

Perbandingan Aktivitas Antioksidan dan Toksisitas antara Drop Vitamin A dari Karotenoid Kulit Pisang Ambon dan β -Karoten

Harka Prasetya,^{1,2} Israhnanto Isradji,³ Suparmi,³ Adrian Hardec,⁴ Muhammad Fahryzal,⁴
Laili Durotul Azizah,⁴ Dita Ferwina Utari Ashar⁴

¹Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung- Sultan Agung Eye Center Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang, ²Sultan Agung Eye Center, Rumah Sakit Islam Sultan Agung, ³Bagian Biologi, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung, ⁴Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung

Abstrak

Pemanfaatan kulit pisang akibat peningkatan konsumsi pisang ambon perlu dilakukan, salah satunya sebagai alternatif sumber vitamin A alami (SUVITAL) untuk mengatasi kasus kekurangan vitamin A (KVA). Potensi karotenoid kulit pisang ambon sebagai SUVITAL belum banyak diteliti. Penelitian ini bertujuan menguji aktivitas antioksidan dan toksisitas terhadap hati dan ginjal dari drop vitamin A karotenoid kulit pisang ambon (DKKP) dibanding dengan β karoten (DBKM) pada kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) galur *New Zealand White*. DKKP dan DBKM dibuat sesuai formula vitamin A per 50.000 IU/mL. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Biologi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung selama September–Oktober 2015. Sebanyak 12 ekor kelinci jantan dibagi menjadi 3 kelompok: kontrol, DKKP, dan DBKM. Drop diberikan per oral sebanyak 5 mL/ekor/hari selama 7 hari. Efek antioksidan diuji berdasar atas kadar *malondialdehyde* (MDA) dan retinol serum darah, sedangkan toksisitas terhadap hati dan ginjal ditentukan berdasar derajat kerusakan hepatosit dan sel epitel tubulus proksimal ginjal. Hasil uji LSD menunjukkan bahwa kadar MDA dan retinol serum darah kelinci yang diberi DKKP tidak berbeda signifikan ($p > 0,05$) dibanding dengan DBKM, demikian juga dengan skor kerusakan hepatosit dan sel epitel tubulus proksimal ginjal. Aktivitas antioksidan drop vitamin A dari karotenoid kulit pisang ambon sama dengan drop β -karoten murni. Drop vitamin A dari karotenoid kulit pisang tidak toksik terhadap histopatologi hati dan tubulus proksimal ginjal. [MKB. 2017;49(1):1–7]

Kata kunci: Antioksidan, drop vitamin A, karotenoid, kulit pisang ambon, toksisitas

Antioxidant Activity and Toxicity of Vitamin A Drop from *Ambon Peel* Carotenoid and Pure β -carotene

Abstract

The increased consumption of ambon banana has resulted in increased amount of banana peel; which opens an opportunity to use them as a natural vitamin A alternative source to prevent vitamin A deficiency (VAD). The potential use of banana peel as a vitamin A supplement has not been much investigated. This study was conducted to measure the antioxidant activities and toxicity of vitamin A drop from carotenoids of *Ambon banana peel* (DKKP) in comparison with the vitamin A drop containing pure β -carotene (DBKM) on *New Zealand White rabbits' liver and kidney (Oryctolagus cuniculus)*. The DKKP and DBKM were formulated according to the formula of vitamin A per 50,000 IU/ml. Twelve male rabbits were divided into 3 groups, i.e., control, DKKP, and DBKM. DKKP and DKKP groups received 5 ml/day oral dose for 7 days. Malondialdehyde (MDA) and retinol from blood serum were measured as the parameters of antioxidant activities while the hepatocyte and proximal tubule epithelium damage score were used to detect toxicity in liver and kidney. LSD test results showed that the levels of MDA and retinol in the blood serum of the DKKP group were not significantly different ($p > 0.05$) from those of the DBKM group. A similar situation was also seen for the hepatocyte damage score of the liver and proximal tubular epithelial cells of kidney. The antioxidant activities of vitamin A drop from banana peel carotenoid was equal to that of the vitamin A drop from pure β -carotene. Vitamin A drop from carotenoid of banana peel is safe to be consumed and have no effect on hepatic histopathology and renal proximal tubules. [MKB. 2017;49(1):1–7]

Key words: *Ambon* banana peel, antioxidant, carotenoid, toxicity, vitamin A drop

Korespondensi: Harka Prasetya, dr., Sp M, Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta, mobile: 08122834180, e-mail: harkaprasetya21@gmail.com, suparmi@unissula.ac.id

Pendahuluan

Pisang ambon banyak digemari oleh masyarakat sebagai buah konsumsi segar. Di lain pihak, peningkatan konsumsi pisang ini mengakibatkan peningkatan kulit pisang yang telah dihasilkan sehingga diperlukan alternatif pemanfaatan kulit pisang, salah satunya sebagai alternatif sumber vitamin A alami (SUVITAL) untuk mengatasi kasus kekurangan vitamin A (KVA), terutama pada anak-anak. Kulit pisang (*Musa cevendish*) mengandung polifenol berupa asam galat dan flavonoid yang memiliki aktivitas antioksidan lebih tinggi daripada *butylated hydroxyl anisole* (BHA) sehingga berpotensi sebagai pengganti antioksidan sintetik.¹ Kulit pisang ambon yang berwarna kuning mengandung karotenoid yang terdiri atas α karoten, β karoten, dan *zeaxantin*² dengan aktivitas antioksidan secara *in vitro* menggunakan metode DPPH sebesar 2.350,3 ppm lebih tinggi daripada β karoten murni dengan nilai 565,76 ppm.³

Keberadaan antioksidan mampu mengurangi jumlah radikal bebas sehingga dapat mencegah peroksidasi lipid yang ditandai dengan terdapat penurunan kadar malonedialdehid (MDA) di dalam serum darah.⁴ Penurunan kadar MDA serum darah juga merupakan indikator aktivitas antioksidan propolis pada hewan coba model sepsis.⁵ Antioksidan berpotensi akan melindungi hati dari kerusakan akibat dari radikal bebas (hepatoprotektif), sebagaimana yang dilaporkan oleh Vidyaniati dkk.⁶ bahwa efek antioksidan ekstrak pegagan lebih baik daripada vitamin E, yang ditandai dengan penurunan kadar MDA dan SGPT serta mencegah nekrosis jaringan hati pascainduksi CCl_4 .

Efek hepatoprotektif antioksidan juga dapat ditinjau berdasar atas gambaran degenerasi sel hati,⁷ selain daripada itu kadar retinol serum dapat dijadikan indikator status vitamin A ketika cadangan vitamin A dalam hati berada dalam batas $<0,07$ atau $>1,05 \mu\text{mol/g}$ hati.⁸ Suplementasi provitamin A dari karotenoid β -karoten pada dosis rendah mampu melindungi kerusakan hati, akan tetapi pada dosis tinggi dapat menyebabkan peningkatan kerusakan hati akibat induksi alkohol.⁹ Suplementasi minyak buriti yang mengandung β -karoten pada pakan tikus berpengaruh meningkatkan kadar retinol serum dan hepatik,¹⁰ demikian juga pemberian drop vitamin A karotenoid dari kulit pisang ambon dosis 21,6 mg/ekor/hari selama 14 hari terbukti meningkatkan kadar retinol serum darah tikus secara signifikan dibanding dengan kelompok kontrol.¹¹ Oleh karena itu, aktivitas

antioksidan karotenoid yang terkandung dalam kulit pisang diduga dapat berpengaruh pada hati dan kadar retinol darah.

Suplementasi β -karoten sebagai suplemen vitamin A dalam jangka panjang juga diduga dapat memengaruhi suatu keadaan gambaran degenerasi ginjal. Pemberian vitamin A dengan dosis 8.000 dan 15.000 IU/kgBB selama 21 hari pada tikus dapat menyebabkan hipervitaminosis A yang ditandai dengan meningkatnya jumlah sel apoptotik pada hati dan epitelium tubular ginjal.¹² β -karoten dengan dosis 10, 30, dan 100 mg/kgBB menunjukkan efek proteksi pada jaringan ginjal tikus yang mengalami iskemik ginjal.¹³

Penelitian ini bertujuan membandingkan drop vitamin A dari karotenoid kulit pisang (DKKP) dan β -karoten murni (DBKM). Efek antioksidan diamati berdasarkan atas parameter biokimia serum darah, yaitu kadar kadar MDA dan kadar retinol. Uji toksisitas terhadap hati dan ginjal masing-masing diamati berdasarkan atas gambaran derajat kerusakan hepatosit dan juga tubulus ginjal pada hewan coba kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) galur *New Zealand White* jantan. Hasil penelitian ini diharapkan dapat mendorong pemanfaatan kulit pisang ambon kuning sebagai drop vitamin A alami. Formula drop dipilih karena pemberian membutuhkan volume kecil sehingga praktis digunakan.

Metode

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan penelitian *post test only control group design*. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Biologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung (FK UNISSULA) pada bulan September sampai Oktober 2015. Persetujuan etik penelitian diperoleh dari Unit Bioetik FK UNISSULA.

Pisang ambon kuning diperoleh dari penjual pisang di pasar Genuk Semarang. Karotenoid kulit pisang ambon diperoleh dengan ekstraksi mempergunakan pelarut aseton dan dipartisi menggunakan dietil eter sesuai dengan metode penelitian sebelumnya². DKKP dibuat menurut formula vitamin A per 50.000 IU/mL dengan mengganti vitamin A palmitat menjadi ekstrak karotenoid dari kulit pisang ambon.¹⁴ Komposisi DKKP terdiri atas 3,0 g karotenoid kulit pisang ambon; 10,0 g *chremophor* RH 40; 5,0 g *lutrol* E 400; 0,1 g *butylhydroxytoluene* (BHT); dan 81,9 g air. DBKM dibuat dari β -karoten murni (Nacalai Tesque, Inc) dengan formula yang sama dan

digunakan sebagai pembandingan.

Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) galur *New Zealand White*, jantan, umur 2-3 bulan, bobot badan 2-2,5 kg dipelihara di dalam kandang individual dengan pakan dan minum diberikan secara *ad libitum*. Sebanyak 12 ekor kelinci dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok I sebagai kontrol normal yang diberi akuades, kelompok II diberi DKKP, kelompok III diberi DBKM. Drop diberikan per oral sebanyak 5 mL/ekor/hari selama 7 hari.

Pada hari ke-8 dilakukan pengambilan darah dari vena telinga. Jarum suntik 3 mL ditusukkan ke dalam vena lateralis yang terdapat di ujung telinga yang sudah disterilkan dengan alkohol *swap*. Darah yang keluar ditampung pada tabung eppendorf 1,5 mL yang sudah diberi EDTA, kemudian disentrifus dengan kecepatan 3.000 rpm selama 10 menit. Supranatan hasil sentrifuge berupa serum darah yang dikoleksi untuk diukur kadar *malondialdehyde* (MDA) dan retinol. Kadar MDA diukur menggunakan metode *thio barbituric acid reactive substance* (TBARS) dengan mengukur kompleks MDA-TBA berwarna *pink* pada spektrofotometer panjang gelombang 532 nm. Kadar retinol diukur dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 450 nm. Pengukuran kadar MDA dan retinol dilakukan di laboratorium Gizi Pusat Antar Universitas UGM Yogyakarta.

Uji toksisitas terhadap hati dan ginjal dari DKKP dan DBKM diamati berdasar atas gambaran histopatologi hati dan ginjal pada kelompok II dan III. Isolasi hati dan ginjal dilakukan setelah pengambilan darah dengan cara kelinci dinarkose menggunakan eter. Setelah dibedah, hati dan ginjal diambil kemudian dicuci dengan NaCl fisiologis dan dimasukkan ke dalam dapar formalin 10% selama 48 jam. Preparat diwarnai dengan *hematoxylin eosin* (HE). Pembacaan gambaran histopatologi menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x. Pembuatan preparat dan pembacaan preparat histopatologi dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi, UGM Yogyakarta.

Gambaran histopatologi hati yang diamati

berdasarkan skor sel hepatosit yang mengalami perubahan gambaran histologi yang ditandai dengan degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik, dan nekrosis. Pengamatan dilakukan pada 40 sel hepatosit dari masing-masing 5 lapang pandang. Skor tiap sel digunakan untuk menghitung rata-rata bobot skor tiap-tiap kelinci. Skoring derajat histopatologi hati, yaitu skor 1 normal (tampak sel berbentuk poligonal, sitoplasma berwarna merah homogen dan dinding sel berbatas tegas); skor 2 degenerasi parenkimatososa (tampak sitoplasma keruh karena terdapat endapan protein); skor 3 degenerasi hidropik (tampak vakuola pada sitoplasma sel maupun di sekeliling inti sel); dan skor 4 nekrosis (tampak inti sel piknotik dan sitoplasma sel menggumpal).

Gambaran histopatologi tubulus proksimal ginjal berupa jumlah kerusakan sel tubulus proksimal ginjal diamati dalam 5 lapang pandang pada 100 sel tubulus. Derajat kerusakan dibagi menjadi normal, atrofi tubulus, dilatasi tubulus inflamasi interstitial, edema, *hemorrhage*, dan nekrosis. Skoring kerusakan jaringan ginjal mengacu pada kriteria sebagai berikut: 1= lesi <25% total lapang pandang; 2= lesi 25-<50% total lapang pandang; 3= 50-<75% total lapang pandang; 4= lesi ≥75% total lapang pandang.

Data kadar MDA, retinol, skor kerusakan hepatosit, dan juga kerusakan tubulus proksimal ginjal diuji normalitas dengan uji *Shapiro Wilk* dan homegenitas dengan uji *lavene statistic*. Uji beda parametrik menggunakan *One Way ANOVA* dan dilanjutkan dengan uji *Post Hoc LSD (Least Significant Difference)*. Analisis data menggunakan SPSS 22.0 for Windows.

Hasil

Kelinci yang telah diberi DKKP maupun DBKM menunjukkan kadar MDA yang lebih rendah dibandingkan dengan kelinci normal ($p < 0,05$). Hasil uji LSD telah memperlihatkan bahwa efek pemberian DKKP dan DBKM tidak berbeda secara signifikan ($p > 0,05$) dalam menurunkan

Tabel 1 Kadar MDA dan Retinol Serum Darah Kelinci pada Tiap Kelompok

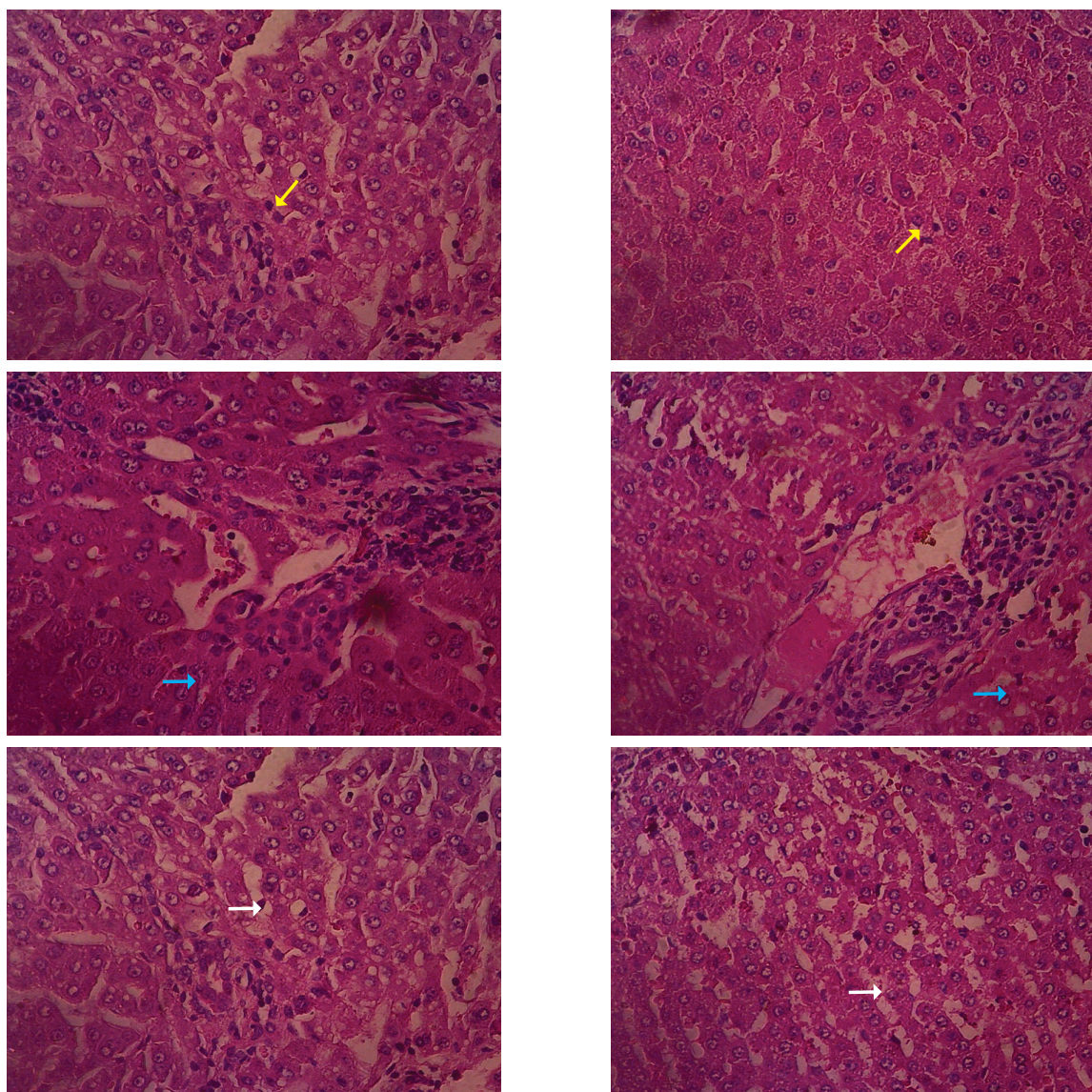
Kelompok Perlakuan	Kadar MDA (nmol/mL)	Kadar Retinol (µg/dL)
Kontrol	0,96±0,12 ^a	22,50 ± 0,75 ^a
DKKP	0,39±0,06 ^b	28,38 ± 1,06 ^b
DBKM	0,49±0,03 ^b	28,57 ± 0,93 ^b

Keterangan: angka yang diikuti oleh *superscript* dengan huruf yang berbeda menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) berdasar atas hasil uji LSD

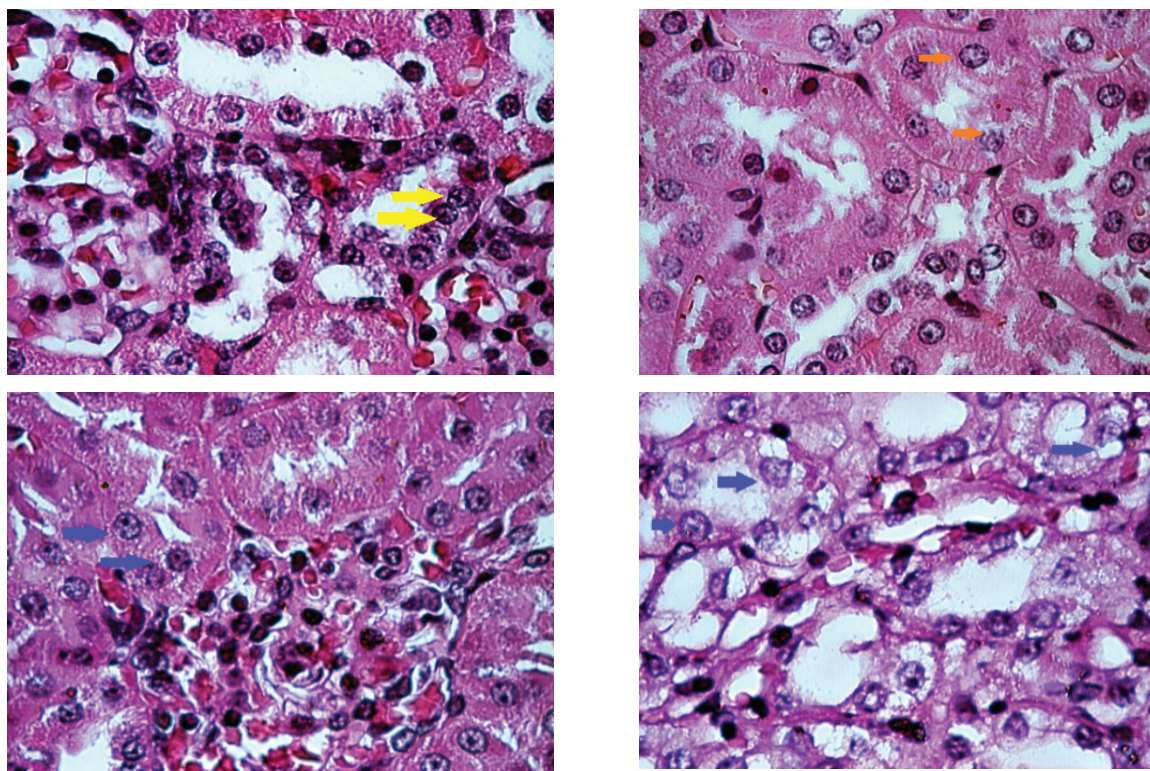
Tabel 2 Skor Histopatologi Hati dan Tubulus Proksimal Ginjal Rata-rata

Kelompok Perlakuan	Skor Histopatologi			
	Hati		Tubulus Proksimal Ginjal	
	Rata-rata ± SD	p	Rata-rata ± SD	p
DKKP	2,00 ± 0,89	0,29	3,67 ± 0,52	0,46
DBKM	1,50 ± 0,84		3,33 ± 0,82	

Keterangan: p diperoleh dari hasil uji nonparametrik Mann Whitney



Gambar 1 Gambaran Histopatologi Hati pada Kelinci yang Diberi: (a) DKKP, (b) DBKM. Panah kuning menunjukkan hepatosit normal (skor 1); panah biru muda menunjukkan hepatosit mengalami degenerasi paenkimatosia (skor 2), panah putih menunjukkan hepatosit mengalami degenerasi hidropik (skor 3)



Gambar 2 Gambaran Histopatologi Tubulus Proksimal Ginjal pada Kelinci yang Diberi: (a) DKKP, (b) DBKM. Panah kuning menunjukkan hepatosit normal (skor 1); panah biru muda menunjukkan hepatosit mengalami degenerasi parenkimatosa (skor 2), panah putih menunjukkan hepatosit mengalami degenerasi hidropik (skor 3).

kadar MDA serum darah kelinci (Tabel 1). Hal ini menunjukkan bahwa efektivitas DKKP sama dengan DBKM.

β -karoten dalam kulit pisang ambon berperan sebagai provitamin A yang akan diubah menjadi retinol. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian ini bahwa kadar retinol serum darah kelinci setelah pemberian DKKP maupun DBKM lebih tinggi secara signifikan ($p < 0,05$) dibanding dengan kelompok kontrol. Efek DKKP pada kadar retinol sama dengan drop β -karoten murni ($p > 0,05$; Tabel 1).

Hepatosit pada hati yang diberi DKKP ditemukan skor 1, 2, dan 3, sedangkan hepatosit pada kelinci yang diberi DBKM banyak ditemukan skor 1 dan 2 (Gambar 1). Hasil uji Mann Whitney menunjukkan bahwa skor sel epitel histopatologi tubulus proksimal ginjal kelinci rata-rata yang diberi DKKP lebih tinggi bila dibanding dengan skor kerusakan sel epitel histopatologi tubulus proksimal kelinci yang diberi DBKM meskipun tidak berbeda secara signifikan ($p > 0,05$; Tabel 2, Gambar 2).

Pembahasan

Penurunan kadar MDA pada kelinci yang diberi drop karotenoid dari kulit pisang ambon dan β -karoten diduga karena keduanya mempunyai aktivitas antioksidan yang dapat mencegah pembentukan MDA dari peroksidasi lipid. Aktivitas antioksidan pada karotenoid berpengaruh menurunkan radikal bebas dalam tubuh kelinci dengan cara memadamkan oksigen *singlet*, yaitu memindahkan energi dari molekul oksigen *singlet* ke molekul karotenoid.¹⁵

β karoten memiliki reaksi dengan radikal hidroperoksil lemak sehingga melindungi lemak dari reaksi peroksidasi (perubahan lemak tidak jenuh menjadi lemak yang bersifat oksidan).¹⁶ Radikal bebas yang berlebihan menyebabkan stres oksidatif yang ditandai dengan peningkatan kadar MDA.⁴ Akan tetapi, dalam penelitian ini tidak menggunakan kelinci yang diinduksi tinggi radikal bebas.

Peningkatan kadar retinol di dalam serum darah kelinci yang diberi drop karotenoid kulit

pisang ambon dan β -karoten tidak berbeda, hal ini diduga karena β -karoten yang terkandung karotenoid dalam kulit pisang ambon.² β -karoten diabsorpsi oleh usus dalam bentuk utuh atau dipecah dalam traktus intestinal yang dilarutkan dengan bantuan dari asam empedu sebagai pengemulsi lemak. Selanjutnya, diuraikan di mukosa usus oleh karoten dioksigenase yang menghasilkan 2 (dua) molekul retinaldehida, kemudian direduksi menjadi retinol oleh enzim reduktase aldehid diesterifikasi. Retinol selanjutnya didegradasi oleh lipoprotein lipase menjadi kilomikron-kilomikron yang kecil yang mengandung retinol. Kilomikron-kilomikron ditranspor menuju pembuluh darah dan hati, lalu digabungkan dengan asam palmitat dan disimpan dalam bentuk retinil-palmitat. Apabila diperlukan oleh sel-sel tubuh, retinil palmitat diikat oleh protein pengikat retinol (PPR) atau *retinol-binding protein* (RBP). Selanjutnya, ditransfer ke *transthyretin* untuk ditranspor ke sel-sel jaringan. Vitamin A yang tidak diperlukan sel-sel tubuh disimpan di dalam hati, ginjal, dan jaringan adiposa. Vitamin A dapat terakumulasi dengan mudah di dalam tubuh akan tetapi lambat diekskresikan sehingga akan mengakibatkan hipervitaminosis yang ditandai dengan adanya anoreksia, *jaundice*, muntah, dan penglihatan kabur.¹⁷

Efek proteksi yang dimiliki oleh karotenoid ekstrak kulit pisang ambon pada ginjal itu disumbangkan oleh kandungan β -karoten di dalamnya yang memiliki aktivitas antioksidan. β -karoten dosis 10, 30, dan juga 100 mg/kgBB memiliki efek proteksi pada jaringan ginjal tikus yang mengalami iskemik ginjal.¹⁵ Hasil ini menunjukkan drop vitamin A dari karotenoid kulit pisang ambon 5 mL/ekor/hari selama 7 hari aman terhadap hati dan ginjal. Ekstrak kulit pisang dapat memberikan efek perlindungan pada hepatoksisitas akut kelinci yang sebelumnya diinduksi oleh CCl₄ karena terdapat peningkatan aktivitas antioksidan.¹⁸

Simpulan, efek antioksidan drop vitamin A dari karotenoid kulit pisang ambon sama dengan drop β -karoten murni terhadap kadar MDA dan retinol serum darah kelinci jantan galur *New Zealand White* yang ditandai tidak ada perbedaan kadar MDA dan retinol serum darah. Drop vitamin A dari karotenoid kulit pisang ambon dosis 5 mL/ekor/hari selama 7 hari aman tidak berpengaruh pada histopatologi hati dan tubulus proksimal ginjal. Penelitian lebih lanjut perlu dilakukan menggunakan kelinci yang mengalami defisiensi vitamin A dan juga mengukur kadar β -karoten dalam drop karotenoid kulit pisang

ambon maupun serum darah sehingga dapat diketahui secara pasti potensi drop karotenoid dari kulit pisang sebagai sumber vitamin A.

Ucapan Terima Kasih

Penelitian ini dibiayai oleh FK UNISSULA melalui dana penelitian kelompok tahun anggaran 2013/2014 dengan Nomor kontrak 22/P-KEL/UPR-FK/XI/2013 Tanggal 1 November 2013 dan Tahun Anggaran 2014/2015 No. Kontrak 22/P-KEL/UPR-FK/I/ 2015 Tanggal 12 Januari 2015.

Daftar Pustaka

1. Kurhade AH, Waghmare JS, Effect of banana peel oleoresin on oxidative stability of sunflower and soybean oil. *J Food Processing Preservation*. 2015;39(6):1788-97.
2. Suparmi, Harka P. Isolation and identification of carotenoid pigments of yellow ambon banana peel (*Musa paradisiaca sapientum* L.). *Proceeding of Humboldt Kolleg: Synergy, Networking and The Role of Fundamental Research Development in ASEAN in conjunction with the International Conference on Natural Sciences (ICONS); 2011 July 9-11; Malang, Indonesia; Ma Chung University: 2011.*
3. Suparmi, Harka P. Aktivitas antioksidan ekstrak kasar pigmen karotenoid pada kulit pisang ambon kuning (*Musa paradisiaca sapientum*): potensi sebagai suplemen vitamin A. *Sains Medika*. 2012;4(1):78-88.
4. Smarsh DN, Williams CA, Oxidative stress and antioxidant status in standardbreds: effect of age and training in resting plasma and muscle. *J Equine Veterinary Sci*. 2017;48:93-102,
5. Diding HP, Endang LS, A Guntur H. Ekstrak etanol propolis isolat menurunkan derajat inflamasi dan kadar malondialdehid pada serum tikus model sepsis. *MKB*. 2013; 45(3):161-6.
6. Putri V, Armaya A, Herri SS. Perlindungan hepatotoksisitas ekstrak metanol pegagan dibanding vitamin E pada tikus model hepatitis. *MKB*. 2014;42(3):101-7.
7. Asep S, Herri SS. Antioksidan ekstrak air biji kopi robusta Lampung dalam menghambat degenerasi sel hati tikus model hepatitis yang diinduksi CCL4. *MKB*. 2012;44(3):127-32.

8. Permiasih D. Penilaian status vitamin A secara biokimia. *Gizi Indon.* 2008;31(2):92-7.
9. Stice CP, Wang XD. Carotenoids and alcoholic liver disease. *Hepatobil Surg Nutr.* 2013; 2(5):244-7.
10. Aquino JDS, Vasconcelos MHDA, Pessoa DCNDP, Soares JKB, Prado JPDS, Mascarenhas RDJ, dkk. Intake of cookies made with buriti oil (*Mauritia flexuosa*) improves vitamin A status and lipid profiles in young rats. *Food Function.* 2016;7(10):4442-50.
11. Suparmi, Harka P, Martanto M, Lasmono TS. Effects of β -carotene from yellow ambon banana peel on rat serum retinol level. *J Pure App Chem Res.* 2014;3(2):83-8.
12. Mahassni S, N Al-Shaikh. Effects of vitamin A overdose on rat's organs involved in immunity and vitamin A storage. *Acta Alimentaria.* 2014.43(3):452-8.
13. Hosseini F, Naseri MK, Badavi M, Ghaffari MA, Shahbazian H, Rashidi I. Effect of beta carotene on lipid peroxidation and antioxidant status following renal ischemia/reperfusion injury in rat. *Scand J Clin Lab Invest.* 2010;70(4):259-63.
14. Bühler V. Generic drug formulations. Swiss: BASF Fine Chemicals., [diunduh 20 November 2014]. Tersedia dari: diambil dari: www.ut.ee/ARFA/tehnol/generic.pdf.
15. Panjaitan TD, Budhi P, Limantara L. Peranan karotenoid alami dalam menangkal radikal bebas dalam tubuh [tesis]. Medan: Universitas Sumatera; 2010.
16. Orak HH, KaramaAM, Orak A, Amarowicz R. Antioxidant potential and phenolic compounds of some widely consumed Turkish white bean (*Phaseolus vulgaris* L.) varieties. *Polish J Food Nutr Sci.* 2016; 66(4):253-60.
17. Ramanathan VS, Hensley G, French S, Eysselein V, Chung D, Reicher S and Pham B. Hypervitaminosis A inducing intra-hepatic cholestasis - a rare case report. *Exp Mol Pathol.* 2009;88;324-5.
18. El-baky MSA, Ahmed LF. Effect of some fruits and vegetables peels extract on CC_{14} induced hepatic injury in rats. *Med J Cairo Univ.* 2011;79(1):49-57.