

**UJI TOKSISITAS SUBKRONIS 28 HARI PASCA  
PEMBERIAN ORAL SUPLEMEN JET-20 TERHADAP  
FUNGSI HATI DENGAN PARAMETER KADAR ALT, AST,  
DAN BILIRUBIN PADA TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*)  
MENGUNAKAN METODE OECD 407**

**SKRIPSI**

**FITRI RAHAYU**

**A 181 063**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA  
YAYASAN HAZANAH  
BANDUNG  
2022**

**UJI TOKSISITAS SUBKRONIS 28 HARI PASCA  
PEMBERIAN ORAL SUPLEMEN JET-20 TERHADAP  
FUNGSI HATI DENGAN PARAMETER KADAR ALT, AST,  
DAN BILIRUBIN PADA TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*)  
MENGUNAKAN METODE OECD 407**

**SKRIPSI**

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**FITRI RAHAYU**

**A 181 063**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA  
YAYASAN HAZANAH  
BANDUNG  
2022**

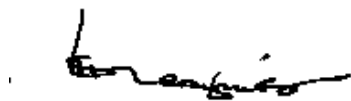
**UJI TOKSISITAS SUBKRONIS 28 HARI PASCA  
PEMBERIAN ORAL SUPLEMEN JET-20 TERHADAP  
FUNGSI HATI DENGAN PARAMETER KADAR ALT, AST,  
DAN BILIRUBIN PADA TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*)  
MENGUNAKAN METODE OECD 407**

**FITRI RAHAYU  
A 181 063**

Agustus, 2022

Disetujui Oleh:

Pembimbing



Prof. Dr. Apt. Aang Hanafiah Ws.,

Pembimbing



Apt. Novi Irwan Fauzi, M.Si

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

Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah SWT sebagai rasa syukur atas ridho dan karunia-Nya serta untuk kedua orang tua saya bapak Messijo dan ibu Neni dan kakak-kakak saya yang telah memberikan semangat, dukungan, kasih sayang, dan selalu mendoakan. Terima kasih juga saya ucapkan kepada dosen wali saya ibu Irma Mardiah, dosen pembimbing saya bapak Prof. Aang Hanafiah Ws dan bapak Novi Irwan Fauzi atas bimbingan dan arahan kepada saya sampai skripsi ini terselesaikan

## ABSTRAK

Suplemen JET-20 merupakan formula baru hasil penelitian para staff STFI yang terdiri dari kombinasi isolat piperin, mangostin, kurkumin, metil sinamat, dan vitamin C sebagai suplemen peningkat daya tahan tubuh. Formulasi yang baru perlu dilakukan kajian keamanan penggunaannya. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk menguji keamanan subkronis suplemen JET-20 terhadap fungsi hati dengan parameter kadar AST, ALT, dan bilirubin total pada tikus putih Wistar (*Rattus Norvegicus*) jantan dan betina dengan metode OECD 407. Pada penelitian ini, tikus dibagi kedalam 4 kelompok uji 28 hari yang terdiri dari kelompok kontrol normal, kelompok uji dosis 7,2 mg/kgbb, 500 mg/kgbb, 1000 mg/kgbb, serta 2 kelompok uji 42 hari (satelit) yang terdiri dari kelompok kontrol normal dan dosis 1000 mg/kgbb. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian bahan uji selama 28 hari dan 42 hari tidak menyebabkan munculnya gejala toksisitas maupun kematian dan adanya pengaruh pemberian suplemen JET-20 terhadap penurunan kadar AST, ALT, serta bilirubin total. Berdasarkan hasil yang diperoleh tidak teramati adanya efek yang merugikan setelah pemberian suplemen JET-20 hingga dosis terbesar 1000 mg/kg.

**Kata Kunci :** Suplemen JET-20, Uji toksisitas subkronis, metode OECD 407

## ABSTRACT

*The JET-20 supplement is a new formula produced by STFI researcher which consists of a combination of piperine isolates, mangosteen, curcumin, methyl cinnamate, and vitamin C as an immune-boosting supplement. The new formula needs to be studied for its safety. The purpose of this study was to test the safety of subchronic supplementation of JET-20 on liver function with parameters of AST, ALT, and total bilirubin levels in male and female Wistar (*Rattus Norvegicus*) rats using the OECD 407 method. In this study the rats were grouped into 4 test groups. 28 days consisting of a normal control group, a test group at a dose of 7.2 mg/kgBW, 500 mg/kgBW, 1000 mg/kgBW, and 2 test groups 42 days (satellite) consisting of a normal control group and a dose of 1000 mg/kgBW. The results showed that the administration of the test material for 28 days and 42 days did not cause symptoms of toxicity or death and that there was an effect of JET-20 supplementation on decreasing levels of AST, ALT, and total bilirubin. Based on the results obtained, no adverse effects were observed after the administration of JET-20 supplements up to the largest dose of 1000 mg/kg.*

**Keywords :** *JET-20 supplement, subchronic toxicity test, OECD 407 method*

## KATA PENGANTAR

*Bismillahirrahmanirrahim,*

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT, karena atas segala berkat rahmat dan ridho-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul **“Uji Toksisitas Subkronis Pasca Pemberian 28 Hari Suplemen Jet-20 Terhadap Fungsi Hati Dengan Parameter AST, ALT, dan Bilirubin Total Pada Tikus Galur Wistar (*Rattus Norvegicus*) Menggunakan Metode OECD 407”**.

Penelitian dan penulisan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana pada Program studi Farmasi di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Penulis mengucapkan kepada Prof. Dr. Apt. Aang Hanafiah Ws., dan apt Novi Irwan Fauzi, M.Si., sebagai dosen pembimbing yang telah memberikan bimbingan, pengarahan, serta ilmu yang tidak terhingga sehingga akhirnya penyusunan penelitian skripsi ini dapat terselesaikan pada waktunya. Selain itu penulis menyampaikan terimakasih kepada :

1. Dr. apt. Adang Firmansyah, M.Si. selaku Ketua Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
2. Dr. apt. Diki Prayugo Wibowo. selaku Wakil Ketua I Bidang Akademik Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
3. Dr. apt. Wiwin Winingsih, M.Si. selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
4. Irma Mardiah, M.Si selaku Dosen Wali yang telah membimbing dan memberi nasehat selama melaksanakan perkuliahan di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
5. Seluruh staf dosen, staf administrasi serta karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
6. Kepada kedua orang tua dan kakak-kakak yang telah memberikan do'a dan dukungan sampai saat ini.

Dalam menyusun skripsi ini penulis menyadari sepenuhnya bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan dan banyak kekurangan baik dalam cara penulisan maupun dalam pembahasan materi. Hal tersebut dikarenakan



keterbatasan kemampuan penulis, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan masukan berupa kritik dan saran yang bersifat membangun untuk perbaikan di masa mendatang yang akan memberikan manfaat bagi penulis sendiri maupun pembaca.

Bandung, Agustus 2022

A handwritten signature in black ink, consisting of a circular loop followed by a horizontal line extending to the right.

Penulis

## DAFTAR ISI

<b>LEMBAR PENGESAHAN .....</b>	<b>i</b>
<b>KUTIPAN .....</b>	<b>i</b>
<b>PERSEMBAHAN.....</b>	<b>ii</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>v</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>vi</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN.....</b>	<b>xii</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Identifikasi Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	5
1.4 Kegunaan Penelitian.....	<b>5</b>
1.5 Waktu dan Tempat Penelitian.....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>6</b>
2.1 Deskripsi Suplemen Kesehatan .....	6
2.1.1 Suplemen Kesehatan .....	6
2.1.2 Persyaratan mutu suplemen kesehatan .....	6
2.2 Deskripsi senyawa.....	7
2.2.1 Piperin .....	7
2.2.2 Alfa-mangostin .....	7
2.2.3 Kurkuminoid .....	8
2.2.4 Metil sinamat .....	9
2.2.5 Vitamin C .....	10
2.2.6 Hewan Uji.....	10
2.3 Uji Toksisitas .....	11
2.3.1 Uji toksisitas akut oral .....	12
2.3.2 Uji toksisitas subkronis oral .....	12
2.3.3 Uji toksisitas kronis oral .....	14
2.4 Metode Standar OECD 407 .....	14

2.5	Hati.....	15
2.5.1	Anatomi Hati.....	15
2.5.2	Fisiologi Hati .....	17
2.5.3	Bilirubin .....	17
2.5.4	ALT dan AST .....	19
2.5.5	Kerusakan Hati.....	20
2.5.6	Hepatotoksisitas .....	22
2.6	Tes Fungsi Hati.....	23
<b>BAB III TATA KERJA .....</b>		<b>25</b>
3.1	Alat dan Bahan.....	25
3.1.1	Alat.....	25
3.1.2	Bahan .....	25
3.2	Hewan Uji.....	25
3.3	Metode Penelitian.....	26
3.3.1	Persiapan Hewan Percobaan .....	26
3.3.2	Persiapan Bahan Uji.....	26
3.3.3	Prosedur kerja Uji Toksisitas Subkronis Oral Kombinasi piperin,..	26
3.3.4	Pengambilan Darah .....	27
3.3.5	Pemeriksaan AST dan ALT .....	27
3.3.6	Pemeriksaan Bilirubin.....	28
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>		<b>29</b>
4.1	Hasil Persiapan Hewan Percobaan.....	29
4.2	Hasil Persiapan Bahan Uji.....	31
4.2.1	Karakteristik Isolat Mangostin.....	31
4.2.2	Karakteristik Isolat Kurkuminoid .....	32
4.2.3	Karakteristik Isolat Piperin .....	32
4.2.4	Karakteristik isolat Metil Sinamat .....	33
4.2.5	Karakteristik vitamin C.....	33
4.3	Hasil Uji Toksisitas Subkronis Kombinasi piperin, kurkuminoid, mangostin, metil sinamat, dan vitamin C dengan metode OECD.....	34
<b>BAB V SIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA.....</b>		<b>41</b>
5.1	Simpulan.....	41
5.2	Alur Penelitian Selajutnya.....	41
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>		<b>42</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>		<b>48</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Kriteria hewan uji yang digunakan dalam uji toksisitas.....	11
Tabel 4.1 Cek parameter tikus normal.....	30
Tabel 4. 2 Karakteristik Isolat Mangostin.....	31
Tabel 4. 3 Karakteristik Isolat Kurkuminoid .....	32
Tabel 4. 4 Karakteristik Isolat Piperin .....	32
Tabel 4. 5 Karakteristik Isolat Metil Sinamat .....	33
Tabel 4. 6 Karakteristik Vitamin C.....	33
Tabel 4. 7 Pengamatan tanda-tanda toksisitas pada hewan uji selama 28 hari.....	35
Tabel 4. 8 Pengamatan tanda-tanda toksisitas pada hewan uji selama 42 hari.....	36
Tabel 4. 9 Rata Rata Kadar Uji 28 Hari Tikus Betina AST, ALT, Bilirubin Total dan nilai sd .....	38
Tabel 4. 10 Rata Rata Kadar Uji 28 Hari Tikus Jantan AST, ALT, Bilirubin Total dan nilai sd .....	38
Tabel 4. 11 Rata Rata Kadar Satelit Tikus Betina AST, ALT, Bilirubin Total dan nilai sd.....	39
Tabel 4. 12 Rata Rata Kadar Satelit Tikus Jantan AST, ALT, Bilirubin Total dan nilai sd .....	39

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Struktur piperin (Patil, et al. 2011).....	7
Gambar 2. 2 Struktur alfa-mangostin (Sumber:PubChem).....	7
Gambar 2. 3 Struktur Kurkuminoid (Sumber:PubChe) .....	8
Gambar 2. 4 Struktur kimia Metil sinamat(Pubchem).....	9
Gambar 2. 5 Struktur kimia Vitamin-C (Pubchem).....	10
Grafik 4. 1 Berat Badan Tikus Selama Aklimatisasi.....	30
Grafik 4. 2 Berat Badan Tikus Selama Uji 28 Hari .....	37
Grafik 4.3 Berat Badan Tikus Selama Uji 42 Hari.....	37

## DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN 1 Surat keterangan persetujuan etik .....	48
LAMPIRAN 2 <i>Certificate Of Analysis</i> .....	49
A. <i>Certificate Of Analysis</i> Mangostin.....	50
B. <i>Certificate Of Analysis</i> Kurkumin.....	51
C. <i>Certificate Of Analysis</i> Piperin.....	52
D. <i>Certificate Of Analysis</i> Metil Sinamat.....	53
LAMPIRAN 3 Perhitungan Dosis .....	53
LAMPIRAN 4 Alur Kerja Penelitian.....	56
LAMPIRAN 5 Gambar Kegiatan Penelitian .....	58
LAMPIRAN 6 Bobot Badan Tikus Selama Aklimatisasi.....	60
LAMPIRAN 7 Bobot Badan Tikus Uji Setelah Volume Pemberian.....	62
LAMPIRAN 8 Hasil Data Anova Jantan dan Betina.....	63

## DAFTAR PUSTAKA

- Anonim. 2007. Tes Fungsi Hati. Penerbit: Yayasan Spiritia. <http://spiritia.or.id/li/pdf/LI135.pdf>. (15 November 2021).
- Amirudin R. 2006. *Fisiologi dan Biokimiawi Hati. Dalam: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid II. Edisi IV. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. 417
- Atmojo, Yosia Dwi., Obin, Rachmawan., Roostita Balia. 2017. *Pengaruh Penggunaan Berbagai Konsentrasi Ekstrak Lengkuas Merah (Alpinia purpurata k.schum) terhadap Daya Awet Daging Ayam Broiler*. Jurnal Peternakan Universitas Padjajaran. 6(1): 1-8.
- Azah, M. N., Sam, Y. Y., Mailina, J., & Chua, L. S. L. (2005). *(E)-methyl cinnamate: The major component of essential oils of Alpinia malaccensis var. nobilis*. Journal of Tropical Forest Science, 17(4), 631-633.
- Badan POM, 2014. *Peraturan Kepala Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 7 Tahun 2014 Tentang Pedoman Uji Toksisitas Praktikal secara in vivo*. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia: Jakarta. 107-122.
- BPOM, 2019. *Surat Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Tentang Persyaratan Mutu Suplemen Kesehatan*. Jakarta: BPOM. Hal 2- 9
- BPOM, 2004. *Surat Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan HK.00.05.23.3644 Tentang Ketentuan Pokok Pengawasan Suplemen Makanan*. Jakarta: BPOM. Hal 1-4
- Chandrasoma, P, and Taylor, C.R., 1995, *Concise Pathology*, 2nd edition, PrenticeHall International Incorporation. New Jersey
- Corwin, E.J., 2009, *Buku Saku Patofisiologi*, edisi ketiga, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, pp.646-654.
- Departemen Kesehatan RI. (2013). *Suplemen III Farmakope Herbal Indonesia, Edisi I*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia, Edisi IV*. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat Dan Makanan: Jakarta.

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2014. *Farmakope Indonesia, Edisi V*. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat Dan Makanan: Jakarta.
- Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik. 2007. *Pharmaceutical Care untuk Penyakit Hati*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Dixit, N., B Sanjula, K. K. & Ali, A. J. 2007. *Silymarin: a review of pharmacological aspects of potent herbal hepatoprotective drugs*. International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences, 39 (4), pp. 172-179.
- Faiz, O, and Moffat D., 2002, *At a Glance Anatomi*, alih bahasa dr. Annisa Rahmalia, Erlangga, Jakarta. 143
- Fauziyah, Rahmi, Kanti. 2016. *Profil Tekanan Darah Normal Tikus Putih (Rattus norvegicus) Galur Wistar Dan Sprague Dawley*. Bogor: Institut Pertanian Bogor. Hal 2
- Ganong, W.F., 2002, *Review of Medicinal Physiology, diterjemahkan oleh Petrus Adrianto*. Edisi 20. EGC. Jakarta
- Guyton, A.C., dan Hall, J.E. 2008. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 11*. Jakarta: EGC. Hal 426
- Gupta, R.C. 2014. *Biomarkers in Toxicology*, Elsevier Inc., San Diego, pp.241-262
- Hendriani, R. 2007. *Uji Toksisitas Subkronis Kombinasi Ekstrak Etanol Buah Mengkudu (Morinda citrifolia Linn.) dan Rimpang Jahe Gajah (Zingiber officinale Rosc.) pada Tikus Wistar*. Jatinangor: Fakultas Farmasi Unpad. Hal 5
- Hodgson, E. 2004. *A Textbook of Modern Toxicology, Third Edition*. A John Willey & Sons, Inc., Canada, USA, pp. 263-270
- Hsu, Wei-Yea., Amarat Simonne., Alexandra Weissman., Jeong-Mok Kim. 2010. *Antimicrobial Activity of Greater Galangal [Alpinia galanga (Linn.) Swartz.] Flowers*. Food Science Biotechnology Journal. 19(4): 873-880.
- Jendrassik, L. & Grof, P. (1938). *Estimation of Total Serum Bilirubin Level by Spectrophotometrically in Serum and Plasma*. Biochem Zeitschrift; 297; 81-89
- Jindarat, Sarawut. 2014. *Xanthones from Mangosteen (Garcinia mangostana): Multi-targeting Pharmacological Properties*. J Med Assoc Thai. 97 (2):196-201).



- Klaassen, C.D., dan Eaton, D.L. (2001). *Principles of Toxicology*. In: Klassen CD. *Casarett and Doull's Toxicology The Basic Science of Poisons*. Sixth Edition. Kansas: Mc Graw Hill. Hal. 17
- Kresnadipayana, Dian., dkk.(2019). *Efek Subkronik Pemberian Ekstrak Etanol Kunyit (Curcuma domestica Val) Terhadap Hati Tikus Galur Wistar dengan Pemeriksaan SGOT dan SGPT*. Jurnal Biotek Medisiana Indonesia Vol.8.1.2019 Hal. 77-85
- Kristina, Nova Natalini. 2007. *Peluang Peningkatan Kadar Kurkumin pada Tanaman Kunyit dan Temulawak*. Balai Penelitian Tanaman Obat dan Aromatik. <http://balittro.litbang.deptan.go.id/pdf/edisikhusus/2007>. Hal 1,2-5.
- Krup V, Prakash LH, Harini A., 2013. *Pharmacological Activities of Turmeric (Curcuma Longa Linn)*. A Riview. J Homeop Ayurv Med 2 : 133.
- Kuncarli Ignasius, Ipang Djunarko. 2014. *Uji Toksisita Subkronis Infusa Sirih Merah (Piper crocatum Rauiz & Pav) Pada Tikus Studi Terhadap Gambaran Mikroskopis Jantun dan Kadar SGOT Darah*. Yogyakarta: Jurnar Farmasi Sains dan Komunitas. 11(2): 86-95.
- Lu F. 2010. *Toksikologi Dasar*. Edisi 2. Jakarta : UI Press
- Lu, F. C. (1995). *Toksikologi Dasar Asas, Organ Sasaran dan Penilaian Risiko*. Edisi Kedua. Jakarta: UI Press. Hal. 95; 204; 206-210; 216; 224-228.
- Louay Labban, 2014. *Medicinal and pharmacological properties of Turmeric (Curcuma Longa)*: A riview. Int J Pharma Biomed Sci. 2014:5(1): 17-23.
- Minarti., Budiana andri., Teni ernawati.2015. *Bioaktivitas TurunanNMetil Sinamat Terhadap Pertumbuhan Bakteri Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis, Pseudomonas aureugenosa dan Jamur Candida albicans*.Jakarta: UIN. Hal 61
- Mumtaz, M., 2010, *Principles and Practice of Mixtures Toxicology*, Wiley-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA, Weinheim, pp.240-242
- Murray, R. K., Granner, .K. & Rodwell, V. W. 2009. *Biokimia Harper*. Edisi 27. Alih Bahasa : Brahma U. Pedit. Jakarta: Buku Kedokteran EGC. Hal 152,94

- Nurfaat, Indryati Wiwiek, Diantika L. 2016. *Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Benalu Mangga (Dendrophthoe petandra) Terhadap Mencit Swiss Webster*. Sumedang: UNPAD.
- OECD. 2001. *Acute Oral Toxicity - Class Method*. OECD Guidelines for the Testing Chemicals 423
- OECD. (2008). *Guidelines for the Testing of Chemicals*. Draft Updated Test Guideline 407: Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study in Rodents. Hal1-13
- Oetari, R.A., Suwaldi, M., Sugiyanto, Samhoedi, R., Vermulen, N.P.E., 1997, *Efek Hambatan Kurkumin (Bis-(4-Hidroksi-3-Metoksifenil)-1,6-Heptadien-3,5-Dion) dan Bis-(4-Metoksifenil)-1,6-Heptadien-3,5-Dion Terhadap Aktivitas Sitokrom P 450 Hati Tikus*. Majalah Farmasi Indonesia
- Patil, K. 2011. *Role of Piperine As A Bioavailability Enhancer*. Institute of Pharmacy. University Bhanpur. India. 8-14
- Pearce, Evelyn C. 2009. *Anatomi dan Fisiologi Untuk Paramedis*. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama. 243-249
- Pothitirat, W., and W. Gritsanapan. 2009. *HPLC quantitative analysis methode forthe determination of  $\alpha$ -Mangostin in mangosteen fruit rind extract*. Thai Journal of Agricultural Science 2009, 42(1):7-12.
- Price, A.S, and Wilson, M.L., 1995., *Pathophysiology Clinical Consept of Diseases Processes, diterjemahkan oleh Anugrah P, Edisi 4*. EGC.Jakarta.Hal 867, 75.
- Putri, I.P. 2015. *Effectivity of Xanthone Of Mangosteen (Garcinia mangostana L.)Rind As Anticancer*. *J Majority*. 4(1):33-38
- Robbins dan Cotran, 2010, *Pathologic Basis of Disease*, 8th ed., Elsevier Inc., NewYork, pp. 834-889
- Robin, S., Sunil,K., Nidhi, S., 2012, *Different Models of Hepatotoxicity and Related Liver Diseases : A Review*, *International Research Journal of Pharmacy*, pp. 86-95.
- Senior, J.R., 2006. *How can 'Hy's law' Help The Clinician*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 15, pp. 235-239.

- Sherlock, S., Dooley, J. 2002. *Disease of The Liver and Biliary System, 7th edition, Blackwell Publishing Company*. Paris, pp. 20-23, 205-207, 219.
- Singh, Amritpal dan Sanjiv Duggal. 2009. *Piperin-Review of Advances in Pharmacology*. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology. 2 (3) : 1-6
- Sibagariang. 2010. *Gizi dalam Kesehatan Reproduksi*. Jakarta: Trans Info Media. Hal 191
- Snell, Richard S. 2006. *Anatomi Klinik untuk Mahasiswa Kedokteran*. Jakarta: EGC. 451
- Stancovic, 2004, *Chemical and Technical Assesment of Curcumin*, 61st JECFA, 1(8)-5(8)[ftp://ftp.fao.org/es/esn/jecfa/cta/CTA\\_61\\_Curcumin.pdf](ftp://ftp.fao.org/es/esn/jecfa/cta/CTA_61_Curcumin.pdf), diakses pada tanggal 09 September 2021.
- Sumiati, Triyani, S.Si. 2006. *Kunyit, Si Kuning yang Kaya Manfaat*. <http://www.pikiran-rakyat.com/cetak/0704/22/cakrawala/lainnya02.htm>, diakses pada tanggal 09 September 2021
- Suryana, A., Ngadiwiyana, Ismiyarta. 2009. *Sintesis metil sinamat dari sinamaldehida dan uji aktivitas sebagai bahan aktif tabir surya*. Laporan Penelitian. Universitas Diponegoro. 237
- Sutedjo, A.Y. 2007. *Mengenal Penyakit Melalui Hasil Pemeriksaan Laboratorium*. Yogyakarta: Amara Books
- Syamsudin., Farida., Widowati, D., Faizatun. 2008. *Profil Distribusi dan Eliminasi Senyawa  $\alpha$ -Mangostin setelah Pemberian Oral pada Tikus*. Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi. 13(2):53-58.
- Thomas, A.N.S. 1989. *Tanaman Obat Tradisional*, Yogyakarta: Kanisius. P. 33-34.
- Vasavirama, K. and Upender, M. 2014. *Piperine: A Valuable Alkaloid from Piper Species*. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 6 (4): 34-38.
- Wattanathorn, J., Chonpathompikunlert, P., Muchimapura, S., Priprem, A., & Tankamnerdtha, O. *Piperine, the potential functional food for mood and cognitive disorders*. 2008. Food and Chemical Toxicology. 46: 3106–3110.

- Wang, Yan., Zheng Xia, Jian-Rong Xu, Yan-Xia Wang, Li-Na Hou, Yu Qiu, Hong-Zhuan Chen. 2012.  *$\alpha$ -Mangostin, a polyphenolic xanthone derivative from mangosteen, attenuates b-amyloid oligomers-induced neurotoxicity by inhibiting amyloid aggregation*. Department of Pharmacology, Institute of Medical Sciences, China. *Neuropharmacology* 62:871-881.
- Williams, N.H.; Whitten, W.M. (1983). "*Orchid floral fragrances and male euglossine bees: methods and advances in the last sesquidecade*". *Biol. Bull.* 164 (3): 355–395
- Widjaja, Harjadi I. 2009. *Anatomi Abdomen*. Jakarta: EGC. Hal 30-32.
- Wibowo, D.J., Paryana, W., 2009, *Anatomi Tubuh Manusia*, Graha Ilmu, Bandung, pp.347-352
- Widjiyanti, A. 2004. *Pemeriksaan Laboratorium Penyakit Hati dan Saluran Empedu*. *Medika*. 30:601-603
- Widman FK. 1995. *Tinjauan Klinis Atas Hasil Pemeriksaan Laboratorium*, Ed. 9. Jakarta: EGC. pp.331