

**UJI TOKSISITAS AKUT ORAL KOMBINASI KURKUMIN,
PIPERIN DAN MANGOSTIN DALAM FORMULASI SEDIAAN
TABLET TERHADAP TIKUS BETINA GALUR WISTAR**

SKRIPSI

Sebagai salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**VINKA MEILIANA SANJAYA
A171051**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA
YAYASAN HAZANAH
BANDUNG
2021**

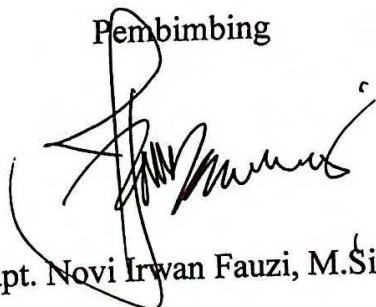
**UJI TOKSISITAS AKUT ORAL KOMBINASI KURKUMIN,
PIPERIN DAN MANGOSTIN DALAM FORMULASI SEDIAAN
TABLET TERHADAP TIKUS BETINA GALUR WISTAR**

**VINKA MEILIANA SANJAYA
A171051**

Agustus 2021

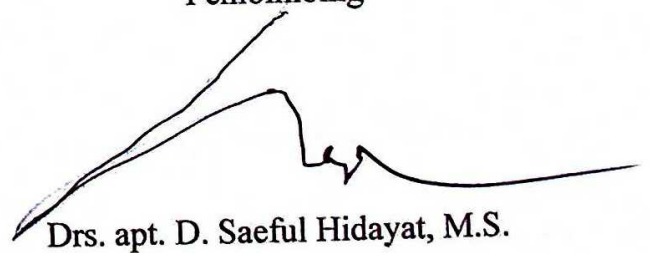
Disetujui oleh:

Pembimbing



apt. Novi Irwan Fauzi, M.Si.

Pembimbing



Drs. apt. D. Saeful Hidayat, M.S.

Kutipan atau saduran baik sebagian atau seluruh naskah harus menyebut nama pengarang dan sumber aslinya, yaitu Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan kepada Tuhan Yesus Kristus atas kasih karunia, kesehatan, limpahan berkat.

Ucapan terima kasih yang tulus kepada oma saya Ratnawaty yang selama ini telah mendukung peneliti dalam menempuh pendidikan serta memberikan doa dan motivasi dalam menyelesaikan skripsi.

Ucapan terima kasih kepada Ners. Danu Renaldy, S.Kep. terkasih yang telah banyak berperan dalam menyelesaikan skripsi ini baik dalam meluangkan waktu, motivasi, dan arahan.

Serta orang-orang hebat yang selalu ada dan mendukung penuh dalam penyelesaian skripsi ini.

ABSTRAK

Sediaan tablet kombinasi kurkumin, piperin dan mangostin diformulasikan untuk tujuan penggunaan meningkatkan daya tahan tubuh. Informasi mengenai toksisitas dari sediaan ini diperlukan untuk menilai keamanan penggunaannya. Tujuan penelitian ini adalah untuk menentukan nilai LD₅₀ dan kategori toksisitas dari sediaan tablet kombinasi kurkumin, piperin dan mangostin serta pengaruhnya terhadap histopatologi organ lambung, hati, ginjal, limpa, dan paru-paru. Metode uji toksisitas akut oral yang digunakan adalah OECD 425 *Up and Down Procedure*. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan program AOT425StatPgm untuk menentukan nilai LD₅₀. Pada penelitian ini tikus diberi bahan uji dengan dosis 2000 mg/kgBB. Pengamatan tanda-tanda toksisitas dilakukan pada jangka pendek (48 jam) dan jangka panjang (14 hari). Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai LD₅₀ dari sediaan tablet dari formulasi kombinasi kurkumin, piperin dan mangostin adalah > 2000 mg/kgBB, termasuk dalam kategori toksik ringan. Hasil pengamatan histopatologi menunjukkan bahwa kombinasi kurkumin, piperin dan mangostin dalam sediaan tablet tidak berpengaruh terhadap organ hati, limpa dan paru-paru. Namun, teramati adanya kerusakan parah pada lambung yang ditandai adanya ulkus serta ginjal ditandai dengan adanya atrofi pada glomerulus dan nekrosis pada tubulus.

Kata kunci: toksisitas akut oral, kurkumin, piperin, mangostin, kombinasi

ABSTRACT

Combination tablets of curcumin, piperine and mangostin are formulated for use to increase endurance. Information regarding the toxicity of this preparation is required to assess its safety for use. The purpose of this study was to determine the LD₅₀ value and the toxicity category of the combined tablet preparation of curcumin, piperine and mangostin and the effect on the histopathology of the stomach, liver, kidney, spleen, and lungs. The oral acute toxicity test method used was OECD 425 Up And Down Procedure. The data obtained were analyzed using the AOT425StatPgm program to determine the LD₅₀ value. In this study, rats were given the test material at a dose of 2000 mg/kgBW. Toxicity signs were performed in the short term (48 hours) and long term (14 days). The results showed that the LD₅₀ value of tablet preparations from the combination formulation of curcumin, piperine and mangostin was > 2000 mg/kgBW, included in the mild toxic category. Histopathological observations showed that the combination of curcumin, piperine and mangostin in tablet preparations had no effect on the liver, spleen and lungs. However, it was observed that there was severe damage to the stomach characterized by ulcers and the kidneys were characterized by atrophy of the glomerulus and necrosis of the tubules.

Keywords: acute oral toxicity, curcumin, piperine, mangostin, combination

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan Yesus Kristus atas segala kasih dan hikmat-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan Skripsi yang berjudul **“Uji Toksisitas Akut Oral Kombinasi Kurkumin, Piperin Dan Mangostin Dalam Formulasi Sediaan Tablet Terhadap Tikus Betina Galur Wistar”**. Penelitian dan penulisan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan program Sarjana Farmasi di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dosen pembimbing apt. Novi Irwan Fauzi, M.Si., dan Drs. apt. D. Saeful Hidayat, M.S. atas bimbingan, nasihat, dukungan, ilmu dan pengorbanan yang diberikan selama masa bimbingan. Pada kesempatan ini, tidak lupa penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Dr. apt. Adang Firmansyah, M.Si. selaku Ketua Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
2. Ibu apt. Revika Rachmaniar, M.Farm. selaku Ketua Program Studi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
3. Segenap dosen dan seluruh staf akademik yang selalu membantu dalam memberikan fasilitas ilmu, serta pendidikan pada peneliti hingga dapat menunjang dalam penyelesaian skripsi ini.

Penulis mengucapkan terima kasih atas bantuan dan doa penulis sadar begitu banyak kekurangan dalam penyusunan skripsi ini, karenanya dengan kerendahan hati penulis menerima segala kritik maupun saran yang membangun untuk perbaikan di masa yang akan datang. Akhir kata, semoga penelitian ini dapat berguna bagi pembaca, institusi pendidikan dan khususnya penulis sendiri.

Bandung, Agustus 2021

Penulis

DAFTAR ISI

| | |
|--|-----|
| LEMBAR PENGESAHAN | i |
| KUTIPAN | ii |
| PERSEMBAHAN..... | iii |
| ABSTRAK | iv |
| <i>ABSTRACT</i> | v |
| KATA PENGANTAR..... | vi |
| DAFTAR ISI..... | vii |
| DAFTAR TABEL | x |
| DAFTAR GAMBAR..... | xi |
| DAFTAR LAMPIRAN | xii |
| BAB I..... | 1 |
| PENDAHULUAN..... | 1 |
| 1.1 Latar Belakang | 1 |
| 1.2 Identifikasi Masalah | 3 |
| 1.3 Tujuan Penelitian..... | 4 |
| 1.4 Manfaat Penelitian..... | 4 |
| 1.5 Waktu dan Tempat Penelitian | 4 |
| BAB II | 5 |
| TINJAUAN PUSTAKA..... | 5 |
| 2.1 Suplemen Kesehatan | 5 |
| 2.2 Tanaman Kunyit (<i>Curcuma domestica</i> Val.) | 6 |
| 2.2.1 Kegunaan Tanaman Kunyit (<i>Curcuma domestica</i> Val.)..... | 7 |
| 2.2.2 Kandungan Kimia Rimpang Kunyit (<i>Curcuma domestica</i> Val.)..... | 7 |
| 2.2.3 Kurkumin | 8 |
| 2.2.4 Data Toksisitas Kurkumin..... | 10 |
| 2.3 Tanaman Lada Hitam (<i>Piper nigrum</i> Linn.) | 11 |
| 2.3.1 Kegunaan Lada Hitam (<i>Piper nigrum</i> Linn.)..... | 12 |
| 2.3.2 Kandungan Kimia Lada Hitam (<i>Piper nigrum</i> Linn.)..... | 12 |
| 2.3.3 Piperin | 13 |

| | | |
|-------------------|--|-----------|
| 2.3.4 | Data Toksisitas Piperin | 14 |
| 2.4 | Tanaman Manggis (<i>Garcinia mangostana</i> Linn.) | 14 |
| 2.4.1 | Kegunaan Manggis (<i>Garcinia mangostana</i> Linn.) | 16 |
| 2.4.2 | Kandungan Kimia (<i>Garcinia mangostana</i> Linn.) | 16 |
| 2.4.3 | Xanton | 17 |
| 2.4.4 | Alfa-Mangostin dan Gamma-Mangostin | 18 |
| 2.4.5 | Data Toksisitas Mangostin | 19 |
| 2.5 | Hewan Percobaan | 20 |
| 2.6 | Toksisitas | 21 |
| 2.6.1 | Uji Toksisitas Akut | 23 |
| 2.6.2 | Uji Toksisitas Sub Kronik | 24 |
| 2.6.3 | Uji Toksisitas Kronik | 25 |
| 2.7 | Metode Uji Toksisitas Akut <i>Organization for Economic Cooperation and Development</i> (OECD) | 25 |
| 2.7.1 | Metode Standar OECD 401 <i>Acute Oral Toxicity</i> (AOT) | 25 |
| 2.7.2 | Metode Standar OECD 420 <i>Fixed Dose Procedure</i> (FDP) | 26 |
| 2.7.3 | Metode Standar OECD 423 <i>Acute Toxic Class</i> (ATC) | 27 |
| 2.7.4 | Metode Standar OECD 425 <i>Up and Down Procedure</i> (UDP) | 28 |
| 2.8 | Pemeriksaan Histopatologi dan Efek Toksik Terhadap Organ | 31 |
| 2.8.1 | Lambung | 33 |
| 2.8.2 | Hati | 34 |
| 2.8.3 | Limpa | 34 |
| 2.8.4 | Ginjal | 35 |
| 2.8.5 | Paru-paru | 35 |
| BAB III | | 37 |
| TATA KERJA | | 37 |
| 3.1 | Alat | 37 |
| 3.2 | Bahan | 37 |
| 3.3 | Hewan Uji | 37 |
| 3.4 | Metode Penelitian | 37 |
| 3.4.1 | Persiapan Bahan Uji | 37 |
| 3.4.2 | Persiapan Hewan Uji | 38 |

| | |
|---|-----------|
| 3.4.3 Pembuatan <i>Buffered Neutral Formalin</i> 10% | 38 |
| 3.4.4 Prosedur Kerja Uji Toksisitas Akut | 39 |
| 3.4.5 Pegamatan Hewan Uji..... | 40 |
| 3.4.6 Pengambilan Organ..... | 41 |
| 3.4.7 Pemeriksaan Makropatologi Dan Histopatologi Organ | 41 |
| 3.4.8 Skoring Makropatologi dan Histopatologi Organ..... | 42 |
| 3.5 Pengolahan Data..... | 46 |
| BAB IV | 47 |
| HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN | 47 |
| 4.1 Hasil Persiapan Bahan Uji..... | 47 |
| 4.2 Hasil Persiapan Hewan Uji | 48 |
| 4.3 Hasil Uji Toksisitas Akut Oral Kombinasi Kurkumin, Piperin dan Mangostin Dalam Sediaan Tablet Menggunakan Metode OECD 425 <i>Up And Down Procedure</i> | 49 |
| 4.4 Hasil Pemeriksaan Makropatologi dan Histopatologi Organ..... | 53 |
| BAB V..... | 67 |
| SIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA..... | 67 |
| 5.1 Simpulan..... | 67 |
| 5.2 Alur Penelitian Selanjutnya..... | 67 |
| DAFTAR PUSTAKA..... | 68 |

DAFTAR TABEL

| | |
|---|----|
| Tabel 2.1 Sifat Fisikokimia kurkuminoid rimpang kunyit..... | 9 |
| Tabel 2.2 Kriteria hewan uji yang digunakan dalam toksisitas | 22 |
| Tabel 2.3 Kriteria penggolongan sediaan uji | 24 |
| Tabel 2.4 Perbedaan pada ketiga metode alternatif | 30 |
| Tabel 3.1 Tanda-tanda toksisitas pada hewan uji..... | 40 |
| Tabel 4.1 Cek parameter tikus normal | 49 |
| Tabel 4.2 Pengamatan tanda-tanda toksisitas pada hewan uji | 50 |
| Tabel 4.3 Data respon hewan uji terhadap dosis 2000 mg/kgBB (<i>Limit test</i>)..... | 52 |
| Tabel 4.4 Pengamatan makropatologi organ tikus | 54 |
| Tabel 4.5 Rerata kerusakan lambung tikus setelah pemberian kombinasi kurkumin, piperin dan mangostin dalam formulasi sediaan tablet dosis 2000 mg/kgBB (<i>limit test</i>) | 57 |
| Tabel 4.6 Rerata kerusakan hati tikus setelah pemberian kombinasi kurkumin, piperin dan mangostin dalam formulasi sediaan tablet dosis 2000 mg/kgBB (<i>limit test</i>) | 59 |
| Tabel 4.7 Rerata kerusakan limpa tikus setelah pemberian kombinasi kurkumin, piperin dan mangostin dalam formulasi sediaan tablet dosis 2000 mg/kgBB (<i>limit test</i>) | 61 |
| Tabel 4.8 Rerata kerusakan ginjal tikus setelah pemberian kombinasi kurkumin, piperin dan mangostin dalam formulasi sediaan tablet dosis 2000 mg/kgBB (<i>limit test</i>) | 64 |
| Tabel 4.9 Rerata kerusakan paru-paru tikus setelah pemberian kombinasi kurkumin, piperin dan mangostin dalam formulasi sediaan tablet dosis 2000 mg/kgBB (<i>limit test</i>)..... | 65 |

DAFTAR GAMBAR

| | |
|---|----|
| Gambar 2.1 Kunyit (<i>Curcuma domestica</i> Val.) | 6 |
| Gambar 2.2 Struktur kimia kurkumin, demetoksikurkumin dan bisdemetoksikurkumin | 8 |
| Gambar 2.3 Lada hitam (<i>Piper nigrum</i> Linn.) | 11 |
| Gambar 2.4 Struktur kimia piperin | 13 |
| Gambar 2.5 Manggis (<i>Garcinia mangostana</i> Linn.)..... | 14 |
| Gambar 2. 6 Struktur Xanton..... | 17 |
| Gambar 2.7 Struktur Alfa-mangostin dan Gamma-mangostin | 18 |
| Gambar 2.8 Tikus (<i>Rattus novergicus</i>) | 20 |
| Gambar 2.9 Annex 2c OECD 423: prosedur tes dengan <i>starting dose</i> 300 mg/kgBB | 27 |
| Gambar 2.10 Software dari AOT425StatPgm | 29 |
| Gambar 4.1 Kombinasi kurkumin, piperin dan mangostin dalam formula sediaan tablet..... | 47 |
| Gambar 4.2 Grafik bobot badan tikus selama aklimatisasi..... | 48 |
| Gambar 4.3 Grafik bobot badan tikus setelah pemberian bahan uji dosis 2000 mg/kgBB (<i>limit test</i>)..... | 51 |
| Gambar 4.4 Grafik bobot organ tikus | 55 |
| Gambar 4.5 Histopatologi lambung tikus perbesaran 100x..... | 56 |
| Gambar 4.6 Histopatologi hati tikus perbesaran 400x | 58 |
| Gambar 4.7 Histopatologi limpa perbesaran 100x dan 400x..... | 60 |
| Gambar 4.8 Histopatologi ginjal tikus perbesaran 40x, 100x, dan 400x | 62 |
| Gambar 4.9 Histopatologi paru-paru tikus perbesaran 200x | 65 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | |
|--|-----|
| Lampiran 1 Surat Keterangan Persetujuan Etik | 76 |
| Lampiran 2 <i>Certificate Of Analysis</i> | 77 |
| Lampiran 3 Perhitungan Dosis Pemberian | 80 |
| Lampiran 4 Alur Kerja Penelitian | 83 |
| Lampiran 5 Gambar Kegiatan Penelitian | 85 |
| Lampiran 6 Hasil Nilai Ld_{50} kombinasi Kurkumin, Piperin Dan Mangostin Dalam Sediaan Tablet | 87 |
| Lampiran 7 Pembuatan Larutan <i>Buffered Neutral Formalin 10%</i> | 88 |
| Lampiran 8 Data Bobot Badan Tikus Selama Aklimatisasi | 89 |
| Lampiran 9 Data Bobot Badan Tikus Setelah Pemberian Dosis 2000 mg/kgBB <i>Limit Test</i> | 90 |
| Lampiran 10 Data Berat Organ Tikus | 91 |
| Lampiran 11 Makropatologi Organ Tikus | 92 |
| Lampiran 12 Histopatologi Organ Tikus | 94 |
| Lampiran 13 Skoring Makropatologi Dan Histopatologi Organ Tikus | 102 |

DAFTAR PUSTAKA

- Adek Adrian, dkk. 2020. *Efek Pemberian Biji Pinang Muda (Areacatechu L.) Terhadap Gambaran Histopatologis Limpa Tikus Putih (Rattus novergicus) Dewasa Galur Sprague Dawley*. Jurnal. Jambi: Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi
- Adiyati, P. N. 2011. *Ragam Jenis Ektoparasit pada Hewan Coba Tikus Putih (Rattus norvegicus) Galur Sprague Dawley*. Skripsi. Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Akao Y, Nakagawa Y, Iinuma M, *etal.* 2008. Anticancer effects of xanthenes from pericarp of mangosteen: *Int. J. Mol. Sci.* (9):355-70.
- Anand., P., Ajaikumar. B., Kunumakkara., Robert A. N., and Bharat B. A. 2007. "Bioavaibility of Curcumin: Problem and promines". *Journal Mol Pharmaceutics*. 4 (6): 807-818.
- Anwar, C. 1994. *Pengantar Praktikum Kimia Organik*. Yogyakarta: Universitas Gajah Mada.
- Azini, Nia. 2014. *Uji Toksisitas Akut Fraksi Etil Asetat Batang Dan Daun Pacar Air (Impatiens balsamina Linn) Terhadap Tikus Putih Betina Galur Sprague Dawley*. *J. Trop. Pharm. Chem.* Vol 2. No. 4.
- Bahri, S., Pasaribu, F. dan Sitorus, P. 2012. *Uji Ekstrak Etanol Kulit Buah Manggis (Garcinia mangostana L.) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah*. *Journal of Pharmaceutics and Pharmacology*. 1(1): 1-8.
- Barile, F.A. 2008. *Principles of Toxicology Testing*. London, New York: CRC. Press. Bergmeyer.
- Bloom William, Don W. Fawcett. 2002. Buku ajar histopatologi. Edisi 12. Terjemahan Jan Tambayong. Jakarta: EGC.
- BPOM RI. 2014. *Pedoman Uji Toksisitas Non Klinik Secara In Vivo*. Jakarta: Pusat Riset Obat dan Makanan Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia.
- BPOM RI, 2016. *Pedoman Cara Uji Klinik Yang Baik Di Indonesia*. Edisi III. Jakarta: Pusat Riset Obat dan Makanan Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia.
- BPOM RI. 2019. *Pengawasan Suplemen Kesehatan*. Jakarta: Pusat Riset Obat dan Makanan Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia.
- Burcham, P.C. 2014. *An Introduction to Toxicology*. London: Springer-Verlag.
- Chandrasoma, P., Taylor, C. R. 2005. *Kelainan Vaskular Degeneratif. Dalam: Ringkasan Patologi Anatomi*. Jakarta: EGC. Hal: 290.

- Chaverri, J. P., Rodriguez, N. C., Ibarra, M. O. dan Rojas, J. M. P., 2008, Review: Medicinal Properties of Mangosteen (*Garcinia mangostana* L.), Food and Chemical Toxicology, Elsevier 46: 3227-3239.
- Chivapat, S., Chavalittumrong, P., Wongsinkongman, P., Phisalpong, C., Rungsipipat, A. 20. *Chronic Toxicity Study of Garcinia mangostana Linn. Pericarp Extract*. Thai J Vet Med. 4(1):45-53.
- Dadhaniya, et al. 2011. *Safety Assessment Of A Solid Lipid Curcumin Particle Preparation: Acute And Subchronic Toxicity Studies*. Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association 49(8):1834-42.
- Depkes RI. 1977. *Materia Medika Indonesia Jilid I*. Jakarta: Direktorat Pengawasan Obat dan Makanan. Hal 150.
- Depkes RI. 2000. *Pengenalan pestisida*. Direktorat jendral P2M dan PLP. Jakarta.
- Dewi F. K., Poppy M. L., dan Lily L. 2014. *Gambaran Histopatologis Lambung Tikus Wistar (Rattus novergicus) Yang Diberikan Alkohol*. Jurnal e-Biomedik (eBM), Vol 2 (2): 442-451.
- Donatus, I. A. 2005. *Toksikologi Dasar*. Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi, Fakultas Farmasi, UGM, Yogyakarta.
- Eroschenko, V P. 2010. *Atlas Histologi di Flore*. Edisi 11. EGC: Jakarta.
- Epstein, W. W., D. F. Netz, dan J.L. Seidel. 1993. *Isolation of Piperine from Black Pepper*. Journal of Chemical Education. 70: 598-9.
- Evan, W.C. (1997). *Trease and Evan's Pharmacognosy*. Edition 14. W.B. Saunders. London. hal.363-364.
- Fujiwara, H., Hosokawa, M., Zhou, X, Fujimoto, S., Fukuda, K., Toyoda, K., Nishi, Y., Fujito, Y., Yamada, K., Yamada, Y., Seino, Y. dan Inagaki, N. (2008). *Curcumin Inhibits Glucose Production In Isolated Mice Hepatocytes*. Diabetes Research and Clinical Practice 80: 188-191.
- Garcia, R. N., A. E. G. Alvarez, and C. E. Dias. 2009. *Bond Strength Of Contemporary Restorative Systems To Enamel And Dentin*. RSBO
- Glaister, J. R., 1986, *Principles of Toxicological Pathology*, 62, 64, 74, 81, 83, 88, 95, 116-117, 122, Taylor & Francis, London.
- Guyton, A.C., dan Hall, J.E. (2000). *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, Edisi Kesebelas. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. Hal. 326.
- Guyton A.C. and J.E. Hall. 2007. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 9. Jakarta: EGC.

- Hartati, S.Y., Balitro. 2013. *Khasiat Kunyit Sebagai Obat Tradisional dan Manfaat Lainnya*. Warta Penelitian dan Pengembangan Tanaman Industri. Jurnal Puslitbang Perkebunan. 19 : 5 - 9.
- Hewlings, S.J., Kalman, D.S. 2017. Curcumin: A Review of its' effecton human health. *Foods*, 6(92), 1-11.
- Hyes, A. W. 1984. *Principles and Method of Toxicology, Student Ed*. New York: ReavenPress. P 1; 4; 11-19.
- Hodgson, E. 2010. *A Text book of Modern Toxicology, 4th ed*. North California: A John Wiley & Son Inc. Publication. Hal 225-236.
- Insani, Aulia, *et al.* 2015. "Gambaran Histopatologi Hati Tikus Putih yang Diberikan Deksametason dan Vitamin E". *Jurnal*. Bali: Universitas Udayana.
- Irfai. 2013. *Efektifitas Pemberian Kenikir (Cosmos caudatus Kunth.) terhadap Bobot Karkas, Organ Pencernaan, Hati, dan Kolesterol Daging Ayam Kampung (Gallusgallus domesticus)*. Bogor: Fakultas Peternakan Institut Pertanian Bogor.
- Islamiah, Ade Rachma. 2016. *Uji Toksisitas Akut Gelatin Babi Pada Tikus Betina Galur Dawley*. UIN Press: Jakarta.
- Istiqomah. 2013. *Perbandingan Metode Ekstraksi Maserasi dan Sokletasi terhadap Kadar Piperin Buah Cabe Jawa (Piperis retfofracti fructus)*. Skripsi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, UIN Syarif Hidayatullah, Jakarta.
- Jung, H. A., B. N. Su, W.J. Keller, R.G. Mehta, and A.D. Kinghorn. 2006. *Antioxidant Xanthones From The Pericarp Of Garcinia Mangostana (Mangosteen)*. *J. Agric. Food Chem.* 54 (6): 2077-2082.
- Kadam, Yaav KN, Patel FA, Karjekar. 2013. *Pharmacognostic, Phytochemical studies of Piper nigrum Linn. Fruit (Piperaceae)*. *International Research Journal of Pharmacy*. (4): 189-193
- Kemendes RI. 2010. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, Nomor 003/MENKES/PER/L/2010, Tentang Saintifikasi Jamu dalam Penelitian Berbasis Pelayanan Kesehatan.
http://www.hukor.depkes.go.id/up_prod_permenkes/PMK%20No.003%20ttg%20Saintifikasi%20Jamu%20Dalam%20Penelitian%20Berbasis%20Pelayanan%20Kesehatan.pdf(diakses tanggal 5 Februari 2021)
- Kemendes RI. 2016. *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 6 Tahun 2016 Tentang Forularium Obat Herbal Asli Indonesia*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.

- Kolhe, S.R., Borole, P., and Patel, U., 2011. *Extraction and Evaluation of Piperine from Piper nigrum L.*, *Internasional Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*. 2(2) :144-149.
- Laurina, D., 2008. *Isolasi Piperin dari Lada Hitam dan Sintesis Asam Piperat serta Uji Aktivitasnya sebagai Antibakteri Escherichia coli.* (Abstrak). Universitas Negeri Malang. Malang.
- Lintong P, Kairupan C. Gambaran histologik jaringan limpa tikus putih. *Jurnal e-Biomedik (eBm)- biomedik* 2013; 1: 961-965.
- Lu, F. C. 1995. *Toxicology Fundamentals, Target Organ and Risk Assesment 5th ed.* New York: Informa Healthcare USA, Inc., 85, 108, 188-190.
- Lu, F. C. 2009. *Basic Toxicology Fundamentals, Target Organ, and Risk Assesment 5th ed.* New York: Informa Healthcare USA, Inc., 85, 108, 188-190.
- Magallanes. B. O., Perez, D. E., Chaverri, J. P. 2017. *Medicinal Properties of Mangosteen (Garcinia mangostana L.): A Comprehensive Update.* *Food and Chemical Toxicology* 109, 102-122.
- Maiti, R., Jana, D., Das, U, dan Ghosh, D. (2004). *Antidiabetic Effect Of Aqueous Extract Of Seed Of Tamarindus Indica In Streptozotocin-Induced Diabetic Rats.* *Journal of Ethanopharmacology*. 92: 85-91.
- Majeed, M., Vladimir, B., Uma, S, dan Rajendran, R. (1995). *Curcuminoids Antioxidant Phytonutrients.* Nutriscience. Publ., Inc. Piscataway, New Jersey.
- Maulida, Riza. 2019. *Uji Toksisitas Akut Isolat Kurkumin (Curcuma domestica Val.) Terhadap Mencit Betina Galur Swiss Webster Menggunakan Metode Standar OECD 425 Up And Down Procedure.* Skripsi, Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
- Moongkarndi, P., Kosem, N., Kaslungka, S., Luanratana, O., Pongpan, N., Neungton, N. *Antiproliferation, Antioxidation and Induction of Apoptosis by Garcinia mangostana (Mangosteen) on SKBR3 Human Breast Cancer Cell Line.* *J Ethnopharmacol.* 2004, 90, 161-166.
- Myres, P. dan Armitage D. 2004. *Rattus norvegicus*, Animal Diversity Web. HYPERLINK
http://animaldiversity.ummz.umich.edu/site/accounts/information/Rattus_norvegicus.html
http://animaldiversity.ummz.umich.edu/site/accounts/information/Rattus_norvegicus.html (Diakses pada tanggal 1 juni 2021).
- Nakatani K, Yamakuni et al. 2004. *Gamma-Mangostin Inhibits I-kappa-B-Kinase Activity and Decreases Lipopolysaccharide-Induced Cyclooxygenase-2 Gene Expression in C6 Rat Glioma Cells.* *Mol Pharmacol.*

- Noviriolla Maria *et al.* 2017. "Studi Histopatologis Lambung Tikus Putih yang diberi Parasetamol dan Suplementasi Propolis". *Jurnal*. Bali: Universitas Udayana.
- Nugroho. A. E. 2009. *Manggis (Garcinia manggasto): Dari Kulit Buah Yang Terbuang Hingga Menjadi Kandidat Suatu Obat*. Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi, Bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada. Jogjakarta.
- Nurfaat, Luhuri. 2016. *Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Benalu Mangga (Dendrophthoe petandra) Terhadap Mencit Swiss Webster*. *Jurnal*. Bandung: Universitas Padjajaran.
- Nurliana, dkk. 2014. Stabilitas Mikrob Usus, Histologi Hati Dan Ginjal Mencit Setelah Pemberian Ekstrak *Pliek u* Bumbu Masak Tradisional Aceh. *Jurnal*. Banda Aceh: Universitas Syiah Kuala.
- OECD. 1987. *OECD Guidelines for Testing of Chemicals. Test No. 401: Acute Oral Toxicity*. Paris: OECD, 1-6.
- OECD. 2001. *OECD Guideline For Testing Of Chemicals Acute Oral Toxicity – Fixed Dose Procedure*. Paris: OECD.
- OECD. 2004. *OECD Principles of Corporate Governance 2004*. The OECD Paris.
- OECD. 2008. *OECD Guidance for Testing of Chemicals 425. Acute Oral Toxicity-Up and Down Procedure*. Paris: OECD Enviroment, Health and safety Division.
- Parthasarathy, C. and Zachariah. 2008. *Chemistry of Spices*. cCAB International.
- Patil, K. 2011. *Role of Piperine As A Bioavailability Enhancer*. Institute of Pharmacy. University Bhanpur. India.
- Pfeiffer, F., Hohle. S., Solyom, A.M. dan Metzler, M. (2003). *Studies On The Stability Of Turmeric Constituents*. *Journal of Food Engineering* 56: 257-259.
- Pothitirat., Werayut., Wandee Gritsanapan. 2008. "Quantitative Analysis Of Total Mangostin In *Garcinia mongostana* Fruit Rind". Thailand : Departement Of Pharmacognosy. Faculty Of Pharmacy. Mahidol University.
- Praptiwi *etal.* 2015. *Toksisitas Akut Oral Dua Senyawa Bisantrakuinon (+)-2,2'-Epitoskirin A dan (+)-1,1'-Bislunatin*. 14 (1).
- Prihatman, K. 2000, *Manggis (Garciniamangostana l)*, Kantor Deputi Menegristek Bidang Pendayagunaan dan Pemasyarakatan Ilmu Pengetahuan dan Teknologi BPP Teknologi. Jakarta.
- Priyanto. 2010. *Toksikologi* Ed: 2. Depok: Leskonfi Lembaga Studi dan Konsultasi Farmakologi.

- Pusparini Melati, dkk. 2020. *Histopatologi Paru-Paru Tikus Putih Betina Akibat Pemberian Imbuhan Ragi Tape Pada Pakan Tikus*. Jurnal. Bali: Universitas Udayana.
- Putra, Dwiyanto Saktian. 2019. *Uji Toksisitas Akut Isolat Alfa Gamma Mangostin (Garcinia Mangostana L.) Terhadap Mencit Betina Galur Swiss Webster Menggunakan Metode Standar OECD 425 Up And Down Procedure*. Skripsi, Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
- Radji, M., dan Harmita. 2004. *Buku Ajar Analisis Hayati*. Depok: Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
- Riyani, 2003, Uji Aktivitas Antibakteri Minyak Atsiri Lada Hitam (*Piper nigrum L.*) Terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*, Skripsi, Fakultas Farmasi, USB, Surakarta.
- Rismunandar. 2003. *Lada Budi Daya dan Tata Niaga*. cet.13, Edisi revisi, 1-2, 16-19. Jakarta. Penebar Swadaya.
- Rispin A. S., McCall D., Farrar D., Margosches E., Gupta K., Stitzel K., Carr G., Greene M., Meyer W. 2002. *Practical Guidance for Implementation of Alternative Methods for Acute Oral Toxicity*. Lab Anim (In Press).
- Robby N, dkk. 2000. *Histologi*. Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Makassar.
- Rukmana, R. 1995. *Budidaya Manggis*. Yogyakarta: Kanisius (Anggota IKAPI).
- Rukmana, R. 1994. *Kunyit*. Yogyakarta: Kanisius (Anggota IKAPI).
- Said, A. 2007. *Khasiat dan Manfaat Kunyit*. Jakarta : PT. Sinar Wadjar Lestari.
- Sadudee dan Chada. 2002. *Chronic Toxicity Study Of Curcuminoids In Rats*. Thailand: Songklanakarin Journal of Science and Technology.
- Sarpian, T. 2003. *Pedoman Berkebun Lada dan Analisis Usaha Tani*. Kanisius. Yogyakarta. Hal 98-108.
- Shamkuwar, B., etal. 2013. *Evaluation of Active Constituent of Piper nigrum in Diarrhoe*. Government College of Pharmacy. India.
- Sharma, R. A.; A. J. Gescher; W. P. Steward. 2005. "Curcumin: the story so far". *European Journal of Cancer*. 41: 1995-1968.
- Siharat, C., Nirush, L., Umarat, S., Amornnat, T., Anongnad, N., Nadthaganya, S. and Kanjana J. (2007). *Acute and subchronic toxicity study of the water extract from dried fruits of Piper nigrum L. in rats*. Songklanakarin J. Sci. Technol, Vol 29 (Suppl.1): 109-124.
- Sirois, M.. 2005. *Laboratory Animal Medicine Principles and Procedures*. Philadelphia.

Sitzel, K & G. Carr. (1999). *Statistical basis for estimating acute oral toxicity comparison of OECD guidelines 401, 420, 423, and 425. Up and Down. Procedure Peer Panel Report, O3-O10.*

Sluis, W.G. 1985. "Secoiridoids And Xanthones In The Genus *Centaurium* Hill (Gentianaceae)".

Sudjarwo, S.A. 2005. *The Pottency of Piperine as Antiinflammatory and Analgesic in Rats and Mice. Folia Medica Indonesiana*.41(3): hal 190-194.

Sukma, etal. 2011. *Γ -Mangostin Increases Serotonin 2a/2C, Muscarinic, Histamine And Bradykinin Receptor M-rna Expression.* Journal of Ethnopharmacology 135(2):450-4.

Sulina, E. S and G. Kuttan. 2003. *Immunomodulatory and antitumor activity of Piper longum Linn. And piperine.* Journal of Ethnopharmacology. Volume 90, Issues 2-3, Pages 339-346.

Suresh, D., Manjunatha, H., and Srinivasan, K., (2007), *Effect of heat processing of spices on the concentrations of their bioactive principles: Turmeric (Curcumalonga), redpepper (Capsicumannuum) and blackpepper (Piper nigrum),* J. Food Comp. Anal., 20, pp. 346-351.

Tjitrosoepomo, G. 1994. *Taksonomi Tumbuhan Obat-Obatan.* UGM Press. Yogyakarta.

Vasavirama Karriand Upender Mahesh. 2014. *Piperine: A Valuable.* International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 6(4):34-38.

Vishvnath, G., & Jain, U. K., 2011, *Quantitative analysis of piperine in ayurvedic formulation by UV Spectrophotometry,* Int J PharmSciRes (IJPSR), 2, 5861.

Walker, E B. 2007. *HPLC Analysis of Selected Xanthones in Mangosteen Fruit.* Weber State University. Ogden, USA.

Weecharangsan, W., Opanasopit, P., Sukma, M., Ngawhirunpat, T., Sotanaphun, U., Siripong, P. *Antioxidative and Neuroprotective Activities of Extracts from The Fruit Hull of Mangosteen (Garcinia mangostana Linn.).* MedPrinc Pract.2006, 15, 281-287.

Wahyuni, Wefa. 2019. *Uji Toksisitas Akut Isolat Piperin (Piper albi L.) Terhadap Mencit Betina Galur Swiss Webster Menggunakan Metode Standar OECD 425 UpAndDownProcedure.* Skripsi, Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Walker, E B. 2007. *HPLC Analysis of Selected Xanthones in Mangosteen Fruit.* Weber State University. Ogden, USA.

Westat. 2001. *Acute Oral Toxicity Software Program AOT45StatPgm, AOT45StatPgm Program User's manual; and Simulation Results for the AOT45StatPgm Program.* 8 Februari 2021. (http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/updocs/udprpt/udp_ciprop.htm).

- Winarti, C. dan N. Nurdjanah. 2005. *Peluang Tanaman Rempah dan Obat sebagai Sumber Pangan Fungsional*. Jurnal Litbang Pertanian 24(2): 47-55
- Winarto W. P. (2004). *Khasiat dan Manfaat Kunyit*. Agromedia Pustaka. Jakarta. Pp 2-12.
- Wirasuta Made Agus G dan Niruri Rasmaya. 2006. *Buku Ajar Toksikologi Umum*. Bali: Jurusan Farmasi Universitas Udayana.