



**UJI TOKSISITAS SUB AKUT EKSTRAK ETANOL 70% BIJI NANGKA
(*Artocarpus heterophyllus* Lam.) PADA MENCIT (*Mus musculus*) DENGAN
PARAMETER KADAR KREATININ DAN HISTOLOGI GINJAL**

Skripsi

**Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Farmasi**

**Disusun Oleh :
Syifa Fauziah
1404015356**

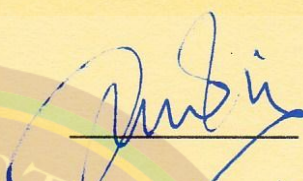
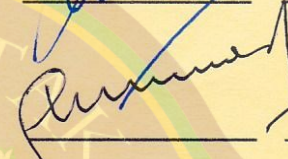
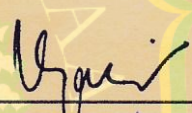
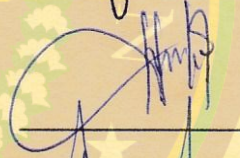

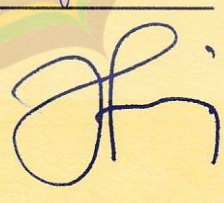


**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2018**

Skripsi dengan judul

**UJI TOKSISITAS SUB AKUT EKSTRAK ETANOL 70% BIJI NANGKA
(*Artocarpus heterophyllus* Lam.) PADA MENCIT (*Mus musculus*) DENGAN
PARAMETER KADAR KREATININ DAN HISTOLOGI GINJAL**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh :
Syifa Fauziah, NIM 1404015356

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> Wakil Dekan I Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt.		<u>26/11</u>
<u>Penguji I</u> Dr. Priyanto, M.Biomed., Apt.		<u>28/11-18</u>
<u>Penguji II</u> Dra. Hayati, M.Farm.		<u>12/11 - 2018</u>
<u>Pembimbing I</u> Kriana Efendi, M.Farm., Apt.		<u>29/11-18</u>
<u>Pembimbing II</u> Dwitiyanti, M.Farm., Apt		<u>29/11-18</u>
Mengetahui:		
Ketua Program Studi Kori Yati, M.Farm., Apt.		<u>29/11-2018</u>

Dinyatakan lulus pada tanggal: **29 Oktober 2018**

ABSTRAK

UJI TOKSISITAS SUB AKUT EKSTRAK ETANOL 70% BIJI NANGKA (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) PADA MENCIT (*Mus musculus*) DENGAN PARAMETER KADAR KREATININ DAN HISTOLOGI GINJAL

Syifa Fauziah
1404015356

Tanaman yang dimanfaatkan sebagai bahan obat tradisional adalah biji nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) Pada penelitian sebelumnya, ekstrak biji nangka mempunyai efek sebagai anti hiperglikemia. Penggunaan obat-obat herbal sebagai anti hiperglikemia biasanya digunakan dalam jangka waktu yang panjang. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui efek toksik yang di timbulkan setelah pemberian berulang ekstrak biji nangka. Uji toksisitas subakut menggunakan dosis tertinggi yang tidak menyebabkan kematian yaitu 250mg/kgBB, 500mg/kgBB, 1000mg/kgBB diberikan secara peroral selama 30 hari. Pengamatan yang telah dilakukan meliputi pengamatan gejala toksik, pengamatan histologi dan pemeriksaan kadar kreatinin tidak menunjukkan adanya gejala toksik dan kerusakan pada organ dilihat dari diameter glomelurus dan jarak ruang antara glomelurus dengan kapsul bowman . Hasil tersebut menunjukkan bahwa penggunaan ekstrak etanol 70% biji nangka dalam satu bulan tidak menimbulkan efek toksik.

Kata kunci : Toksisitas subakut, Biji nangka, Kadar kreatinin, histologi.

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat-Nya sehingga penulis, dapat menjalani masa studi perkuliahan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi ini, dengan judul :

“ UJI TOKSISITAS SUB AKUT EKSTRAK ETANOL 70% BIJI NANGKA (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) PADA MENCIT (*Mus musculus*) DENGAN PARAMETER KADAR KREATININ DAN HISTOLOGI GINJAL”

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana farmasi pada Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.

Penulisan skripsi ini tidak terlepas dari semua pihak yang telah memberikan bimbingan, bantuan, nasehat dan semangat. Oleh karena itu pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Bapak Dr. Hadi Sunaryo, M.Si., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka, Jakarta.
2. Bapak Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt selaku Wakil Dekan I Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka, Jakarta.
3. Ibu Dra. Sri Nevi Gantini, M.Si., selaku Wakil Dekan II Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka, Jakarta.
4. Ibu Ari Widayati, M. Farm., Apt., selaku Wakil Dekan III Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka, Jakarta.
5. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag., selaku Wakil Dekan IV Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka, Jakarta.
6. Ibu Kori Yati, M.Farm., Apt., selaku ketua program studi Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka, Jakarta.
7. Bapak Kriana Effendi, M. Farm., Apt., selaku dosen pembimbing I yang telah banyak membantu, memberikan ilmu, dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.
8. Ibu Dwitiyanti, M. Farm., Apt., selaku dosen pembimbing II yang telah banyak membantu, memberikan ilmu, dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.
9. Orang tua dan keluarga yang selalu memberikan do'a, kasih sayang dan semangat yang tak pernah putus, semua ini untuk kalian.
10. Sahabat seperjuangan team biji nangka, sosil, bodrex, yang selama ini selalu setia bersama – sama bertukar ide dan pikiran, suka dan duka, semangat, dukungan, senyuman dan tidak menyerah.
11. Seluruh keluarga FFS UHAMKA, pimpinan, staf pengajar, staf kesekretariat yang telah membantu segala administrasi yang berkaitan dengan skripsi ini serta karyawan yang telah membantu dalam penelitian.
12. Ahmad ridwansyah yang selalu memberikan do'a, menemani suka dan duka, yang selalu setia memberikan motivasi, senyuman dan semangat untuk penulis.
13. Teman – teman angkatan 2014 yang tidak bisa disebutkan satu persatu, terimakasih atas dukungannya.
14. Seluruh pihak yang tidak bisa disebutkan satu persatu yang turut membantu dalam menyelesaikan skripsi ini

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan ini masih memiliki banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis. Untuk itu saran dan kritik dari pembaca sangat penulis harapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat berguna bagi semua pihak yang memerlukan.

Jakarta, Oktober 2018

Penulis



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	2
C. Tujuan Penelitian	2
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Landasan Teori	4
1. Tanaman Nangka (<i>Artocarpus heterophyllus</i> Lamk.	4
2. Ekstraksi	5
3. Hewan Uji	6
4. Toksikologi	6
5. Toksisitas sub akut	7
6. Ginjal	7
7. Kreatinin	8
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	10
A. Tempat dan Waktu Penelitian	10
B. Pola Penelitian	10
C. Bahan dan Alat Penelitian	10
D. Prosedur Penelitian	11
1. Determinasi Tanaman	11
2. Pembuatan Ekstrak	12
3. Penapisan Fitokimia	12
4. Pemeriksaan Karakteristik Ekstrak	13
5. Persiapan Hewan Uji	14
6. Pembuatan Sediaan	14
7. Pengamatan Hewan Percobaan	15
8. Pembuatan Sediaan Histopatologi	15
9. Uji Toksisitas Subakut	18
10. Parameter Pendukung Uji Toksisitas	18
11. Pengamatan Histologi	18
12. Pengambilan Serum Darah	18
13. Pengukuran Kadar Kreatinin	19
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	20
A. Hasil Penelitian	20
1. Determinasi Penelitian	20
2. Hasil Ekstraks Biji Nangka	20

3. Karakteristik Mutu Ekstrak	20
4. Penapisan Fitokimia	21
5. Hasil Uji Toksisitas	21
6. Pengamatan Gejala Toksik	22
7. Hasil Pengamatan Hispatologi	23
8. Hasil Pemeriksaan Kadar Kreatinin	23
9. Pengukuran Diameter Glomelurus	23
10. Pengukuran Jarak Antar Glomelurus dengan Kapsul Bowman	24
B. Pembahasan	24
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	31
A. simpulan	31
B. Saran	31
DAFTAR PUSTAKA	32
LAMPIRAN	35



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Hasil Pengelompokkan Hewan Uji	15
Tabel 2. Hasil Ekstrak Biji Nangka	20
Tabel 3. Karakteristik Ekstrak Biji Nangka	21
Tabel 4. Hasil Susut Pengeringan dan Rendemen Ekstrak Biji Nangka	21
Tabel 5. Hasil Uji Penapisan Fitokimia Ekstrak Biji Nangka	21
Tabel 6. Hasil Pengamatan Gejala Toksik	22
Tabel 7. Pengamatan Histopatologi Organ Ginjal	23
Tabel 8. Hasil Pemeriksaan Kadar Kreatinin	23
Tabel 9. Hasil Pengukuran Diameter Glomerulus	24
Tabel 10. Hasil Pengukuran Jarak Antar Glomerulus dengan Kapsul Bowman	24



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Pohon Nangka	54
Gambar 2. Biji Nangka Kering	54
Gambar 3. Serbuk Biji Nangka	54
Gambar 4. Bejana Maserasi	54
Gambar 5. Maserat Biji Nangka	54
Gambar 6. Vacuum Rotary Evaporator	54
Gambar 7. Ekstrak Kental Etanol 70% Biji Nangka	55
Gambar 8. Ketamin	55
Gambar 9. Pemberian Ekstrak	55
Gambar 10. Pemberian Ketamin	55
Gambar 11. Pengambilan Darah	55
Gambar 12. Serum	55
Gambar 13. Alat Sentrifuge	56
Gambar 14. Alat Vortex	56
Gambar 15. Reagen Asam Pikrat	56
Gambar 16. Reagen NaOH	56
Gambar 17. Alat Mikropipet	56
Gambar 18. Spektrofotometer Klinikal	56
Gambar 19. Uji Tanin	57
Gambar 20. Uji Flavanoid	57
Gambar 21. Uji Alkaloid Mayer	57
Gambar 22. Uji Alkaloid Dragendroff	57
Gambar 23. Uji Steroid	57
Gambar 24. Uji Saponin	57
Gambar 25. Timbangan Analitik	58
Gambar 26. Timbangan Hewan	58
Gambar 27. Organ Ginjal	58
Gambar 28. Pembedahan Hewan	58
Gambar 29. Alat Mikroskop Cahaya	58
Gambar 30. Preparat Hispatologi Ginjal	58
Gambar 31. Alat Mikrotom	59

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Prosedur Penelitian	35
Lampiran 2. Skema Pembuatan Ekstrak Etanol 70% Biji Nangka	36
Lampiran 3. Skema Perlakuan Terhadap Hewan Uji	37
Lampiran 4. Skema Pengambilan Serum Darah	38
Lampiran 5. Prosedur Pengujian Kadar Kreatinin	39
Lampiran 6. Hasil Determinasi Tanaman	40
Lampiran 7. Surat Keterangan Hewan Uji	41
Lampiran 8. Surat Keterangan Lolos Kaji Etik	42
Lampiran 9. Perhitungan Dosis Ketamin	43
Lampiran 10. Pembuatan Sediaan Ekstrak Biji Nangka	44
Lampiran 11. Perhitungan Rendemen dan Susut Pengeringan Ekstrak	45
Lampiran 12. Hasil Pengamatan Histopatologi Ginjal	46
Lampiran 13. Konversi Dosis	47
Lampiran 14. Uji Statistika Kadar Kreatinin	48
Lampiran 15. Uji Statistika Diameter Glomerulus	50
Lampiran 16. Uji Statistika Jarak Antar Glomerulus dengan Kapsul Bowman	52
Lampiran 17. Hasil Dokumentasi Penelitian	54

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar belakang

Indonesia merupakan Negara yang kaya akan keanekaragaman hayati. Sejak zaman dahulu, tanaman obat di Indonesia sudah digunakan secara empiris baik berupa simplisia utuh maupun rajangan sebagai salah satu alternative obat. Semua bagian tanaman dapat digunakan sebagai onat, mulai dari akar, batang, daun, buah, biji, bunga dan kulit batang. Obat tradisional yang telah diolah, baik dalam bentuk sediaan jamu, fitofarmaka dan obat herbal terstandar digunakan oleh masyarakat dalam pencegahan penyakit, memelihara tubuh dan mengobati penyakit. Salah satu tanaman obat di Indonesia yang dapat digunakan sebagai obat adalah biji nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) (Depkes 2000).

Biji nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) memiliki khasiat salah satunya sebagai sumber nutrisi yang kaya akan mineral dan vitamin (selvi dkk 2015). Biji nangka banyak mengandung gizi yang sangat berguna bagi kesehatan, karna mengandung karbohidrat, protein dan energi yang tidak kalah dibandingkan buahnya (Selvi dkk 2011). Berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan oleh (Moura dkk 2018) bahwa ekstrak etanol biji nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) mempunyai kemampuan untuk mengurangi tingkat hiperglikemik mencit pada dosis 50 mg/kgBB dengan presentase 32,3% berdasarkan penelitian tersebut maka ekstrak etanol biji nangka memiliki khasiat sebagai obat.

Penelitian farmakologi mengenai biji nangka telah dilakukan, oleh karena itu ekstrak biji nangka perlu ditunjang dengan uji keamanan. Uji keamanan dari suatu bahan alam yang digunakan sebagai pengobatan dilakukan untuk mengetahui potensi ketoksikan dari bahan alam tersebut. Uji toksisitas dibagi menjadi tiga kategori yaitu uji toksisitas akut, uji toksisitas jangka pendek, dan uji toksisitas jangka panjang. Pada uji toksisitas akut ekstrak biji nangka tidak ditemukannya nilai LD50 dan memiliki efek tidak toksik terhadap mencit putih. Penggunaan dalam jangka waktu yang lama mendorong perlunya penentuan toksisitas sub akut karena meskipun dianggap aman tetapi belum diketahui adanya kemungkinan efek yang tidak diharapkan pada tubuh akibat pemakaian lama.

Uji toksisitas subakut merupakan suatu uji untuk menentukan organ sasaran atau tempat kerjanya (Priyanto 2009). Pada penelitian ini menggunakan 3 dosis yaitu dosis terbesar (dosis yang menimbulkan efek toksik tetapi tidak menimbulkan kematian), dosis terkecil (dosis yang tidak memberikan efek toksik), dan dosis tengah (dosis antara dosis terbesar dan dosis terkecil) (Priyanto 2009). Pemilihan organ ginjal dipilih karena jalur utama ekskresi sebagian besar toksikan terjadi di ginjal melalui proses urinalisis. Akibatnya ginjal mempunyai volume aliran darah yang tinggi, mengkonsentrasi toksikan pada filtrat membawa toksikan melalui sel tubulus, dan mengaktifkan toksikan tertentu (Lu 1995).

Kadar kreatinin klirens adalah suatu zat volume plasma yang dibersihkan dari zat tersebut dalam waktu tertentu yang tidak absolute karena sebagian kecil kreatinin di reabsorpsi oleh tubulus ginjal dan sekitar 10% kreatinin urin disekresi oleh tubulus. Pengukuran kadar kreatinin klirens menggunakan perhitungan telah menjadi standar untuk menentukan GFR Perhitungannya tergantung pada kadar kreatinin serum dibandingkan dengan kadar kreatinin urin yang disekresi dalam waktu 24 jam (Verdiansah 2016).

Penelitian ini dilakukan uji toksisitas subakut untuk mengetahui efek toksik pada penggunaan biji nangka dalam jangka waktu yang lebih lama serta salah satu uji pra-klinik yang dirancang untuk melihat pengaruh paparan suatu zat yang berulang - ulang dengan dosis yang tidak mematikan.

B. Permasalahan Penelitian

1. Apakah pemberian berulang ekstrak etanol biji nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) memiliki efek toksik terhadap organ ginjal mencit putih?
2. Berapakah peningkatan kadar kreatinin pada mencit putih setelah pemberian berulang ekstrak etanol biji nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.)?
3. Bagaimana pengaruh pemberian berulang ekstrak etanol biji nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) terhadap perubahan tingkah laku dan histologi ginjal pada mencit putih ?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek toksik pada mencit yang disebabkan setelah pemberian ekstrak berulang biji nangka dengan mengukur kadar kreatinin dan mengetahui organ ginjal dengan melihat gambaran histologi.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini bermanfaat sebagai bukti ilmiah atas keamanan pendahuluan serta ilmu pengetahuan dan memberikan informasi yang dibutuhkan untuk merencanakan penelitian toksisitas subkronik dan kronik pada sediaan ekstrak etanol 70% biji nangka.



DAFTAR PUSTAKA

- Asmarawati RA. 2016. Karakteristik Amilum Biji Nangka (*Artocarpus Heterophyllus* Lam.) dan Uji Aktivitas Antioksidan Secara In-vitro. *Skripsi*. Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan Universitas Esa Unggul.
- BPOM RI. 2013. *Pedoman Teknologi Formulasi Sediaan Berbasis Ekstrak Volume 2*. Jakarta. Hlm. 3-8.
- Badan Pemeriksaan Obat dan Makanan Republik Indonesia. 2004. *Monografi Ekstrak Tumbuhan Obat Indonesia Volume I*. Jakarta: Badan Pemeriksaan Obat dan Makanan Republik Indonesia. Hlm. 93.
- Departemen Kesehatan RI. 2000. *Pedoman Pelaksanaan Uji Klinik Obat Tradisional*. Jakarta; Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan; dan Kesejahteraan Sosial RI.2001. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Jakarta
- Departemen Kesehatan RI. 2002. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Departemen Kesehatan RI. Jakarta
- Departemen Kesehatan RI. 2000. *Buku Panduan Teknologi Ekstrak*. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Jakarta. Hlm. 17, 22, 39.
- Donatus I, M. 2001. *Toksikologi Dasar Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi*, Edisi II, 117-149, 187-197, Bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta.
- Departemen Kesehatan RI. 2008. *Farmakope Herbal Indonesia*. Edisi I. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm. 171, 174, 175.
- Geneser F.1990. *Histologi*. Jilid 2. Alih Bahas : Gunawijaya, AF. Universitas Trisakti. Jakarta.
- Guyton, A.C., 1991. *Buku teks Fisiologi Kedokteran, Penerjemah Adjie Dharma*, EGC Penerbit Buku Kedokteran, Jakarta.
- Hanani E. 2015. *Analisi Fitokimia*. Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hlm 10-198 .
- Hamzah, H, Fatmawati, Yamlem,P.V.Y dan Mpngi, J. 2013. *Formulasi Salep Ekstrak Etanol Daun Nangka (Artocarpus heterphyllus Lamk.) dan Uji Efektivitas Terhadap Penyembuhan Luka Terbuka Pada Kelinci*, *Pharmacon*, vol 2(3) 2302-2493
- Husada Y. 1996. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid I. Edisi III. Pusat Penelitian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

- Harbone JB. 1987. *Metode Fitokimia Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*. Penerbit ITB. Bandung.
- Kotoworo MI. 2006. *Screening Of Tradisional Antidiabetes Medicinal Plants Of Mauritius For Possible alfa-amylase Inhibitory Effect in Vitro*. *Phytoter Res* (20): 228-231.
- Kumar V, Cotran dan Robbins. 2007. *Buku Ajar Patologi Robbins*. Edisi 7. Jakarta.
- Lu. Frank C. 1995. *Toksikologi Dasar: Asas Organ Sasaran dan Penelitian Risiko*. Edisi kedua. Universitas Indonesia (UI-Press), Jakarta. Hlm. 85-93,206-232.
- Loomis, T. 1978. *Toksikologi Dasar*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM.
- Moura L, Bezzer C, Nolaszo J, Mota L, Faloni S, Gomes O, Gaspari J, Dallarmi M. 2018. *Acute and subacute (28 days) toxicity, hemolytic and cytotoxic effect of Artocarpus heterophyllus seed extracts*. *Toxicology Reports*. Brazil.
- Mitruka, B.M. and Rawnsley. H.M. 1981. *Clinical biochemistry and Hematologi Reference valucs in Normal Experimental Animals and Normal Human*, Chicago. Year Book Medical Publication. Hlm. 81 - 83.
- Plantamor. 2018. *Informasi Spesies Artocarpus heterophyllus Lam*. diakses pada tanggal 13 juni 2018 : jam 08.00 dari www.Plantamor.com
- Priyanto. 2008. *Farmakologi dan Terminologi Medis*. Penerbit Lembaga Studi dan konsultasi Farmakologi (LESKONFIL), Depok. Hlm. 158.
- Price, Evelyn C. 2000. *Anatomi dan Fisiologi untuk Paramedis*. Penerbit PT. Gramedia Jakarta. Hlm. 248.
- Selvi Yulianti, Ratman dan Solfarina. 2015. *Pengaruh Waktu Perebusan Biji Nangka (Artocarpus heterophyllus Lamk.) Terhadap Kadar Karbohidrat, Protein Dan Lemak*. *Jurnal Akademik Kimia*; vol 4(4).
- Riswanto. 2010. *Kreatinin darah*. <http://labkesehatan.com/2010/03/kreatinin-darah-serum-.tml>(diakses tanggal 23 maret 2018)
- Setiawati A, Sutyana FD, Gab S. Pengantar Farmakologi, In: Gunawan SG, Setiabudy R, Nafraldi, Elysabeth. 2007. *Farmakologi dan Terapi*. 5th Ed. Departemen Farmakologi dan terapetik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta. Hlm. 1-11
- Sibuea H, M. panggabean M., Gultom. 2005. *Ilmu Penyakit Dalam*. Rineka Cipta, Jakarta. Hlm. 195-196.

- Suhono B. 2010. *Ensiklopedia Flora*. PT Kharisma Ilmu. Jakarta.Hlm 51-57.
- Swantara, I.M.D, Darmayansa, I.B.G., dan Dewi,N.K.A.K., 2011. *Uji Aktivitas Antibakteri Fraksi Kulit Batang Nangka*, Jurnal Kimia. 1-8.
- Syaifuddin. 2011. *Anatomi Fisiologi: Kurikulum Berbasis Kompetensi untuk Keperawatan dan Kebidana*. Edisi 4. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Tambajong., Wonodirekso. 1989. *Buku Ajar Histologi : Leeson Paparo*. Penerbit Buku Kedokteran. EGC. Jakarta. Hlm. 383.
- Underwood JCE. 1999. Mamma. *Patologi Umum dan Sistemik*. Edisi 2. EGC, Jakarta.
- Verdiansah. 2016. *Jurnal Pemeriksaan Fungsi Ginjal*. Bandung, Indonesia. Vol 43(2).
- Wang, H.W, Liu Y.Q.2011. *Optimization of Ultrasonic-Assisted Extraction Of Total Flavonoids From Leaves Of The Artocarpus heterphyllus by Respon Surface Methodology*, Zhong Yao Cai, 34(7):1125-9.

