada kerusakan yang bersifat sementara sel hati akan mengalami perubahan sebagai bentuk proses adaptasi ataupun perbaikan. Perubahan yang bersifat sementara ini disebut dengan degenerasi. Degenerasi disebabkan gangguan biokimiawi yang mengakibatkan kerusakan pada sel hati sehingga keseimbangan pengeluaran dan pemasukan ion serta air akan terganggu. Kerusakan pada membran sel akan mengakibatkan peningkatan jumlah air dalam sel sehingga sitoplasma akan tampak membengkak dan dipenuhi butiran-butiran air. Kerusakan membran sel dalam jangka waktu yang lama menyebabkan butiran-butiran air dalam sitoplasma kemudian akan membentuk vakuola-vakuola. Hal ini menyebabkan sitoplasma sel akan tampak membengkak dan terlihat lebih pucat yang biasa disebut dengan degenerasi Vakuola (Cheville, 1999). Biasanya degenerasi Vakuola dapat hilang dan sel akan kembali sembuh beberapa saat setelah paparan toksik dihentikan.

Gambaran lain histopatologi hati yang ditemukan adalah perdarahan. Perdarahan terjadi akibat abnormalitas fungsi dari satu atau beberapa faktor dalam hemostatis. Perdarahan dapat disebabkan oleh membesarnya sel hati akibat adanya perlemakan sehingga sinusoid mengalami penyempitan dan aliran darah terganggu. Hal ini dapat menyebabkan terjadinya pembendungan darah pada beberapa tempat. Bahkan hal ini dapat memicu rusaknya kapiler-kapiler darah yang ada disekitar organ hati sehingga mengakibatkan keluarnya eritrosit ke interstitial jaringan parenkim hati. Perubahan histopatologi hati berupa degenerasi dan perdarahan yang terjadi dalam jangka waktu yang lama akan berujung pada kematian sel yaitu nekrosis.

Nekrosis adalah kematian hepatosit yang dapat bersifat fokal atau bersifat masif. Pada nekrosis yang bersifat fokal hanya tampak pada sebagian kecil kelompok sel hati sedangkan nekrosis yang bersifat masif tampak melibatkan hampir sebagian besar parenkim hati (Lu, 1995). Penelitian Dujovne *et al* (1982) melaporkan bahwa nekrosis dapat terjadi akibat paparan zat kimia yang bersifat toksik. Sel yang akan mati pada tahap nekrosis akan membesar, struktur organelnya berubah kemudian lisis sebagai akibat respon terhadap zat toksik. Nekrosis yang

bersifat kronis dan semakin menyebar pada jaringan parenkim hati dapat menyebabkan gagal hepar.

### SIMPULAN

Pemberian ekstrak kulit batang kelor (*Moringa oleifera*) dengan dosis 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB dan 400 mg/kg BB selama 21 hari tidak berpengaruh nyata terhadap perubahan histopatologi hati tikus wistar yang diinduksi aloksan.

### SARAN

Perlu dilakukan penelitian dengan dosis yang lebih bervariasi dan waktu penelitian yang lebih lama dengan menggunakan hewan sehat (*Specific Pathogen Free*) untuk mengetahui dosis optimal pengaruh pemberian ekstrak kulit batang kelor terhadap gambaran histopatologi hati.

### DAFTAR PUSTAKA

- Cheville NF. 1999. *Introduction Veterinary Pathology*. 2nd ed. Iowa: Iowa State University Press.
- Dujovne CA, Chan CH, Zimmerman HJ. 1967. Review of the literature and report of a case due to sulfamethoxazole. *Journal of Sulfonamida Hepatic Injury* 227: 785.
- Etuk EU. 2010. Animals models for studying diabetes mellitus. Departemen of Pharmacology College of Health Sciences, Usmanu Danfodiyo University, Sokoto. Nigeria.
- Jaiswal D, Rai PK, Kumar A, Metha S, Watal G. 2009. Effect of moringaoleifera lam. leaves aqueous extract therapy on hyperglycemic rats. *Journal of Ethnopharmacology* 12: 392-396.
- Kar A, Choudhary BK, Bandyopadhyay NG. 2003. Comparative Evaluation of Hypoglycemic of some Indian medicinal plants in alloxan diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology* 84: 105-108.
- Lu FC. 1995. *Toksikologi Dasar : Asas, Organ Sasaran dan Penilaian Resiko*. 2nd ed. Jakarta: Universitas Indonesia.
- Robertino I. 2013. Skrining fitokimia ekstrak etanol kulit batang kelor (*Moringa oleifera*). Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana. Denpasar.

Seino Y, Nanjo K, Tajima N, Kadowaki T, Ueki K, Kashiwagi A, Araki E, Ito C, Inagaki N, Iwamoto Y, Kasuga M, Hanafusa T, Haneda M. 2010. Report of committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Journal of The Japan Diabetes Society*.

Sharma A. 2011. Transdermal approach of antidiabetic drug glibenclamide: a review. *International Journal of Pharmaceutical Research and Development* 3: 25-32.

Zimmerman HJ. 1982. Chemical hepatic injury and its detection. *Journal of the Liver Toxicology*.