

**HISTOPATOLOGI ORGAN-ORGAN VITAL HEWAN UJI
(*Rattus norvegicus*) PASCA PEMBERIAN SUPLEMEN JET-20
PADA UJI TOKSISITAS SUBKRONIS ORAL
MENGGUNAKAN METODE OECD 407**

SKRIPSI

**NABILA DWI PUTRI RAMADHANTY
A 181 026**



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

**HISTOPATOLOGI ORGAN-ORGAN VITAL HEWAN UJI
(*Rattus norvegicus*) PASCA PEMBERIAN SUPLEMEN JET-20
PADA UJI TOKSISITAS SUBKRONIS ORAL
MENGGUNAKAN METODE OECD 407**

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**NABILA DWI PUTRI RAMADHANTY
A 181 026**



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

**HISTOPATOLOGI ORGAN-ORGAN VITAL HEWAN UJI
(*Rattus norvegicus*) PASCA PEMBERIAN SUPLEMEN JET-20
PADA UJI TOKSISITAS SUBKRONIS ORAL
MENGGUNAKAN METODE OECD 407**

**NABILA DWI PUTRI RAMADHANTY
A 181 026**

Okttober, 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 Ayah Ngadiro, Ibu Rohayati, Teh Nisa, para sahabat yang saya cintai, dan teman-teman seperjuangan, serta dosen pembimbing yang saya hormati, juga tidak lupa kepada Allah SWT sebagai rasa syukur atas ridho dan karunia-Nya. Terima kasih atas dukungan, kasih sayang, semangat, perhatian, dan arahan kepada saya sampai skripsi ini terselesaikan.

ABSTRAK

Suplemen JET-20 adalah suplemen kesehatan yang mengandung kombinasi isolat alfa-mangostin, piperin, kurkuminoid, metilsinamat, dan vitamin C yang mempunyai khasiat sebagai immunomodulator. Tujuan dari penelitian ini adalah menguji toksisitas subkronis suplemen JET-20 pada hewan tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) jantan dan betina dengan metode OECD 407. Pada penelitian ini tikus dikelompokkan menjadi enam kelompok uji, yaitu kelompok normal, kelompok uji dosis rendah (7,2 mg/kg BB), dosis sedang (500 mg/kg BB), dosis tinggi (1000 mg/kg BB), dan kelompok satelit dosis normal dan dosis tinggi (1000 mg/kg BB). Bahan uji diberikan selama 28 hari secara oral. Pemberian suplemen JET-20 terhadap hewan uji tidak menunjukkan gejala toksisitas maupun kematian. Hasil pengamatan histopatologi organ lambung, hati, jantung, limpa, ginjal dan paru-paru tidak menunjukkan kelainan. Dapat disimpulkan dari hasil kajian ini bahwa suplemen JET-20 aman untuk digunakan.

Kata kunci: Suplemen, toksisitas, OECD, histopatologi

ABSTRACT

*JET-20 supplement is a health supplement that contains a combination of alpha-mangosteen isolate, piperine, curcuminoids, methyl cinnamate, and vitamin C which have immunomodulatory properties. The purpose of this study was to test the sub-chronic toxicity of JET-20 supplementation in male and female Wistar (*Rattus norvegicus*) rats using the OECD 407 method. In this study, rats were grouped into 6 test group, namely the normal group, the low dose test group (7,2 mg/kg BW), medium dose (500 mg/kg BW), high dose (1000 mg/kg BB), and normal dan high dose satellite groups (1000 mg/kg BW). The test material was given orally 28 days. The administration of JET-20 supplements to test animals did not show any signs of toxicity or death. Histopathological observations of the stomach, liver, heart, spleen, kidney, and lungs did not show any abnormalities. It can be concluded from the results of this study that JET-20 supplements are safe to use.*

Keywords: *Supplement, toxicity, OECD, histopathology*

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim,

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala berkah rahmat dan ridho-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul **“Histopatologi Organ-Organ Vital Hewan Uji (*Rattus norvegicus*) Pasca Pemberian Suplemen JET-20 pada Uji Toksisitas Subkronis Oral menggunakan metode OECD 407”**.

Penelitian dan penulisan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana pada jurusan Farmasi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dosen pembimbing Prof. Dr. apt. Aang Hanafiah Ws., sebagai dosen wali sekaligus dosen pembimbing dan apt.Novi Irwan Fauzi, M.Si atas bimbingan, nasihat, dukungan, serta pengorbanan yang diberikan. Pada kesempatan ini, tidak lupa penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. apt. Adang Firmansyah, M.Si, selaku Ketua Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
2. Dr. apt. Wiwin Winingsih, M.Si., selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
3. Seluruh staf dosen, staf administrasi, serta karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,

Dalam penyusunan skripsi ini masih banyak kesalahan dan kekurangan karena pengetahuan yang masih sangat terbatas. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati diharapkan masukan berupa kritik dan saran yang bersifat membangun untuk perbaikan di masa yang akan datang. Penulis berharap semoga tugas akhir ini akan memberikan manfaat bagi penulis sendiri dan juga bagi pihak lain yang berkepentingan.

Bandung, Oktober 2022

Penulis

DAFTAR ISI

| | |
|--|-------------|
| LEMBAR PENGESAHAN | i |
| KUTIPAN | ii |
| PERSEMAHAN..... | iii |
| ABSTRAK | iv |
| ABSTRACT | v |
| KATA PENGANTAR..... | vi |
| DAFTAR ISI..... | vii |
| DAFTAR TABEL | x |
| DAFTAR GAMBAR..... | xi |
| DAFTAR LAMPIRAN | xiii |
| BAB I PENDAHULUAN..... | 1 |
| 1.1 Latar Belakang | 1 |
| 1.2 Identifikasi Masalah | 3 |
| 1.3 Tujuan Penelitian..... | 3 |
| 1.4 Kegunaan Penelitian..... | 4 |
| 1.5 Waktu dan Tempat Penelitian | 4 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA..... | 5 |
| 2.1 Suplemen Kesehatan | 5 |
| 2.2 Deskripsi Senyawa | 5 |
| 2.2.1 Kurkuminoid | 5 |
| 2.2.2 Alfa-mangostin | 6 |
| 2.2.3 Metil sinamat | 7 |
| 2.2.4 Piperin..... | 8 |
| 2.2.5 Vitamin C | 9 |
| 2.3 Uji Toksisitas..... | 10 |
| 2.3.1 Uji Toksisitas Akut Oral..... | 10 |
| 2.3.2 Uji Toksisitas Subkronis Oral..... | 11 |
| 2.4 Hewan Uji | 12 |
| 2.5 Metode Standar OECD 407..... | 12 |

| | |
|---|-----------|
| 2.6 Organ Sasaran | 13 |
| 2.6.1 Hati..... | 13 |
| 2.6.2 Ginjal..... | 14 |
| 2.6.3 Jantung..... | 14 |
| 2.6.4 Lambung..... | 16 |
| 2.6.5 Limpa..... | 17 |
| 2.6.6 Paru-paru | 17 |
| BAB III TATA KERJA | 19 |
| 3.1 Alat dan Bahan..... | 19 |
| 3.1.1 Alat..... | 19 |
| 3.1.2 Bahan | 19 |
| 3.2 Prosedur..... | 19 |
| 3.2.1 Penanganan Hewan Uji | 19 |
| 3.2.2 Dosis Uji | 20 |
| 3.2.3 Persiapan Bahan Uji..... | 20 |
| 3.2.4 Waktu Pemberian Sediaan Uji..... | 20 |
| 3.2.5 Pemantauan Berat Badan | 20 |
| 3.2.6 Pengamatan Perilaku Hewan Uji..... | 21 |
| 3.2.7 Pemeriksaan Makroskopik Organ | 21 |
| 3.2.8 Penimbangan Organ..... | 21 |
| 3.2.9 Pemeriksaan Mikroskopik Organ..... | 21 |
| 3.2.10 Evaluasi Hasil | 22 |
| BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN | 23 |
| 4.1 Persiapan Hewan Uji | 23 |
| 4.2 Persiapan Bahan Uji | 24 |
| 4.2.1 Karakteristik Isolat Kurkuminoid | 25 |
| 4.2.2 Karakteristik Isolat Metilsinamat..... | 26 |
| 4.2.3 Karakteristik Isolat Mangostin | 26 |
| 4.2.4 Karakteristik Isolat Piperin | 27 |
| 4.2.5 Karakteristik Isolat Vitamin C..... | 27 |
| 4.3 Hasil Uji Toksisitas Subkronik dengan Metode OECD 407 | 27 |
| 4.3.1 Hasil Pengamatan Tanda-tanda Toksisitas Pada Hewan Uji Setelah Pemberian Suplemen JET-20 Selama 28 Hari..... | 28 |
| 4.3.2 Hasil Makropatologi dan Histopatologi Organ | 32 |

| | | |
|-----------------------------|---|-----------|
| BAB V | SIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA | 63 |
| 5.1 | Simpulan..... | 63 |
| 5.2 | Alur Penelitian Selanjutnya..... | 63 |
| DAFTAR PUSTAKA | | 64 |
| LAMPIRAN | | 68 |

DAFTAR TABEL

| Tabel | Halaman |
|---|---------|
| 2.1 Kriteria Hewan Uji | 12 |
| 4.1 Parameter Tikus Selama Aklimatisasi..... | 24 |
| 4.2 Karakteristik Organoleptis Sediaan Suplemen JET-20..... | 25 |
| 4.3 Karakteristik Isolat Kurkuminoid | 25 |
| 4.4 Karakteristik Isolat Metilsinamat..... | 26 |
| 4.5 Karakteristik Isolat Mangostin..... | 26 |
| 4.6 Karakteristik Isolat Piperin | 27 |
| 4.7 Karakteristik Isolat Vitamin C | 27 |
| 4.8 Pengamatan Tanda-tanda Toksisitas Pada Kelompok Uji | 29 |
| 4.9 Pengamatan Tanda-tanda Toksisitas Pada Kelompok Satelit | 30 |
| 4.10 Karakteristik Visual Organ secara Makroskopik pada Kelompok Uji..... | 34 |
| 4.11 Karakteristik Visual Organ secara Makroskopik pada Kelompok Satelit | 35 |
| 4.12 Hasil Skoring Organ Lambung Kelompok Uji | 38 |
| 4.13 Hasil Skoring Organ Lambung Kelompok Satelit | 39 |
| 4.14 Hasil Skoring Organ Jantung Kelompok Uji | 42 |
| 4.15 Hasil Skoring Organ Jantung Kelompok Satelit | 43 |
| 4.16 Hasil Skoring Organ Limpa Kelompok Uji | 45 |
| 4.17 Hasil Skoring Organ Limpa Kelompok Satelit | 48 |
| 4.18 Hasil Skoring Organ Hati Kelompok Uji..... | 50 |
| 4.19 Hasil Skoring Organ Hati Kelompok Satelit..... | 51 |
| 4.20 Hasil Skoring Organ Paru-paru Kelompok Uji..... | 53 |
| 4.21 Hasil Skoring Organ Paru-paru Kelompok Satelit..... | 54 |
| 4.22 Hasil Skoring Organ Ginjal Kelompok Uji..... | 58 |
| 4.23 Hasil Skoring Organ Ginjal Kelompok Satelit | 61 |

DAFTAR GAMBAR

| Gambar | Halaman |
|--|---------|
| 2.1 Struktur Kurkuminoid | 5 |
| 2.2 Struktur Alfa-mangostin..... | 6 |
| 2.3 Struktur Metil sinamat..... | 7 |
| 2.4 Struktur Piperin | 8 |
| 2.5 Struktur Vitamin C | 9 |
| 4.1 Grafik Persen Kenaikan dan Penurunan Bobot Tikus Selama Aklimatisasi...24 | |
| 4.2 Grafik Persen Kenaikan dan Penurunan Bobot Tikus Kelompok Uji..... 31 | |
| 4.3 Grafik Persen Kenaikan dan Penurunan Bobot Tikus Kelompok Satelit 31 | |
| 4.4 Hasil Pengamatan Histopatologi Organ Lambung Kelompok Uji Setelah Pemberian (Perbesaran 100x) | 37 |
| 4.5 Hasil Pengamatan Histopatologi Organ Lambung Kelompok Satelit Setelah Pemberian (Perbesaran 100x) | 39 |
| 4.6 Hasil Pengamatan Histopatologi Organ Jantung Kelompok Uji Setelah Pemberian (Perbesaran 100x) | 41 |
| 4.7 Hasil Pengamatan Histopatologi Organ Jantung Kelompok Satelit Setelah Pemberian (Perbesaran 100x)..... | 43 |
| 4.8 Hasil Pengamatan Histopatologi Organ Limpa Kelompok Uji Setelah Pemberian (perbesaran 400x)..... | 44 |
| 4.9 Hasil Pengamatan Histopatologi Organ Limpa Kelompok Satelit Setelah Pemberian (perbesaran 400x)..... | 47 |
| 4.10 Hasil Pengamatan Histopatologi Organ Hati Kelompok Uji Setelah Pemberian (perbesaran 200x dan 400x)..... | 49 |
| 4.11 Hasil Pengamatan Histopatologi Organ Hati Kelompok Satelit Setelah Pemberian (perbesaran 200x dan 400x)..... | 51 |
| 4.12 Hasil Pengamatan Histopatologi Organ Paru-Paru Kelompok Uji Setelah Pemberian (perbesaran 200x)..... | 52 |
| 4.13 Hasil Pengamatan Histopatologi Organ Paru-Paru Kelompok Satelit Setelah Pemberian (perbesaran 200x)..... | 54 |

| | |
|---|----|
| 4.14 Hasil Pengamatan Histopatologi Organ Ginjal Kelompok Uji Setelah Pemberian (perbesaran 100x)..... | 56 |
| 4.15 Hasil Pengamatan Histopatologi Organ Ginjal Kelompok Satelit Setelah Pemberian (perbesaran 100x)..... | 60 |

DAFTAR LAMPIRAN

| Lampiran | Halaman |
|--|---------|
| 1 Surat Keterangan Persetujuan Etik | 69 |
| 2 Sertifikat Kemurnian Senyawa Isolat | 70 |
| 3 Alur Kerja Penelitian..... | 74 |
| 4 Pembuatan Larutan <i>Buffered Phosphate Formalin 10%</i> | 76 |
| 5 Bahan Yang Digunakan | 77 |
| 6 Alat Yang Digunakan..... | 78 |
| 7 Tanda-Tanda Toksisitas Kelompok Uji | 79 |
| 8 Tanda-Tanda Toksisitas Kelompok Satelit | 80 |
| 9 Keterangan Tanda-Tanda Toksisitas..... | 81 |
| 10 Data Bobot Tikus Selama Aklimatisasi | 82 |
| 11 Data Persentase Kenaikan dan Penurunan Bobot Tikus Setelah Perlakuan | 84 |
| 12 Perhitungan Dosis | 85 |
| 13 Histopatologi Organ Tikus..... | 87 |

DAFTAR PUSTAKA

- Amaliyah, F. R. (2015). *Uji toksisitas subkronik ekstrak air daun katuk (Sauropus androgynus (L.) Merr.) terhadap berat jantung dan histologi jantung pada tikus putih (Rattus norvegicus) betina* (Doctoral dissertation, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim).
- Anggraini, R., Jayuska, A., & Alimuddin, A. H. (2018). *Isolasi Dan Karakterisasi Minyak Atsiri Lada Hitam (Piper Nigrum L.) Asal Sajingan Kalimantan Barat. Jurnal Kimia Khatulistiwa*, 7(4).
- Atmaja D. 2008. *Pengaruh ekstrak kunyit (Curcuma domestica) terhadap gambaran mikroskopik mukosa lambung mencit balb/c yang diberi parasetamol.* semarang. Karya tulis ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
- Berata IK, Winaya IBO, Adi AAAM, Adnyana IBW. 2019. Buku Ajar Patologi Veteriner Umum. Cetakan ke-5. Denpasar. Swasta Nulus. Hlm. 6-47.
- Bondan, Ade. 2014. *Pengaruh Tamoxifen Terhadap Jantung Tikus Dua Bulan Pasca Ovariektomi.* Skripsi. UGM.
- BPOM RI. 2014. *Pedoman Uji Toksisitas nonklinik Secara In Vivo.* Jakarta : Badan Pengawas Obat dan Makanan RI.
- Budiman H, Muslim A & Tongku NS. 2008. Perubahan Histopatologis Ovarium Mencit Akibat Keracunan Etilen Glikol. *Jurnal Kedokteran Hewan* 2 (2): 159-164.
- Direktorat Jendral Pengembangan Ekspor Nasional, 2014. *Obat Herbal Tradisional.* Warta Ekspor. Jakarta.
- Ee, GCL, Daud S, Izzaddin SA and Rahmare M. 2008. *Garcinia mangostana: a source of potential anti-cancer lead compounds against CEM-SS cell line.* J Asian Nat Prod Res 10(5): 475–479.

- Ernawati, T., & Budiana, A. (2015). *Bioaktivitas Turunan Metil Sinamat Terhadap Pertumbuhan Bakteri Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis, Pseudomonas aureogenosa dan Jamur Candida albicans*. *Jurnal Kimia Valensi*, 1(1), 60-64.
- Fawcett, D.W., Bloom W. 2002. *Buku Ajar Histologi. Edisi VII. Penerjemah: Jaren Tambayong*. Jakarta: EGC. Halaman: 145-151.
- Galen, E. Van, Kroes, B., & García-Llorente, G. (2018). *Assessment report on Curcuma longa L., rhizoma - EMA/HMPC/749518/2016. European Medicines Agency - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)*, (September), 1–34.
- Guyton, A.C. (19995), *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Diterjemahkan oleh Tenyadi K. A. Bagian III. Jakarta: Buku Kedokteran EGC. Halaman 180-192.
- Guyton, A.C. (2007), *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Diterjemahkan oleh Tenyadi K. A. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Harrison, Longo L, dkk. 2013. *Gastroentologi dan Hepatologi*. Jakarta : EGC.
- Hebel R., Stromberg, M.W. (1989). *Anatomy Of The Laboratory Rat*. Baltimore: *The Wiliam & Wilin Company*. Hal. 145.
- Jindarat, Sarawut. 2014. *Xanthones from Mangosteen (Garcinia mangostana): Multi-targeting Pharmcological Properties*. J Med Assoc Thai. 97 (2):196-201).
- Jung, H.A., Su, B.N., Keller, W.J., Mehta, R.G., Konghorn, A.D. 2006. *Antioxidant xantones from the pericarp of Garcinia mangostana L. (mangosteen)*. J Agric Food Chem., 54(6):2077-2082.
- Kar, A., 2014, *Farmakognosi dan Farmakobioteknologi*, Terjemahan: July Manurung dkk., Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta. 2 (2): 503- 504.
- Kar, Ashutosh. 2013. *Farmakognosi & Farmakobioteknologi*. Jakarta : EGC.

- Kolhe, S.R., Borole, P., and Patel, U., 2011, *Extraction and Evaluation of Piperine from Piper nigrum*, *Internasional Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*, 144-149.
- Kurniawan, K., & Saifudin, A. (2020). *Isolasi, Identifikasi, Validasi Penetapan Kadar Alfa Mangostin Dan Gamma Mangostin Kulit Buah Manggis (Garcinia Mangostana L.)* (Doctoral dissertation, Universitas Muhammadiyah Surakarta).
- Kusbiantoro, D. (2018). *Pemanfaatan kandungan metabolit sekunder pada tanaman kunyit dalam mendukung peningkatan pendapatan masyarakat*. *Kultivasi*, 17(1), 544-549.
- Kusmana, C. dan Hikmat, A. (2015). *Keanekaragaman Hayati Flora di Indonesia*. *Jurnal Pengelolaan Sumberdaya Alam dan Lingkungan*.5(2): 187-188.
- Li, Y., & Schellhorn, H. E. (2007). *New Developments and Novel Therapeutic Perspectives for Vitamin C*. *The Journal of Nutrition*, 137(10), 2171–2184. <https://doi.org/10.1093/jn/137.10.2171>
- Lu FC. *Toksikologi dasar: asas, organ sasaran, dan penilaian resiko*. Terjemahan oleh Nugroho. Jakarta: UI Press; 1995.
- Lu, F.C. (1995). *Toksikologi Dasar: Asas, Organ, Sasaran, dan Penilaian Risiko*. Edisi II. Jakarta: Universitas Indonesia Press. Hal. 206-223.
- Malole, A. 1989. *Penggunaan Hewan-Hewan Percobaan di Laboratorium*, Institute Pertanian: Bogor.
- Miryanti, A., Sapei, L., Budiono, K., Indra, S. 2011. *Ekstraksi Antioksidan Dari Kulit Buah Manggis (Garcinia mangostana L.)* Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat Universitas Katolik Parahyangan Bandung.
- Natalia, Eka Dessy. 2013. *Uji Toksisitas Tepung Glukomanan (Amorphopalus blume) dengan Penentuan LETHAL DOSEN (LD50) dan Pengaruhnya terhadap Fungsi Hati dan Ginjal Tikus Wistar*. Skripsi. Malang : Jurusan Teknologi Hasil Pertanian Fakultas Teknologi Pertanian. Universitas Brawijaya.

- Nobiola, R. K., Triwahyuni, T., Triswanti, N., & Warganegara, E. (2020). *Uji Sensitivitas Kunyit Kuning dan Kunyit Putih Terhadap Bakteri Pencemar Susu*. Jurnal Ilmu Kesehatan, 1(4), 263–269.
- Norazah M . Mailina J. 2005. *Methyl Cinnamat: The major Component of Essential Oil of Alpinia Malaccensis Var Nobilis*, Journal of Tropical florest Science, vol 17 (4) . p: 631-633
- Nurachmah, E. (2011). *Dasar-Dasar Anatomi dan Fisiologi*. Jakarta: Penerbit Salemba Medika. Hal. 225-241.
- Nurhalimah, N. (2014). *Modifikasi Struktur Metil Sinamat Melalui Reaksi Amidasi Serta Uji Toksisitas BS LT (Brine Shrimp Lethality Test Terhadap Senyawa Hasil Modifikasi)*.
- Obat, B. P. (2020). *Pedoman Penggunaan Herbal dan Suplemen Kesehatan dalam Menghadapi COVID-19 di Indonesia*. Jakarta: BPOM RI
- OECD. (2007). *Organization for Economic Cooperation and Development Guidelines for the Testing of Chemicals*. TG 407.
- Pricilia, D. D., & Saptarini, N. M. (2016). *Teknik Isolasi dan Identifikasi Kurkuminoid dalam Curcuma longa*. Farmaka, 14(2), 281-287.
- Priyanto. (2009). *Toksikologi Mekanisme, Terapi Antidotum, dan Penilaian Resiko*. Jakarta: Lembaga Studi dan Konsultasi Farmakologi Indonesia (LESKONFI). Hal. 1-28, 87-132.
- Puspitasari, D. (2015). *Uji toksisitas subkronik ekstrak air daun katuk (Sauvopus androgynus) terhadap histologi dan berat ginjal tikus putih betina (Rattus norvegicus)* (Doctoral dissertation, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim).
- Rofiqoh, A. D. (2015). *Uji Toksisitas subkronik ekstrak air daun katuk (Sauvopus androgynous) terhadap kadar bilirubin serum dan histologi hepar tikus (Rattus norvegicus) betina* (Doctoral dissertation, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim).
- Sherwood, L. (2011). *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. Hal. 558.

Simanjuntak, N. J. P. (2021). *Uji Toksisitas Akut dan Subkronik serta Efek Teratogenik Ekstrak Etanol Daun Pirdot (Saurauia vulcani Korth.) terhadap Tikus.*

Syamsudin., Farida., Widowati, D., Faizatun. 2008. *Profil Distribusi dan Eliminasi Senyawa α-Mangostin setelah Pemberian Oral pada Tikus.* Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi. 13(2):53-58.

Vasavirama, K.and Upender, M., 2014, Piperine: A Valuable Alkaloid from *Piper Species*, International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 6 (4): 34-38.

Yustinianus, R. R., Wunas, J., Rifai, Y., & Ramli, N. (2019). *Curcumin Content in Extract of some Rhizomes from Zingiberaceae Family.* Journal of Pharmaceutical and Medicinal Sciences, 4(1), 15–19.