# The Effect of Mangosteen (Garcinia mangostana L.) Pericarp that Extracted by Ethanol 40% to Ast and Alt Activities in Male White Rats (Rattus Norvegicus) Variants Sprague dawley Due Induced by Isoniazid

Susanto M, Zulfian, Kurniawan B, Tjiptaningrum A.

# **Medical Faculty Lampung University**

#### Abstract

The treatment for *tuberculosis* has adverse effect *hepatotoxicity*. Pericarp of mangosteen contains *xanthones* and *flavonoids* that could become *hepatoprotector*. The aim of this research was to know the effect of ethanol extract of mangosteen pericarp to AST and ALT activity in male white rats due induced by *isoniazid*. A total of 25 rats were divided into five groups. Negative control group with standard diet, positive control group were induced by *isoniazid*, and handling groups were induced by *isoniazid* + mangosteen pericarp extract at dosages of 20; 40; and 80 mg/100gBB/day. After 15 days, blood was collected by cardiac puncture. Then, activity of AST and ALT enzymes were analyzed by *chemistry autoanalyzer*. *Post Hoc LSD Test* showed that extract mangosteen pericarp have effect to AST and ALT activity significantly starting at 20 mg/100gBB (p<0,05) and the best result at 80 mg/100gBB that nearly to value of negative/ normal control.

**Key word**: mangosteen pericarp, AST, ALT, isoniazid.

# Efek Kulit Manggis (Garcinia mangostana L.) yang Diekstraksi Etanol 40% Terhadap Aktivitas Ast dan Alt Pada Tikus Putih (Rattus norvegicus) Jantan Galur Sprague dawley yang Diinduksi Isoniazid

#### **Abstrak**

Pengobatan untuk *tuberkulosis* memiliki efek samping *hepatotoksisitas*. Kulit buah manggis memiliki kandungan senyawa *xanton* dan *flavonoid* yang bersifat *hepatoprotektor*. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kulit manggis terhadap aktivitas AST dan ALT pada tikus putih yang diinduksi *isoniazid*. Dua puluh lima ekor tikus terbagi menjadi lima kelompok meliputi kontrol negatif dengan diet pakan standar, kontrol positif dengan induksi *isoniazid*, dan kelompok perlakuan dengan *isoniazid* + ekstrak kulit manggis dosis 20; 40; dan 80 mg/100gBB/hari. Setelah 15 hari, dilakukan pungsi darah dari jantung. Kemudian, analisis aktivitas enzim AST dan ALT dilakukan dengan *chemistry autoanalyzer*. Berdasarkan hasil uji *Post Hoc LSD* menunjukkan ektrak kulit mempunyai efek terhadap aktivitas AST dan ALT secara bermakna mulai dari dosis 20 mg/100gBB (p<0,05) dan didapatkan hasil terbaik pada dosis 80 mg/100gBB dimana rerata mendekati nilai kelompok kontrol negatif.

Kata kunci: kulit manggis, AST, ALT, isoniazid.

#### Pendahuluan

*Tuberkulosis* adalah infeksi bakteri melalui udara yang disebabkan oleh mikroorganisme *Mycobacterium tuberculosis* yang terutama menyerang paru, meskipun organ dan jaringan-jaringan lain mungkin dapat terlibat (ALA, 2010).

Prevalensi *tuberkulosis* di Indonesia sangat tinggi. Dalam *Global Tuberculosis Report WHO 2013*, Indonesia menduduki peringkat kesembilan dengan insidensi 185 kasus per 100.000 penduduk dan peringkat ketiga dalam regional asia-tenggara dengan angka kasus kejadian mencapai 82.799 kasus baru pada tahun 2012 yang dilaporkan dari rumah sakit pemerintah dan rumah sakit swasta di Indonesia, meningkat dari sebelumnya yang hanya berjumlah 71.454 kasus (WHO, 2013).

Regimen pengobatan *tuberkulosis* memiliki efek samping *hepatotoksik*, antara lain: *pirazinamid*, *isoniazid* dan *rifampisin* (Seef & Fontana, 2011). *Isoniazid* masih tetap merupakan obat *kemoterapi* terpenting terhadap berbagai tipe tuberkulosa dan selalu sebagai multipel terapi dengan *rifampisin* dan *pirazinamid*. Untuk profilaksis digunakan sebagai obat tunggal bagi orang yang berhubungan dengan pasien TBC terbuka (*Isoniazid Preventive Therapy*) (Tjay & Raardja, 2007). *Isoniazid* merupakan salah satu contoh hepatotoksin yang mengakibatkan *hepatotoksik* intrinsik ringan dan juga *idiosinkrasi* yang parah pada DILI (Russmann, 2009).

Pada penelitian di Rumah Sakit Umum Daerah Tangerang pada periode 2006–Februari 2009, didapatkan dari 55 pasien menunjukkan kejadian hepatotoksik sebesar 38,2% (Ningrum dkk, 2010). Penanda dini dari hepatotoksik adalah peningkatan enzim-enzim transaminase dalam serum yang terdiri dari aspartate amino transaminase/glutamate oxaloacetate transaminase (AST/GOT) yang disekresikan secara paralel dengan alanine amino transferase/glutamate pyruvate transaminase (ALT/GPT) yang merupakan penanda yang lebih spesifik untuk mendeteksi adanya kerusakan hepar (Seef & Fontana, 2011).

WHO mendukung upaya-upaya dalam peningkatan keamanan dan khasiat dari obat tradisional (WHO, 2008). Salah satu jenis tumbuhan yang sering dimanfaatkan sebagai obat herbal adalah manggis. Pada kulit manggis memiliki manfaat sebagai *antioksidan* dan *antiinflamasi*.

Salah satu manfaat dari kulit buah manggis adalah antioksidan dan antiinflamasi. Jung et al. (2006) dalam penelitiannya mengenai senyawa kulit antioksidan manggis pada tikus diinduksi 7,12yang dimethylbenz[ ]anthracene (DMBA) didapatkan bahwa dari berbagai senyawa xanton yang terisolasi, mayoritas secara aktif menginhibisi adalah -mangostin dan -mangostin. Dan dalam Chomnawang et al. (2007), menunjukkan bahwa senyawa xanton juga mempuyai potensi sebagai antiinflamasi dalam menurunkan produksi TNF- . Selain xanton, antosianin pada kulit manggis juga merupakan senyawa yang potensial memiliki aktivitas antioksidan (Supiyanti dkk, 2010). Efek antioksidan dan antiinflamasi inilah yang kemudian berpotensi menjadi hepatoprotektor (Salama et al., 2013).

Berdasarkan hal diatas, peneliti tertarik untuk mengetahui pengaruh pemberian kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) yang diekstraksi etanol 40% dimana diindikasi memiliki efek *antioksidan* dan *antiinflamasi* terhadap *hepatotoksisitas* sebagai *hepatoprotektor* yang dinilai melalui aktivitas AST dan ALT tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* yang diinduksi obat *isoniazid*.

#### Metode

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik yang menggunakan metode rancangan acak terkontrol dengan pola *Post Test-Only Control Group Design*. Sampel dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan galur *Sprague dawley* yang diperoleh dari Institut Pertanian Bogor (IPB) dengan berat badan 100–150 gram berumur 10–16 minggu. Jumlah sampel yang digunakan adalah 25 ekor ditambah 5 ekor sebagai antisipasi hilangnya unit eksperimen yang diacak kedalam 5 kelompok dengan 5 kali pengulangan. Waktu penelitian adalah 22 hari yang terdiri dari 7 hari masa adaptasi, 14 hari masa perlakuan dan 1 hari masa pengumpulan sampel darah. Satu minggu pertama masing-masing kelompok diberikan diet standar, 14 hari berikutnya, kelompok K(-) (kontrol negatif/ normal) diberikan diet standar; kelompok K(+) (kontrol positif) diberikan induksi *isoniazid* 30 mg/100gBB/hari melalui *nasogastric tube*; kelompok P1, P2, P3 (perlakuan) diberikan induksi *isoniazid* 30 mg/100gBB/hari

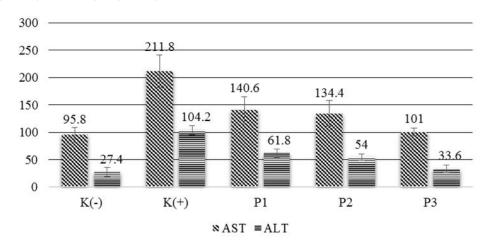
kemudian 2 jam berikutnya diberikan ekstrak etanol 40% kulit manggis dengan dosis masing-masing 20, 40 dan 80 mg/100gBB/hari melalui sonde lambung.

Pada akhir perlakuan, tikus dibebaskan dari segala perlakuan. Setelah itu, tikus dianestesi dengan Ketamine-xylazine 75–100 mg/Kg + 5–10 mg/Kg secara Intraperitoneal kemudian tikus di *euthanasia* berdasarkan *Institusional Animal Care and Use Committee* (IACUC) menggunakan metode *cervical dislocation* dengan cara ibu jari dan jari telunjuk ditempatkan dikedua sisi leher di dasar tengkorak atau batang ditekan ke dasar tengkorak. Dengan tangan lainnya, pada pangkal ekor atau kaki belakang dengan cepat ditarik sehingga menyebabkan pemisahan antara tulang leher dan tengkorak (AVMA, 2013). Setelah tikus dipastikan mati, darah di ambil melalui jantung dengan menggunakan alat suntik sebanyak ±2 cc, kemudian langsung dimasukkan ke dalam *vacutainer SST (Yellow Top)* yang sudah berisi c*lot activator* dan *inner separator*.

Pemeriksaan AST dan ALT dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdoel Moeloek Lampung dengan menggunakan alat Chemistry Autoanalyzer Diagnostic COBAS Integra 400 Plus. Darah di-centrifuge selama 10-20 menit pada kecepatan 4000 rpm. Serum yang terbentuk dipisahkan dari endapan sel-sel darah dengan menggunakan pipet sebanyak 200 µL. Serum di analisis secara spektrofotometri pada absorbansi 340 nm dengan metode kinetik IFCC dan pembacaan hasil secara otomatis oleh alat. Data hasil pengamatan diolah menggunakan perangkat lunak pengolah data statistik. Langkah pertama adalah melakukan uji normalitas (uji Shapiro-Wilk) kemudian dilanjutkan dengan uji homogenitas (uji Levene). Apabila sebaran data normal (p>0.05) dan homogen (p>0.05), dilakukan uji *One Way ANOVA*. Tetapi bila sebaran data tidak normal atau tidak homogen, dilakukan uji alternatif yaitu uji Kruskal-Wallis. Uji ini bertujuan untuk mengetahui paling tidak terdapat perbedaan antara dua kelompok perlakuan. Apabila pada uji tersebut didapatkan hasil bermakna (p<0,05) maka dilakukan uji post-hoc. Uji post hoc untuk One Way ANOVA adalah Post Hoc LSD sedangkan untuk uji Kruskal-Wallis adalah Mann-Whitney (Dahlan, 2012).

## Hasil

Aktivitas AST rerata kelompok K(-) adalah 95,80±13,517 IU/l, pada kelompok K(+) sebesar 211,80±29,786 IU/l, dan pada kelompok P1, P2, P3 sebesar 140,60±24,704 IU/l, 134,40±23,512 IU/l, 101,00±6,245 IU/l. Dan untuk ALT rerata kelompok K(-) adalah 27,40±8,204 IU/l, pada kelompok K(+) sebesar 104,20±8,408 IU/l, dan pada kelompok P1, P2, P3 sebesar 61,80±7,855 IU/l, 54,00±6,245 IU/l, 33,60±6,580 IU/l.



Gambar 1. Grafik peningkatan aktivitas enzim AST dan ALT tiap kelompok

Data hasil penelitian dianalisis dengan uji *Saphiro Wilk* untuk menginterprestasikan apakah suatu data memiliki distribusi normal atau tidak yang kemudian dilanjutkan dengan uji homogenitas *Levene* dan *one-way ANOVA* (apabila uji *Saphiro Wilk* menghasilkan p>0,05). Jika pada uji diperoleh nilai p>0,05 untuk uji *Levene* dan p<0,05 pada uji *one-way ANOVA* maka, data dapat dilakukan *Post hoc* menggunakan uji *Least Signifikan Difference* (LSD) untuk menunjukkan pada kelompok mana yang terdapat perbedaan bermakna dengan nilai kemaknaan p<0,05.

Hasil uji *One Way ANOVA* dijelaskan pada tabel 1 sedangkan hasil analisis *Post Hoc LSD* dijelaskan pada tabel 2.

**Tabel 1.** Hasil uji *One Way ANOVA* aktivitas AST dan ALT hewan coba.

No.	Variabel	P	Keterangan
1	AST	0,001	Terdapat perbedaan
			bermakna antar tiap
			kelompok
2	ALT	0,001	Terdapat perbedaan
			bermakna antar tiap
			kelompok

Uji *post hoc* dengan analisa *LSD* digunakan untuk membandingkan rerata kadar enzim AST dan ALT antar kelompok perlakuan. Pada tabel 2, dapat dilihat bahwa pada tabel AST, perbandingan antara kelompok [K(-) dan K(+)], [K(-) dan P1], [K(-) dan P2], [K(+) dan P3] [P1 dan P3] dan [P2 dan P3] terdapat perbedaan yang bermakna. Sedangkan perbedaan yang tidak bermakna terdapat pada kelompok [K(-) dan P3] dan [P1 dan P2].

**Tabel 2.** Hasil analisis *Post Hoc LSD* aktivitas AST dan ALT hewan coba.

Variabel	Perbandin kelon	0	Nilai p	Keterangan
AST		K(+)	0,001	Perbedaan bermakna
		P1	0,003	Perbedaan bermakna
	<b>K</b> (-)	P2	0,010	Perbedaan bermakna
		P3	0,704	Perbedaan tidak bermakna
		<b>P</b> 1	0,001	Perbedaan bermakna
	<b>K</b> (+)	<b>P2</b>	0,001	Perbedaan bermakna
	. ,	Р3	0,001	Perbedaan bermakna
	P1	P2	0,651	Perbedaan tidak bermakn
	• •	Р3	0,008	Perbedaan bermakna
	<b>P2</b>	P3	0,022	Perbedaan bermakna
ALT		<b>K</b> (+)	0,001	Perbedaan bermakna
		P1	0,001	Perbedaan bermakna
	<b>K</b> (-)	P2	0,001	Perbedaan bermakna
		Р3	0,207	Perbedaan tidak bermakn
		P1	0,001	Perbedaan bermakna
	<b>K</b> (+)	<b>P2</b>	0,001	Perbedaan bermakna
		Р3	0,001	Perbedaan bermakna
	P1	P2	0,116	Perbedaan tidak bermakn
		P3	0,001	Perbedaan bermakna
	<b>P2</b>	P3	0,001	Perbedaan bermakna

Pada data ALT perbandingan antara kelompok [K(-) dan K(+)], [K(-) dan P1], [K (-) dan P2], [K(+) dan P1], [K(+) dan P2], [K(+) dan P3], [P1 dan P3] dan [P2 dan P3] terdapat perbedaan yang bermakna. Sedangkan perbedaan yang tidak bermakna terdapat pada kelompok [K(-) dan P3] dan [P1 dan P2].

#### Pembahasan

Berdasarkan hasil analisis *Post Hoc LSD*, diperoleh data bahwa perbedaan yang bermakna terjadi pada semua pengukuran kecuali pada perbandingan antara kelompok K(-) dengan P3 dan P1 dengan P2 baik pada aktivitas AST maupun ALT. Hal ini membuktikan ekstrak etanol 40% kulit manggis berpengaruh terhadap aktivitas AST dan ALT, dan menunjukkan bahwa dosis pada kelompok P3 merupakan dosis terbaik dimana didapatkan nilai p>0,05 yang berarti mendekati nilai K(-) kemudian antara dosis pada kelompok P1 dan P2 tidak ada perbedaan bermakna p>0,05 yang berarti peningkatan dosis dari 20 mg/100gBB ke 40 mg/100gBB tidak menimbulkan perubahan.

Ekstrak kulit manggis mengandung berbagai senyawa aktif yang mempunyai potensi besar sebagai alternatif dari berbagai pengobatan. Diantara berbagai senyawa aktif terkandung adalah *xanton* yaitu, *-mangostin* dan *-mangostin* serta *flavonoid* yaitu, *antosianin* yang memiliki potensi *antioksidan* dan *antiinflamasi* yang dicurigai mempunyai peran dalam meminimalisir terjadinya kerusakan sel *hepatosit* hepar.

Konsep *hepatotoksisitas* yang dikemukakan dalam Russmann *et al.* (2009) menunjukkan bahwa suatu metabolit reaktif obat dapat menyebabkan peninggian dari stres sel, penghambatan dari kerja mitokondria sel ataupun memicu suatu reaksi imunologi spesifik yang nanti melalui berbagai mekanismenya menyebabkan suatu kematian sel melalui *apoptosis* atau *nekrosis*.

Reaktif Oxygen Species (ROS) akan meningkat melalui dua mekanisme, yaitu deplesi GSH melalui promoting eksportasinya dan menghambat aktivitas enzim Gluthatione Peroxidase (GPx), yang bersamaan secara efektif menghentikan sistem antioksidan GSH. Stres oksidatif dapat dipandang sebagai gangguan keseimbangan antara produksi oksidan dan antioxidan defence atau destruksi ROS; seperti anion superoksida (°O2-), radikal hidroksil (°OH),

hidrogen peroksida (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), radikal nitrit oksida (°NO) dan periksonitrit (ONOO). GPx mempunyai peranan untuk mereduksi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> menjadi air sehingga menurunkan efek oksidatifnya seperti hal nya *Superosida Dismutase* (SOD) yang akan memutasi dari *anion superoksida* (°O<sub>2</sub>) menjadi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> yang kemudian mengalami reduksi oleh GPx begitu pula pada jenis ROS lainnya melalui bantuan *antioksidan* endogen tubuh lain (Sari dkk, 2012).

Dalam Sampath & Vijayaraghavan (2007) mengenai efek protektif - mangostin terhadap jantung tikus yang diinduksi iso-proterenol yang dapat menurunkan aktivitas GSH, GST, GPx, SOD, dan CAT menunjukkan adanya perlindungan yang bermakna terhadap jantung. Jauh lebih spesifik dalam penelitian yang dilakukan Valadez et al. (2012) dikatakan bahwa -mangostin menurunkan level dari GSH untuk meningkatkan aktivitas GPx sebagai bentuk strategi antioksidan yang potensial dimana sebagai GPx mempunyai peran untuk mereduksi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> menjadi air.

Jung *et al.* (2006) dalam penelitiannya, menunjukkan bahwa senyawa *xanton* mempunyai efek untuk mengurai *periksonitrit* (ONOO<sup>-</sup>) yang mana merupakan hasil dari reaksi antara radikal *nitrit oksida* (°NO) dan *anion superoksida* (°O<sub>2</sub><sup>-</sup>) dan telah dilaporkan sebagai inisiator suatu karsinogenesis. Selain dari efek penguraian periksonitrit, diketahui bahwa senyawa *xanton* dari kulit manggis dapat menginhibisi DMBA dimana isolat aktif yang diperoleh bahwa senyawa yang dominan dalam menginhibisi adalah *-mangostin* dan *-mangostin*.

Supiyanti (2010) mengatakan bahwa salah satu senyawa *flavonoid* dalam kulit buah manggis adalah *antosianin*. *Antosianin* merupakan pigmen yang menyebabkan warna merah sampai warna biru pada kulit buah-buahan maupun sayuran. Uji aktivitas *antioksidan* ekstrak kulit buah manggis secara kualitatif dilakukan secara *Kromatologi Lapis Tipis* (KLT) dengan mengamati bercak yang tampak setelah disemprot DPPH 0,1 mM. Hasil menunjukkan positif sebagai *antioksidan* apabila senyawa yang disemprot berwarna kuning dengan latar berwarna ungu. Ekstrak kulit buah manggis menunjukkan hasil yang positif sebagai *antioksidan*.

Seperti konsep *hepatotoksisitas* yang telah dijabarkan bahwa adanya peranan reaksi inflamasi dimana dilepaskannya sejumlah faktor *pro-inflamatori* yaitu *sitokin* antara lain *TNF*- dan *fasL*. Sesuai dengan hipotesis pada penyakit autoimun, *haptenisasi* sendiri tidak cukup untuk memicu terjadinya *allergic hepatotoxicity*, oleh karena itu dibutuhkan stimulasi tambahan yang disebut *danger-signal*. Jika metabolit reaktif menyebabkan stres sel ringan atau munculnya inflamasi, bersamaan dengan lepasnya *sitokin* akan dibentuk sebuah *danger signal* yang dapat memicu dipresentasikannya antigen oleh *MHCII-dependent*, yang akan membuat *hepatosit* lebih mudah dirusak dan dapat memicu terjadinya *autoimmune hepatotoxicity* (Russmann, 2009).

Menurut penelitian yang dilakukan Chomnawang et al. (2007) mengenai efek kulit manggis terhadap inflamasi yang disebabkan oleh *Propionibacterium acnes*, menunjukkan bahwa kulit manggis efektif dalam penguraian radikal bebas dan menekan produksi *pro-inflamatori sitokin* yaitu, TNF- . Hal senada diungkapkan oleh Adiputro dkk (2013) dalam penelitiannya mengenai *katekin* dalam efek ektrak etanol kulit manggis pada tikus dengan *atherosklerosis*, menunjukkan bahwa terjadi penurunan *TNF*- signifikan melalui pengukuran dengan ELISA.

Berdasarkan keseluruhan penjelasan diatas, menunjukkan bahwa mekanisme dari senyawa *xanton* dan *flavonoid* dalam ekstrak etanol kulit manggis tidak hanya melalui penetralan dari radikal bebas, namun juga dengan mencegah terjadinya *Mitochondria Permeability Transition* (MPT) dengan cepat (melalui penguraian ROS dan peningkatan aktivitas *antioksidan* endogen tubuh) serta menekan produksi *pro-inflamatori sitokin* yang dalam hal ini mempunyai peranan dalam mekanisme terjadinya kerusakan sel *hepatosit* hepar (*hepatotoksik*). Seperti halnya dengan penelitian yang dilakukan Salama *et al.* (2013) mengenai efek *hepatoprotektif* dari ekstrak etanol *Curcuma longa* pada tikus dengan sirosis hepar oleh *thiocetamide* menunjukkan bahwa efek dari *antioksidan* dan antiinflmatory dari Silymarin memberikan efek yang protektif terhadap hepar. Dan penelitian ini dosis 80 mg/100gBB kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) yang diekstraksi etanol 40% memiliki efek yang paling poten diantara kelompok lain sebagai *hepatoprotektor*.

## **Daftar Pustaka**

- Adiputro DL, Khotimah H, Widodo MA, Romdoni R, Sargowo D. 2013. Cathecins in ethanolic extracts of *Garcinia mangostana* fruit pericarp and anti-inflammatory effect in atherosclerotic rats. J. Exp. Integr. Med. 3(2):137–40.
- American Lung Association. 2010. State of lung disease in diverse communities 2010: tuberculosis. 101–104.
  - www.lung.org/assets/documents/publications/solddc-chapters/tb.pdf 39k 2010-03-26. (2 September 2013).
- American Veterinary Medical Association. 2013. Guidelines for euthanasia of animals. pp. 30–48. https://www.avma.org/KB/Policies/Documents/euthanasia.pdf. (15 Desember 2013).
- Chomnawang MT, Surassmo S, Nukoolkarn VS, Gritsanapan W. 2007. Effect of *Garcinia mangostana* on inflammation caused by *Propionibacterium acnes*. Fitoterapia 78:401–8.
- Dahlan MS. 2012. Statistik untuk kedokteran dan kesehatan: Deskriptif, bivariat, dan multivariat, dilengkapi aplikasi dengan menggunakan SPSS. Edisi 5. Jakarta: Salemba Medika. hlm. 87–8.
- Jung HA, Su BN, Keller WJ, Mehta RG, Kinghorn AD. 2006. Antioxidant xanthones from the pericarp of *Garcinia mangostana* (Mangosteen). J. Agric. Food Chem. 6:207782.
- Ningrum VDA, Megasari A, Hanifah S. 2010. Hepatotoksisitas pada pengobatan tuberkulosis di RSUD Tangerang-Indonesia. J. Ilmiah Farm. UII. 7(1):39–52.
- Russmann S, Kullak-Ublick GA, dan Grattagliano I. 2009. Current concepts of mechanisms in drug-induced hepatotoxicity. Current Medicinal Chemistry. 16:3041–53.
- Salama SM, Abdulla MA, AlRashdi AS, Ismail S, Alkiyumi SS, Golbabapour S. 2013. Hepatoprotective effect of ethanolic extract of *Curcuma longa* on thiocetamide induced liver cirrhosis in rats. BMC Complementary and Alternative Medicine. 13(56):1–17.
- Sampath PD & Vijayaraghavan K. 2007. Cardioprotective effect of alphamangostin, a xanthone derivative from mangosteen on tissue defense system against isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. J. Biochem. Mol. Toxicol. 21:336–9.
- Sari DSP, Laksmi DA, Nurina N, Kubro Z. 2012. Uji peningkatan level Reactive Oxygen Species (ROS) intraseluler dengan Monosodium Glutamat (MSG) terhadap regresi pertumbuhan sel hela *in vitro*. BIMFI. 1(1):10–20.
- Seef LB & Fontana RJ. 2011. Drug-induced liver injury. In: Sherlock's diseases of the liver and biliary system. Editors: James SD, Anna SF, Lok AKBE, Jenny H. United Kingdom: Blackwell Publishing Ltd. 11:478–506.
- Supiyanti W, Wulansari ED, Kusmita L. 2010. Uji aktivitas antioksidan dan penentuan kandungan antosianin total kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.). Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi Semarang. Majalah Obat Tradisional. 15(2):64–70.
- Tjay TH dan Rahardja K. 2007. Obat-obat penting: khasiat, penggunaan dan efek-efek sampingnya. Edisi 6. Jakarta: PT. Elex Media Komputindo. hlm. 156–9.
- Valadez MB, Maldonado PD, Arzate GS, Cuesta MLA, De La Cruz PV, Chaverri PJ, Cardenaz CME, Santamaria A. 2012. Alpha-mangostin induces changes in glutathione levels associated with gluthatione peroxidase activity in rat brain synaptosomes. Nutr Neurosci. 15(5):139.
- WHO. 2013. Global tuberculosis report 2013. pp. 34, 257. www.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656\_eng.pdf. (3 November 2013).
- WHO. 2008. Traditional medicine. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs134/en/. (2 September 2013).