

EFEK PEMBERIAN EKSTRAK KULIT MANGGIS (*Garcinia mangostana* L.) TERHADAP GAMBARAN MIKROSKOPIS HEPAR TIKUS YANG TERPAPAR FLUFENAZIN DEKANOAT

Jessica Yolanda Hadisusanto¹, Hermawan Istiadi², Widodo Sarjana A.S.³

¹ Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

² Staf Pengajar Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

³ Staf Pengajar Ilmu Psikiatri, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang - Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar Belakang : Flufenazin dekanat merupakan antipsikotik yang masih sering digunakan untuk mengobati penyakit skizofrenia, dimana jumlah penderitanya semakin meningkat setiap tahunnya. Obat injeksi ini diberikan secara kontinu untuk mengurangi gejala-gejala skizofrenia sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup penderitanya. Namun, efek buruk flufenazin terhadap hepar juga tidak dapat diabaikan mengingat obat ini dipakai dalam waktu yang relatif lama. Ekstrak kulit manggis sebagai sumber antioksidan dapat mengurangi kerusakan hepar yang terjadi akibat metabolisme flufenazin dekanat yang berlebihan.

Tujuan : Mengidentifikasi efek pemberian ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) terhadap gambaran mikroskopis hepar tikus yang terpapar flufenazin dekanat.

Metode : Penelitian eksperimental murni dengan *post test only control group design* menggunakan 12 ekor tikus wistar jantan yang dibagi dalam dua kelompok, yaitu kelompok K dan P. Kelompok K diberikan injeksi flufenazin dekanat 2mg/kgbb/minggu. Kelompok P diberikan injeksi flufenazin dekanat 2mg/kgbb/minggu dan ekstrak kulit manggis 120mg/hari. Perlakuan dilakukan selama 50 hari, lalu tikus diterminasi dan dilakukan pengamatan gambaran mikroskopis hepar tikus dengan kriteria Manja Roenigk.

Hasil : Kelompok K menunjukkan sebagian besar hepar mengalami kerusakan berat yaitu nekrosis (45.8%), degenerasi hidropik (33.3%), dan degenerasi parenkimatososa (20.8%). Kelompok P menunjukkan sebagian besar hepatosit mengalami kerusakan ringan yaitu degenerasi parenkimatososa (55%), degenerasi hidropik (25%), normal (10%), dan nekrosis (10%). Uji hipotesis menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna antara gambaran mikroskopis hepar tikus kelompok K dan P ($p < 0.05$)

Kesimpulan : Ekstrak kulit manggis memberikan efek protektif terhadap gambaran mikroskopis hepar tikus yang terpapar flufenazin dekanat.

Kata Kunci : flufenazin dekanat, ekstrak kulit manggis, gambaran mikroskopis hepar

ABSTRACT

EFFECT OF MANGOSTEEN PERICARP EXTRACT (*Garcinia mangostana* L.) ON RATS LIVER HISTOPATHOLOGY INDUCED FLUPHENAZINE DECANOATE

Background : Fluphenazine decanoate is antipsychotic drug that is often used to treat schizophrenia, which patients are increasing every years. This injection drug is given continuously to reduce symptoms of schizophrenia so that patients can obtain better life. However, its harmful effect to liver should be taken into account since it is consumed for a long time. Mangosteen pericarp extracts as source of antioxidant has ability to minimize liver damaged due to fluphenazine excessive metabolism.

Aim : To identify the effect of mangosteen pericarp extracts (*Garcinia mangostana* L.) on liver microscopic structure in fluphenazine decanoate exposed wistar rats.

Methods : True experimental study “post test only control group design” using 12 wistar rats were divided into 2 groups, namely K and P. K group was administered fluphenazine decanoate injection 2mg/kgBW/week, while P group was administered fluphenazine decanoate injection 2mg/kgBW/week and mangosteen pericarp extracts 120mg/day. The treatment was 50 days, then the rats were terminated and the liver microscopic structure was observed with Manja Roenigk Criteria.

Results : K group showed most of liver histological structure suffered heavy damage spesifically necrosis (45.8%), hydropic degeneration (33.3%), and parenchymatous degeneration (20.8%). P group showed better liver histological structure viz parenchymatous degeneration (55%), hydropic degeneration (25%), normal (10%), and necrosis (10%). Hypothesis test showed significant difference between group K and group P ($p < 0.05$).

Conclusions : Administration of mangosteen pericarp extracts provides protective effect on liver microscopic structure in fluphenazine decanoate exposed wistar rats.

Keywords : mangosteen pericarp extracts, fluphenazine decanoate, liver microscopic structure

PENDAHULUAN

Antipsikotik merupakan obat yang digunakan untuk menangani berbagai macam gangguan psikosis, seperti bipolar, mania, gangguan waham, dan yang paling sering adalah skizofrenia.¹ Gangguan psikosis, terutama skizofrenia, merupakan gangguan psikis yang serius karena dapat menurunkan kualitas hidup seseorang.² tetapi dapat sembuh sempurna asalkan mendapat terapi secara kontinu dalam jangka waktu yang lama, baik farmakologis menggunakan obat antipsikotik maupun non farmakologis.³

Jumlah terapi antipsikotik di seluruh dunia untuk orang usia kurang dari 20 tahun semakin meningkat setiap tahunnya sejak tahun 1980an⁴ dan meningkat dari 2,7% pada tahun 2001 menjadi 4,2% pada tahun 2004.^{4,5} Padahal bila dikonsumsi terus menerus ternyata menimbulkan banyak efek samping,² salah satunya adalah gangguan hepar karena hampir semua obat antipsikotik dimetabolisme oleh hepar.⁶ Gangguan hepar tersebut disebabkan oleh peningkatan jumlah radikal bebas,^{7,8} yang jika tidak diimbangi oleh jumlah antioksidan yang cukup akan menimbulkan kerusakan organ.^{7,9}

Tubuh manusia sebenarnya mempunyai antioksidan endogen^{7,10} tetapi antioksidan endogen saja tidak cukup untuk melawan radikal bebas yang berlebihan, maka tubuh memerlukan bantuan antioksidan eksogen.¹¹ Salah satu sumber antioksidan eksogen yang belakangan ini sedang diteliti adalah kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.),^{12,13,14} yang terbukti mengandung antioksidan poten sehingga dapat mencegah kerusakan organ

melalui berbagai mekanisme yaitu anti histamin, anti inflamasi, anti mikroorganisme, dan anti kanker,^{12,15} serta dapat mengurangi kadar *malondialdehyde* (MDA) pada tikus yang terpapar asap rokok.¹³

METODE

Penelitian yang dilakukan adalah eksperimental murni dengan desain penelitian *Post Test Only Control Group Design* yaitu 12 ekor tikus dibagi menjadi 2 kelompok, kelompok Kontrol (K) dan Perlakuan (P). Jumlah sampel tiap kelompok adalah 6 ekor berdasarkan ketentuan WHO dengan prinsip 3R (*reduction, replacement, and refinement*). Sampel penelitian adalah tikus wistar jantan berusia 3 bulan dengan berat badan 180-250g, tidak termasuk tikus yang tampak sakit atau memiliki kelainan anatomis. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Parasitologi FK UNDIP dan di Laboratorium Patologi Anatomi FK UNDIP mulai bulan Februari-April 2016 dengan durasi perlakuan 50 hari.

Variabel bebas penelitian ini adalah ekstrak kulit manggis, yang dikemas dalam produk komersial mastin diberikan dengan dosis 120mg dilarutkan dalam alkohol 1% 30ml¹³ per oral secara *ad libitum* setiap hari dan flufenazin dekanoat, yaitu obat dengan nama dagang Fludekat diberikan secara injeksi intramuskular pada otot gluteus tikus 1x tiap minggu dengan dosis 2mg/kgBB.¹⁶ Variabel terikatnya adalah gambaran mikroskopis hepar tikus yang dicat dengan pewarnaan Hematoksin Eosin (HE) lalu diamati di daerah sekitar vena sentralis dengan perbesaran 400x pada 4 lapang pandang masing-masing 25 sel. Penilaiannya dengan menghitung tingkat kerusakan hepatosit berdasarkan kriteria Manja Roenigk, yaitu normal, degenerasi parenkimatos, degenerasi hidropik, dan nekrosis.

Hasil pengamatan mikroskopis dilakukan uji *weighted* Kappa sebagai uji kesesuaian pada variabel gambaran mikroskopis hepar. Uji hipotesis yang dipakai adalah uji *Chi-Square* yang merupakan uji komparatif kategorik. Jika tidak memenuhi syarat uji *Chi-Square* maka dilakukan uji Kolmogorov-Smirnov yang merupakan alternatif uji *Chi-Square*. Bila nilai $p < 0,05$, maka dianggap ada hubungan yang bermakna.¹⁷

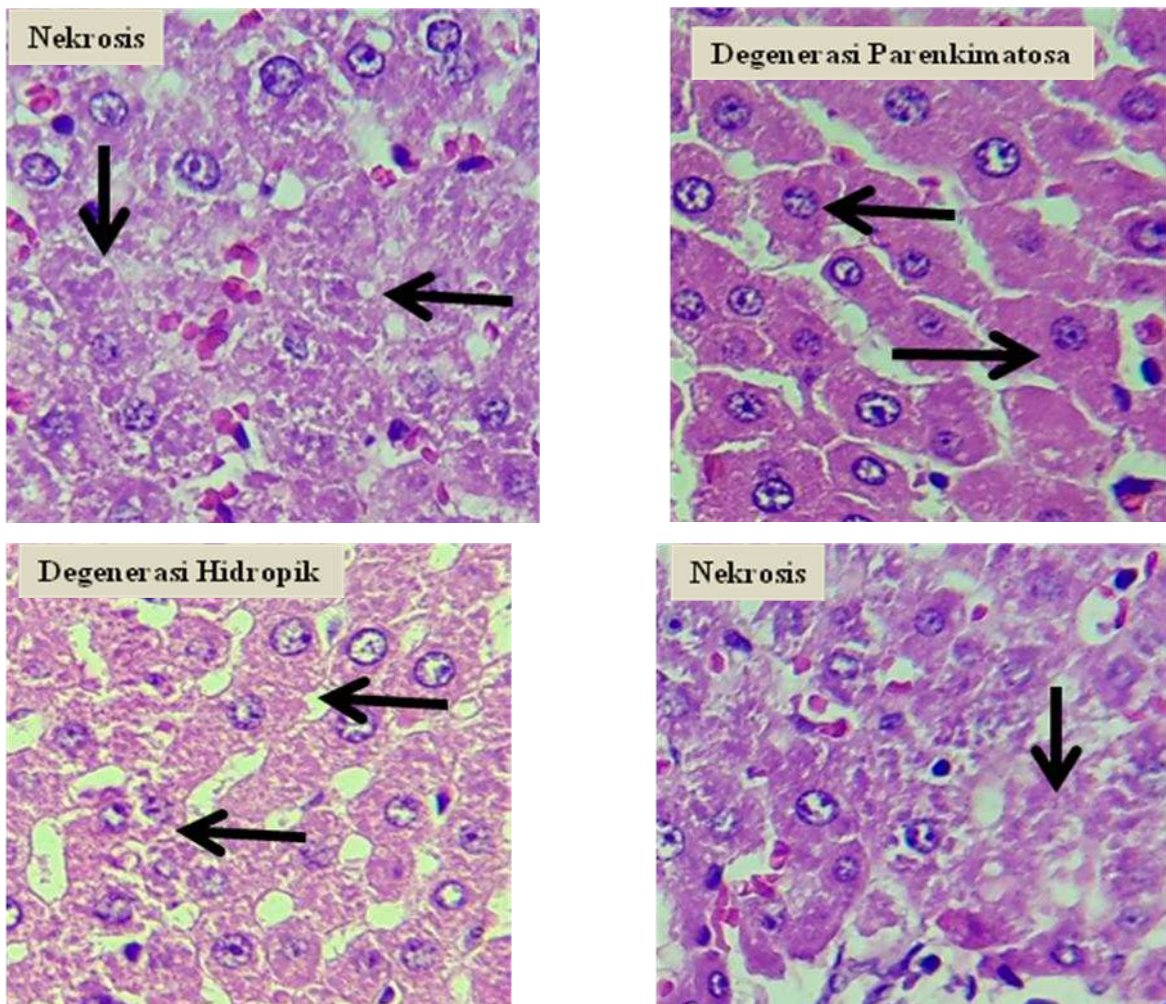
HASIL

Penelitian menggunakan 12 ekor tikus wistar jantan diberi perlakuan selama 50 hari lalu didekapitasi pada hari ke-51 dengan cara dislokasi vertebra servikalis. Jumlah tikus yang didekapitasi 11 ekor karena ada 1 ekor yang *drop out* dari kelompok P. Hasil pengamatan

gambaran mikroskopis hepar dilakukan uji kappa dan didapatkan nilai kappa(κ) = 0.651 (*good*) dengan kesalahan standar sebesar 0.089. Berikut ini merupakan tabel hasil pemeriksaan mikroskopis hepar kelompok K dan P.

Tabel 1 Derajat Kerusakan Hepar Pada Semua Kelompok

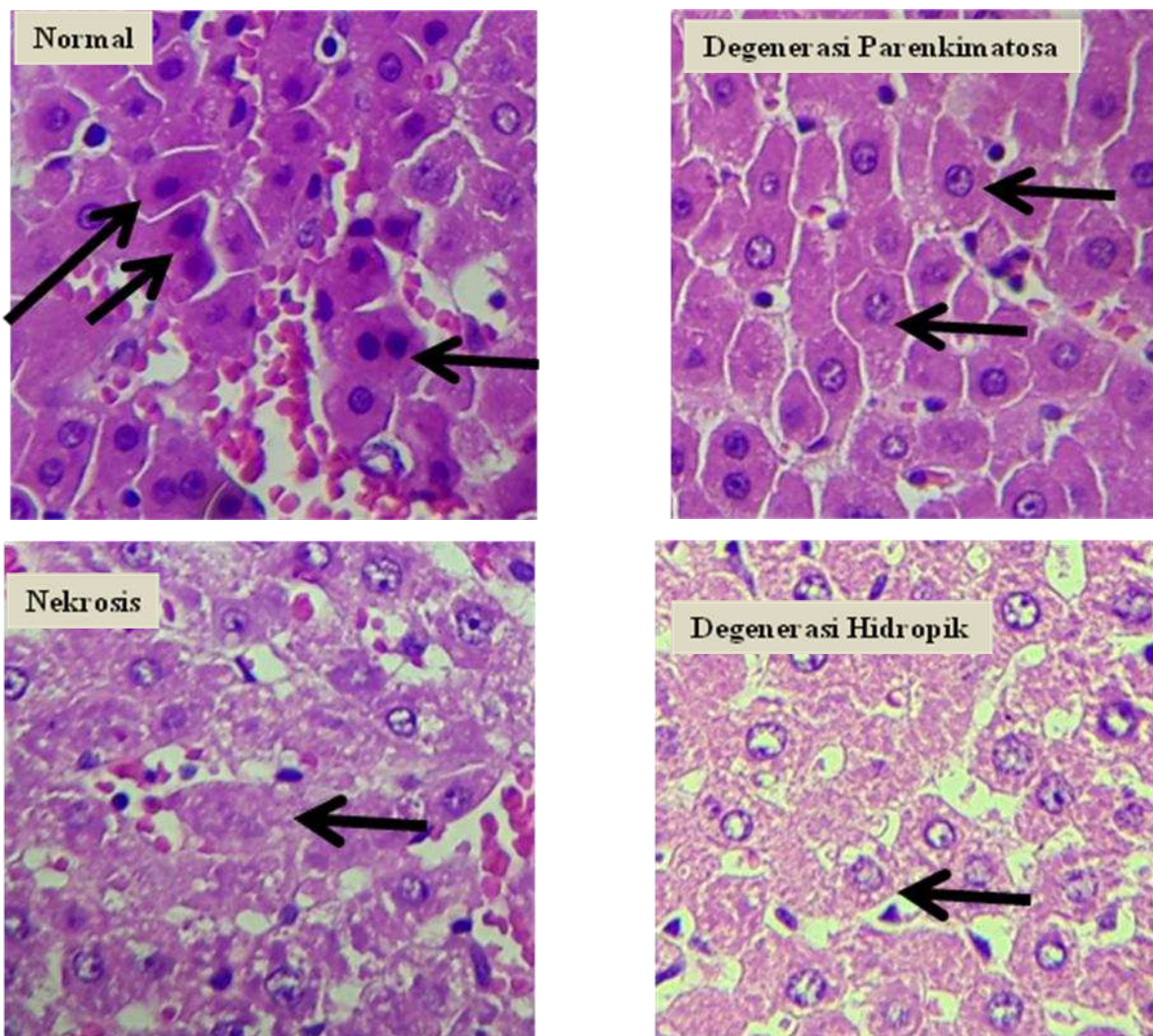
Kelompok	Derajat kerusakan hepar				Jumlah
	Normal	Degenerasi Parenkimatosa	Degenerasi Hidropik	Nekrosis	
K	0 (0%)	5 (20.8%)	8 (33.3%)	11 (45.8%)	24 (100%)
P	2 (10%)	11 (55%)	5 (25%)	2 (10%)	20 (100%)
Total	2 (4.5%)	16 (36.5%)	13 (29.5%)	13 (29.5%)	44(100%)



Gambar 1 Gambaran Mikroskopis Hepar Kelompok K (HE, 400x)

Pemeriksaan mikroskopis hepar pada kelompok K menunjukkan sebagian besar hepar mengalami kerusakan yang berat yaitu nekrosis. Sel yang nekrosis bisa berupa 3 bentuk yaitu piknotik, karioreksis, dan kariolisis. Pada piknotik, inti sel berwarna gelap (basofilik) dan inti sel kemerahan. Karioreksis ditandai dengan sel mengecil, kontur sel ireguler, dan fragmentasi inti sel menjadi beberapa bagian kecil. Sedangkan kariolisis memperlihatkan inti sel yang hilang dan kromatin basofil menjadi pucat.¹⁸ Selain itu, didapatkan juga gambaran degenerasi hidropik dan degenerasi parenkimatosa.

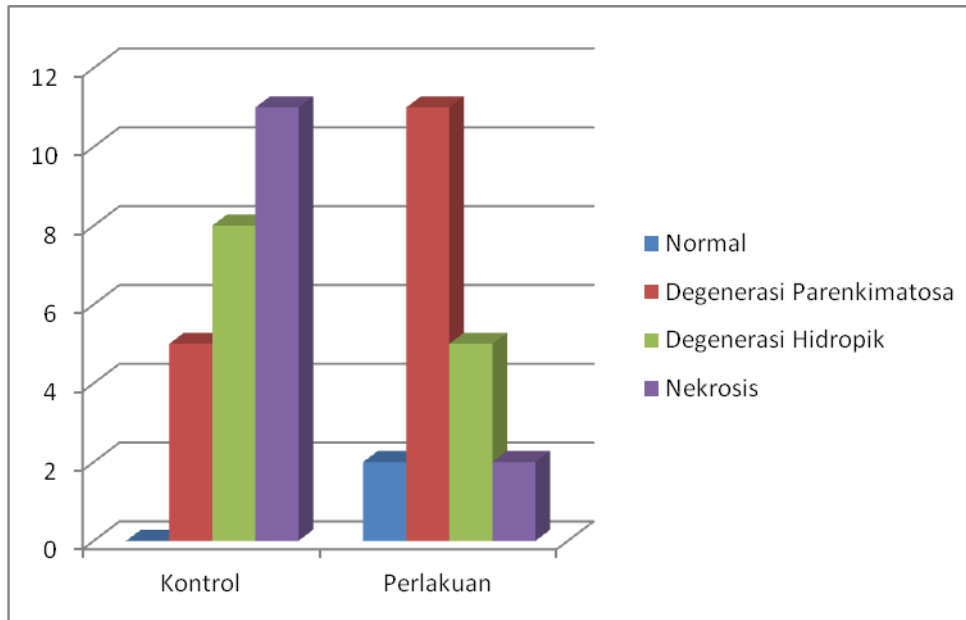
Berikut ini merupakan hasil pengamatan mikroskopis hepar kelompok perlakuan (P).



Gambar 2 Gambaran Mikroskopis Hepar Kelompok P (HE, 400x)

Pemeriksaan mikroskopis hepar pada kelompok P menunjukkan sebagian besar hepatosit mengalami kerusakan ringan yaitu degenerasi parenkimatosa. Pada degenerasi ini, sel terlihat membengkak dengan sitoplasma keruh karena endapan protein.¹⁸ Selain degenerasi

parenkimatososa, ada juga gambaran lobulus hepar dengan hepatosit yang masih normal, degenerasi hidropik, dan nekrosis. Hasil perbandingan pengamatan gambaran mikroskopis hepar dapat dilihat lebih jelas pada grafik di bawah ini.



Gambar 3 Grafik Perbandingan Derajat Kerusakan Hepar Antar Kelompok

Dari tabel dan grafik di atas dapat dilihat bahwa pada kelompok kontrol paling banyak ditemukan gambaran nekrosis hepatosit dengan jumlah persentase masing-masing : degenerasi parenkimatososa (20.8%), degenerasi hidropik (33.3%), dan nekrosis (45.8%). Tidak ditemukan gambaran hepatosit yang masih baik atau normal. Sedangkan pada kelompok perlakuan ditemukan gambaran hepatosit yang masih baik atau normal sebesar 10%. Gambaran mikroskopis hepar kelompok perlakuan didominasi oleh degenerasi parenkimatososa (55%). Gambaran degenerasi hidropik dan nekrosis juga ditemukan pada kelompok perlakuan tetapi tidak sebanyak pada kelompok kontrol, yaitu 25% untuk degenerasi hidropik dan 10% untuk nekrosis.

Hasil uji *Chi Square* yaitu nilai $p=0.012$ tetapi syarat uji *Chi-Square* tidak terpenuhi sehingga peneliti memakai uji alternatif *Chi-Square* yaitu uji Kolmogorov-Smirnov tabel 2xK dan didapatkan nilai $p=0.028$. Ini berarti terdapat perbedaan gambaran mikroskopis hepar yang bermakna antara kelompok yang diberi flufenazin dekanat dan ekstrak kulit manggis dengan yang hanya diberi flufenazin dekanat.

PEMBAHASAN

Pemberian flufenazin dekanat secara injeksi IM 2mg/kgBB/minggu mampu mempengaruhi gambaran mikroskopis hepar tikus terutama kelompok K. Ini dibuktikan dengan hasil uji Kolmogorov-Smirnov tabel 2xK yang mendapatkan nilai $p=0.028$. Kerusakan hepar ini disebabkan pemberian berlebihan flufenazin akan memaksa hepar melakukan metabolisme berlebihan untuk mengekskresi obat tersebut. Metabolisme tersebut akan menimbulkan gangguan beberapa organel sel dan menghasilkan berbagai macam zat toksik yang jika tidak dinetralisir akan menyebabkan kerusakan hepatosit.⁶

Flufenazin dekanat tidak mengalami metabolisme lintas pertama karena tidak melalui jalur oral, tetapi kemudian flufenazin dimetabolisme di hepar dengan cara hidrosilasi dan demetilasi menjadi bentuk yang lebih larut dan siap diekskresi yaitu oleh subfamili enzim sitokrom P450 (CYP).¹⁹ Metabolisme flufenazin selain mengaktifkan sistem P450 juga akan merangsang proliferasi retikulum endoplasmik halus. Proses tersebut menyebabkan disagregasi ribosom yang mengakibatkan kegagalan sintesis protein sehingga terjadi penumpukan lipid intrasel yang membuat sel menjadi bengkak.²⁰

Proses demetilasi flufenazin memicu peningkatan serum MDA yang merupakan marker terjadinya proses peroksidasi lipid dan peningkatan radikal bebas melalui proses autooksidasi glikosilasi seperti ROS sebagai pemicu *uncoupling protein-2* (UCP-2) yang menimbulkan kebocoran protein. Peroksidasi lipid tersebut menyebabkan kerusakan membran sel sehingga terjadi pembengkakan sel dan masuknya kalium secara masif yang menimbulkan kerusakan mitokondria, denaturasi protein sel dan berakhir pada kematian sel.^{21,22,23}

Tubuh manusia mempunyai sistem pertahanan berupa antioksidan endogen, contohnya SOD, GpX, dan CAT^{7,10} yang menghambat inisiasi reaksi rantai ROS. Namun, jika jumlah radikal bebas berlebih hingga antioksidan endogen tidak dapat menetralsisir semuanya, radikal bebas dapat tetap merusak sel seperti yang terjadi pada kelompok K, maka tubuh membutuhkan bantuan antioksidan eksogen seperti ekstrak kulit manggis.^{24,25}

Kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) mengandung senyawa polifenol, dimana yang paling dominan adalah *xanthone*, yang mempunyai aktivitas antioksidan kuat. Penelitian sebelumnya menunjukkan ekstrak kulit manggis mengandung senyawa antioksidan dengan aktivitas farmakologi seperti antihistamin, antiinflamasi, pengobatan penyakit jantung, antibakteri, dan antijamur.¹²

Ekstrak kulit manggis membantu hepar melawan stres oksidatif untuk mencegah kerusakan hepatosit lebih lanjut melalui berbagai mekanisme, seperti menghambat proses peroksidasi lipid dan menghambat proses autooksidasi glikosilasi yang meningkatkan produksi ROS dengan berikatan langsung dan mendonorkan elektronnya kepada radikal superoksida atau radikal lipid agar menjadi molekul yang stabil, menghambat enzim yang berperan dalam produksi anion superoksida seperti xantin oksidase, mereduksi proses inflamasi, dan mengoptimalkan fungsi antioksidan alami hepar karena mekanisme sinergistiknya.^{11,13}

Penelitian ini membuktikan kandungan antioksidan alami dalam ekstrak kulit manggis mampu melawan stres oksidatif akibat metabolisme berlebih dari flufenazin dekanat. Keterbatasan penelitian ini adalah adanya daya tahan dan kerentanan tubuh tikus yang berbeda sehingga menghasilkan respon jaringan yang beragam, dan perlunya mengidentifikasi senyawa antioksidan mana dalam ekstrak kulit manggis yang paling berpengaruh dalam mencegah stres oksidatif.

SIMPULAN DAN SARAN

Ekstrak kulit manggis memiliki efek protektif terhadap hepar sehingga dapat mencegah kerusakan hepar yang terpapar flufenazin dekanat. Pemberian flufenazin dekanat dapat menimbulkan kerusakan hepar. Penulis menyarankan untuk melakukan penelitian lebih lanjut dengan memperhatikan waktu, dosis, pemeriksaan fungsi hepar dengan enzim, dan indikator terjadinya stres oksidatif, menghimbau para klinisi untuk berhati-hati dalam menggunakan terapi antipsikotik jangka panjang, dan menggunakan kulit manggis sebagai terapi alternatif untuk mencegah efek negatif obat terhadap hepar.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada dr. Hermawan Istiadi, M.Si.Med, dr. Widodo Sarjana A.S., M.KM., Sp.KJ, dr. Ika Pawitra Miranti, M.Kes, Sp.PA, dr. Muchlis A.U. Safro, Sp.PD, KPTI, FINASIM, dr. Innawati Jusup, M.Kes., Sp.KJ, seluruh staf Laboratorium Patologi Anatomi RSUP dr. Kariadi, seluruh staf Laboratorium Patologi Anatomi dan Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, dan pihak-pihak lain yang telah membantu secara langsung maupun tidak langsung hingga penelitian dan penulisan artikel ini dapat terselesaikan dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jarut YM, Fatimawali, Wiyono WI. Tinjauan Penggunaan Antipsikotik Pada Pengobatan Skizofrenia Di Rumah Sakit Prof . Dr . V . L . *J Ilm Farm*[Internet]. 2013 [cited 2015 Nov 3];2(03):54-7. Available from: <http://www.ejournal.unsrat.ac.id/index.php/pharmacon/1912>,
2. Yulia M. Efek Samping Penggunaan Antipsikotik Terhadap Sindrom Parkinson pada Pasien Schizoprenia di RSJ Prof. HJ. Sa'Anin Padang.[Internet]. 2011 [cited 2015 Nov 3]. Available from: <http://id.scribd.com>
3. Alaydrus A, Fitrikasari A, et al. *Buku Ajar Psikiatri Kedokteran*. Semarang: Lembaga Pengembangan dan Penjaminan Mutu Pendidikan Universitas Diponegoro; 2015: 114-8.
4. Gershon S, Rosenberg DR, Holttum J, Ryan N. *Pharmacotherapy for Child and Adolescent Psychiatric Disorders*. New York: Marcel Dekker; 1997: 27-42.
5. Barnes TRE. *Antipsychotic Drugs and Their Side-Effects*[Internet]. 2013 [cited 2015 Nov 3];145. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov
6. Marwick KFM, Taylor M, Walker SW. Antipsychotics and Abnormal Liver Function Tests : Systematic Review[Internet]. 2012 [cited 2015 Nov 5];35(5):244-53. Available from: <http://www.researchgate.net/publication/230870742>
7. Boskovic M, Vovk T, Kores Plesnicar B, Grabnar I. Oxidative Stress in Schizophrenia. *Curr Neuropharmacol*[Internet]. 2011 [cited 2015 Nov 3];9(2):301-12. doi:10.2174/157015911795596595. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3131721/pdf/CN-9-301.pdf>
8. Shokrzadeh M, Shobi S, Attar H, Shayegan S, Payam SS, Ghorbani F. Effect of Vitamins A, E and C on Liver Enzyme Activity in Rats Exposed to Organophosphate Pesticide Diazinon. *Pak J Biol Sci*[Internet]. 2012 [cited 2015 Nov 22];15(19):936-41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24159690>
9. Kurniawan IWAY, Wiratmini NI, Sudatri NW. Histologi Hati Mencit (*Mus musculus L.*) yang Diberi Ekstrak Daun Lamtoro (*Leucaena leucocephala*). *Jur Biol FMIPA*[Internet]. 2014;II(2):226-35. Available from: www.ojs.unud.ac.id
10. Action GH, Nxumalo N. Use of Psychotropic Medication in Liver Impairment [Internet]. c2012 [updated 2013 July; cited 2015 Nov 5]. Available from: www.mersecare.nhs.uk
11. Wijayanti, Dwi A, Tato S, Mangkuwidjojo S. Pengaruh Antioksidan Flavonoid terhadap Kadar Protein Mikrosomal Hati Tikus yang Diinduksi dengan Karbontetraklorid. *Sains Vet*[Internet]. 2003 [cited 2015 Nov 22]; 21(2). Available from: <http://journal.ugm.ac.id/jsv/article/download/496/345>
12. Nugroho AE. Manggis (*Garcinia Mangostana L.*): Dari Kulit Buah Yang Terbuang Hingga Menjadi Kandidat Suatu Obat. *Bagian Farmako dan Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada*[Internet]. 2009 [cited 2015 Nov 22]; 1-9. Available from: http://mot.farmasi.ugm.ac.id/files/69Manggis_Agung%20Baru.pdf

13. Mansour NAA, Kusnadi J. *Garcinia mangostana* Linn. Pericarp Extract Reduced Malondialdehyde (MDA) Level in Cigarette Smoke Exposed Rats. *International Refereed Journal of Engineering and Science (IRJES)* [Internet]. 2013 [cited 2015 Nov 23];2(9):1-5. Available from: www.irjes.com
14. Gutierrez-Orozco F, Failla M. Biological Activities and Bioavailability of Mangosteen Xanthones: A Critical Review of the Current Evidence. *Nutrients* [Internet]. 2013 [cited 2015 Nov 23]; 5(8):3163-83. doi:10.3390/nu5083163. Available from: www.mdpi.com/journal/nutrients
15. Dyahnugra AA, Widjanarko SB. Pemberian Ekstrak Bubuk Simplisia Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Menurunkan Kadar Glukosa Darah pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) strain Wistar Jantan Kondisi Hiperglikemik. *J Pangan dan Agroindustri*[Internet]. 2015 [cited 2015 Nov 23]; 3(1):113-23. Available from: <http://jpa.ub.ac.id/index.php/jpa/article/viewFile/116/133>
16. Kuribara H, Tadokoro S. Study of Accumulation of Fluphenazine Enanthate and Fluphenazine Decanoate, Long Acting Neuroleptic Drugs, After Repeated Administrations By Means of Their Inhibitory Effects on The Discriminated Avoidance Response in Rats. *The Journal of Toxicological Sciences* [Internet].1979 [cited 2015 Des 10]; 4:87-98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/501762>
17. Dahlan S. *Statistik Untuk Kedokteran Dan Kesehatan*. 5th ed. Jakarta: Salemba Medika; 2011: 130-42
18. Berends MAM, van Oijen MGH, Snoek J. Reliability of the Roenigk Classification of Liver Damage After Methotrexate Treatment for Psoriasis. *JAMA Dermatology*[Internet]. 2007 [cited 2015 Des 12]; 143(12):11515-9. Available from: www.archderm.jamanetwork.com
19. Schatzberg AF, Nemeroff CB. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology*. Arlington: American Psychiatric Pub; 2009: 540-3.
20. Vinay K, Abdul K, Abbas NF. *Pathology*. Philadelphia Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2005: 60-5
21. Deavall DG, Martin EA, Horner JM, Roberts R. Drug-Induced Oxidative Stress and Toxicity. *J Toxicol*[Internet]. 2012 [cited 2015 Des 1];2012:1-13. doi:10.1155/2012/645460. Available from: www.hindawi.com
22. Dey P, Saha MR, Sen A. An Overview on Drug-Induced Hepatotoxicity. *Asian J Pharm Clin Res*[Internet]. 2013 [cited 2015 Des 1];6(4):1-4. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84885910810&partnerID=tZOtx3y1>
23. Bayupurnama P. Hepatitis Imbas Obat dalam: Buku Ajar Penyakit Dalam Jilid I. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen IPD FKUI; 2006: 473-6
24. Action GH, Nxumalo N. Use of Psychotropic Medication in Liver Impairment [Internet]. c2012 [updated 2013 July; cited 2015 Nov 5]. Available from: www.merseycare.nhs.uk
25. Suryadi J. Daya Antioksidan Ekstrak Etanol Kulit Buah Manggis. *J Ilm Mhs Univ Surabaya*[Internet]. 2013 [cited 2015 Des 1];2(1):1-10. Available from: www.journal.ubaya.ac.id