

**UJI TOKSISITAS SUBKRONIS KOMBINASI SENYAWA
ALFA MANGOSTIN, KURKUMINOID, METIL SINAMAT,
PIPERIN DAN VITAMIN-C DALAM FORMULA SUPLEMEN
JET-20 TERHADAP TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*)
MENGUNAKAN METODE OECD 408**

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**NURI ASMINAWATI
A 171 037**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA
YAYASAN HAZANAH
BANDUNG
2021**

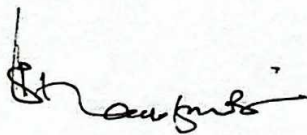
**UJI TOKSISITAS SUBKRONIS KOMBINASI SENYAWA
ALFA MANGOSTIN, KURKUMINOID, METIL SINAMAT,
PIPERIN DAN VITAMIN-C DALAM FORMULA SUPLEMEN
JET-20 TERHADAP TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*)
MENGUNAKAN METODE OECD 408**

**NURI ASMINAWATI
A 171 037**

Oktober 2021

Disetujui oleh:

Pembimbing



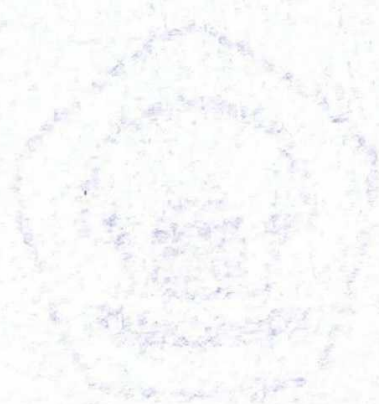
Prof. Dr. apt. Aang Hanafiah Ws

Pembimbing



apt. Maria Ulfah, 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 Allah SWT sebagai rasa syukur atas ridho dan karunia-Nya serta kedua orang tua saya dan kakak-kakak saya yang telah memberikan kasih sayang, dukungan, semangat, dan selalu mendoakan di setiap saat. Terimakasih juga saya ucapkan kepada dosen wali saya ibu Hesti Riasari, dosen pembimbing saya bapak Prof. Aang Hanafiah dan ibu Maria Ulfah atas bimbingan serta arahan penuh kepada saya sampai skripsi ini terselesaikan.

ABSTRAK

Suplemen JET-20 merupakan suplemen kesehatan yang mengandung kombinasi dari isolat alfa-mangostin, piperin, kurkuminoid, metil sinamat dan vitamin C yang mempunyai khasiat sebagai imunomodulator. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menguji keamanan subkronis suplemen JET-20 pada hewan tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) jantan dan betina dengan metode OECD 408. Pada penelitian ini tikus dikelompokkan menjadi 5 kelompok uji, yaitu kelompok normal, kelompok uji dosis 2,75mg/Kgbb, 500mg/Kgbb, 1000 mg/Kgbb dan satelit 1000 mg/Kgbb. 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.

Kata Kunci : *Suplemen JET-20, uji toksisitas subkronis, metode OECD 408*

ABSTRACT

JET – 20 is a health supplement containing a combination of alpha-mangostin isolate, piperin, curcuminoids, methyl cinnamate and vitamin C which has a function as an immunomodulator agent. The purpose of this study was to verify the subchronic toxicity of JET-20 supplementation in male and female Wistar rats (Rattus norvegicus) using the OECD 408 method. In this study, rats were groups into 5 test groups, namely the normal group, the group at a dose of 2,75mg/kgBW, 500mg/kgBW, 1000 mg/kgBW and satellite of 1000mg/kgBW. The test material was given orally for 28 days. The results indicated that the administration of JET-20 supplements to test animals did not show any signs of toxicity or death. Hispathological observations of the stomach, liver, heart, spleen, kidney and lungs did not show any abnormalities.

Keyword : JET-20 supplement, subchronic toxicity test, OECD 408 method.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim,

Puji dan syukur penulis ucapkan ke hadirat Allah SWT karena atas segala berkah rahmat dan ridho-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul **“Uji Toksisitas Subkronis Kombinasi Senyawa Alfa Mangostin, Kurkuminoid, Metil Sinamat dan Piperin dalam Formula Suplemen JET-20 terhadap Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) menggunakan Metode OECD 408”**

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

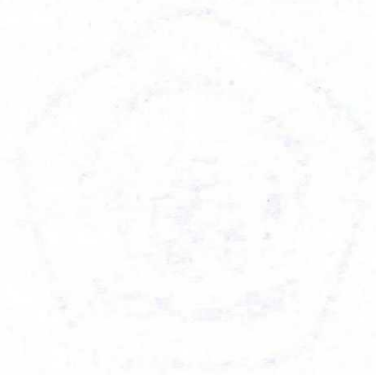
Penulis mengucapkan terimakasih kepada dosen pembimbing Prof. Dr. apt. Aang Hanafiah Ws., dan apt. Maria Ulfah, M.Si, atas bimbingan, nasihat, dukungan serta pengorbanan yang diberikan. Pada kesempatan ini tidak lupa penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. apt. Adang Firmansyah, M.Si, selaku Ketua Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
2. apt. Hesti Riasari, M.Si, selaku Dosen Wali,
3. Seluruh staf dosen, staf administrasi serta karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
4. Kepada kedua orang tua, kakak-kakak dan keluarga besar yang telah memberikan nasihat, do'a dan dukungan sampai saat ini.
5. Rekan seperjuangan angkatan 2017 yang telah memberikan sukacita selama penulis kuliah di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
6. Sahabat-sahabat terbaik yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang selalu mendukung, mendoakan dan memberikan perhatiannya dalam menyelesaikan skripsi ini.

Dalam penyusunan skripsi ini masih banyak kesalahan dan kekurangan karena keterbatasan pengetahuan Penulis. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati diharapkan masukan berupa kritik dan saran yang bersifat membangun untuk perbaikan di masa yang akan datang.

Bandung, Oktober 2021

Penulis



DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	i
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR LABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Identifikasi Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Kegunaan Penelitian	4
1.5 Waktu dan Tempat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Suplemen	5
2.2 Suplemen JET-20.....	5
2.3 Deskripsi Senyawa	5
2.3.1 Kurkuminoid	5
2.3.2 Alfa Mangostin.....	6
2.3.3 Metil Sinamat	7
2.3.4 Piperin	8
2.3.5 Vitamin C	9
2.4 Uji Toksisitas	9
2.4.1 Uji Toksisitas Akut Oral.....	10
2.4.2 Uji Toksisitas Subkronis Oral	11
2.4.3 Uji Toksisitas Kronis Oral.....	12
2.5 Hewan Uji	13
2.6 Metode Standar OECD 408	13
2.7 Organ Sasaran	14

2.7.1 Hati	14
2.7.2 Ginjal	15
2.7.3 Jantung.....	16
2.7.4 Lambung.....	16
2.7.5 Limpa.....	17
2.7.6 Paru-paru	18
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 Prosedur 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 Monitoring Berat Badan dan Konsumsi Makanan	20
3.2.6 Pengamatan Hewan Uji	21
3.2.7 Pemeriksaan Makroskopik	21
3.2.8 Penimbangan Organ	21
3.2.9 Pemeriksaan Mikroskopik	21
3.2.10 Evaluasi Hasil	22
BAB IV HASIL DAN PENELITIAN	23
4.1 Persiapan Hewan Uji	23
4.2 Persiapan Bahan Uji	24
4.3 Uji Toksisitas Subkronis dengan Metode OECD 408.....	27
4.4 Hasil Makropatologi dan Hispatologi Organ	32
BAB V KESIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA	53
5.1 Kesimpulan	53
5.2 Alur Penelitian Selanjutnya.....	53

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Kriteria Hewan Uji	13
4.1 Karakteristik Organoleptis Sediaan Suplemen Jet-20	24
4.2 Karakteristik Isolat Mangostin	25
4.3 Karakteristik Isolat Kurkuminoid	25
4.4 Karakteristik Isolat Metilsinamat	26
4.5 Karakteristik Isolat Piperin	26
4.6 Karakteristik Vitamin C	27
4.7 Pengamatan Tanda-Tanda Toksisitas Dosis Rendah	29
4.8 Pengamatan Tanda-Tanda Toksisitas Dosis Sedang	30
4.9 Pengamatan Tanda-Tanda Toksisitas Dosis Tinggi	31
4.10 Hasil Pengamatan Makroskopik Organ	34
4.11 Hasil Skoring Makroskopik Organ	34
4.12 Hasil Skoring Histopatologi Organ Lambung	36
4.13 Pengamatan Histopatologi Organ Jantung	38
4.14 Hasil Skoring Kongesti Limpa	41
4.15 Hasil Skoring Nekrosis Limpa	41
4.16 Hasil Skoring Hemapoiesis Ekstramedular Limpa	41
4.17 Hasil Skoring Perubahan Diameter Pulpa Alba	42
4.18 Kriteria Skoring Histopatologi Limpa	42
4.19 Hasil Skoring Histopatologi Hati	45
4.20 Hasil Skoring Kongesti Paru-Paru	47
4.21 Hasil Skoring Inflamasi Paru-Paru	47
4.22 Hasil Skoring Nekrosis Paru-Paru	47
4.23 Kriteria Skoring Histopatologi Paru-Paru	48
4.24 Hasil Skoring Histopatologi Organ Ginjal	50
4.25 Kriteria Skoring Histopatologi Ginjal	51

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Struktur Kurkuminoid	5
2.2 Struktur Alfamangostin	6
2.3 Struktur Metilsinamat	7
2.4 Struktur Piperin	8
2.5 Struktur Vitamin C	9
4.1 Berat Badan Tikus Selama Aklimatisasi	23
4.2 Berat Badan Tikus Setelah Pemberian Jet-20	32
4.3 Hasil Histopatologi Organ Lambung	35
4.4 Hasil Histopatologi Organ Jantung	37
4.5 Hasil Histopatologi Organ Limpa	40
4.6 Hasil Histopatologi Organ Hati	44
4.7 Hasil Histopatologi Organ Paru-Paru	46
4.8 Hasil Histopatologi Organ Ginjal	49

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran

1. Surat keterangan persetujuan etik.....	57
2. Sertifikat analisis senyawa bioaktif.....	58
a. Sertifikat analisis mangostin.....	58
b. Sertifikat analisis kurkumin.....	59
c. Sertifikat analisis metilsinamat.....	60
d. Sertifikat analisis piperin.....	61
3. Alur kerja penelitian.....	62
4. Alat dan bahan yang digunakan.....	65
5. Pembuatan larutan <i>Buffer Phosphate Formalin</i> 10%.....	67
6. Tanda-tanda toksisitas.....	68
7. Berat badan tikus selama aklimatisasi.....	71
8. Berat badan tikus setelah perlakuan.....	72
9. Berat organ.....	73
10. Perhitungan Dosis.....	74
11. Histopatologi Organ.....	77

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.
- Ahmad, N. et al. 2012. *Biological Role of Piper Nigrum L. (Black Pepper): A Review*. Departement of Biotechnology. Islamabad. Pakistan
- Anonim. 2008. *Pengelolaan Laboratorium Fisika Sekolah Menengah Atas*. Jakarta: Direktorat Jenderal Manajemen Pendidikan Dasar dan Menengah Direktorat Pembinaan Sekolah Menengah Atas.
- Anonim. 2011. *Memahami Berbagai Macam penyakit*. Dialih bahasakan oleh Paramita. Jakarta : PT Indeks.
- BPOM RI. 2014. *Pedoman Uji Toksisitas nonklinik Secara In Vivo*. Jakarta : Badan Pengawas Obat dan Makanan RI.
- Brat,P., dkk. 2008. *Stability and Analysis of Phenolic Pigments*. In: Socaciu C (eds) *Food Colorant Chemical and Functional Properties*. CRC Press, Boca ration.
- Chattopadhyay, I., K. Biswas, U. Bandyopadhyay, R. K. Banerjee. 2004. *Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications*. Current Science. 87:44-50.
- Claus, E. P., Tyler, V. E and Brady, L. R., 1970, *Pharmacognosy*, 6th Edition, 160, Lea and Febiger, Philadelphia.
- Darelanko, M.J., and Manfred, A.H., 2002. *Handbook of Toxicology, Second Edition*, CRC Press, USA.
- Depkes RI. 1980. *Materia Medika Indonesia*. Jilid II. Jakarta. Hal. 94-98
- Donatus, I.A. 2005. *Toksikologi Dasar, Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi*, Fakultas Farmasi, UGM, Yogyakarta
- Fenaroli. 2005. *Handbook of Flavor Ingredients Fifth Edition*. CRC Press.
- Guyton AC, Hall JE. 1997. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Setiawan I, Tengadi KA, Santoso A, *penerjemah*. Jakarta : EGC terjemahan dari Textbook of

Medical Physiology.

- Hakim, L., Sulistio, M., Ilyas, R., 2007. *Acute toxicity test of standardized ethanolic extract of Senggugu (Clerodendrum serratum L. Moon) root bark.* Indones. J. Pharm. 1-7.
- Handani, K.S., Utami, W.S., Hermansyah, B., Normasari, R., 2018. *Histopathological Changes in the Wistar Rats Liver Treated with Bangle (Zingiber cassumunar Roxb.) Rhizome Ethanol Extract during Acute Toxicity Test.* J. Agromedicine Med. Sci. 4, hal 55-59.
- Harmita, dan Radji, M., 2008, Buku Ajar Analisis Hayati, Edisi 3, pp. 125-9, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta
- Hendriani, R. 2007. Uji Toksisitas Subkronis Kombinasi Ekstrak Etanol Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* Linn.) dan Rimpang Jahe Gajah (*Zingiber officinale* Rosc.) pada Tikus Wistar. Jatinangor: Fakultas Farmasi Unpad.
- Heyne K. 1987. Tumbuhan Berguna Indonesia II, Badan Litbang Kehutanan. Jakarta
- Huang, Qian-Sheng. Zhu, Yu-Jing. Li-Hua-Liang. Zhuang, Jiang-Xing. Zhang, Chun-Le. Zhou jing-jing. Li- Wen-Gang dan Chen, Qing-Xi (2009). *Inhiitory Effect of Methyl Trans-Cinnamate on Mushroom Torisinase and Its Antimicrobial.* J.Agric. Food Chem vol 57. Hlmn 2565-2569.
- Iswari, R, S dan Yuniastuti, A. 2006. Biokimia. Yogyakarta. Graha Ilmu.
- Jacobson, Kram., Keller KA. 2004. *Toxicology Testing Handbook.* Washington DC:Ork Basel..
- Kar, Ashutosh. 2013. Farmakognosi & Farmakobioteknologi. Jakarta : EGC.
- Kar, A., 2014, Farmakognosi dan Farmakobioteknologi, Terjemahan: July Manurung dkk., Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta. 2 (2): 503-504.
- Kocaadam, Sanlier. *Curcumin, an active component of turmeric (Curcuma longa), and its effects on health.* Crit. Rev. Food Sci. Nutr.. 2017; 57 (13):2889-2895.
- Letizia, C.S. Cocchiara, J. Lapczynski, A. Lalko, J. Api,A.M. (2005). *Fragrance material review on cinnamic acid.* Food and Chemical Toxycology Vol. 43 Hlm. 925-943.
- Loo, T., 1987, Ikhtisar Ringkas dari Dasar-Dasar Farmakognosi, Bunda Karya, Jakarta, 181. Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka, Jakarta.

- Masuda T., Jitoe A., Isobe J., Nakatani N., Yonemori S., 1993, *Anti Oxidative and Anti Inflammatory Curcumin Related Phenolics From Rhizomes of Curcumin Domestica*, J. Phytochem., 32, hal. 1557-1560
- Moongkarndi, P., N. Kosem, S. Kaslungka, O. Luanratana, N. Pongpan, and N. Neungton. 2004. *Antiproliferation, antioxidation and induction of apoptosis by Garcinia mangostana (mangosteen) on SKBR3 human breast cancer cell line*. J. Ethnopharmacol. 90 (1): 161-166.
- Norazah M. Mailina J. 2005. *Methyl Cinnamat: The major Component of Essential Oil of Alpinia Malaccensis Var Nobilis*, Journal of Tropical forest Science, vol 17 (4) . p: 631-633.
- Nugroho, A., Warditiani, N., Pramono, S., Andrie, M., Siswanto, E., Lukitaningsih, E., 2012. *Antidiabetic and antihyperlipidemic effect of Andrographis paniculata (Burm. f.) Nees and andrographolide in highfructose-fat-fed rats*. Indian J. Pharmacol. 44, 377. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.96343>
- OECD. 2001. *Acute Oral Toxicity - Class Method*. OECD Guidelines for the Testing Chemicals 423.
- Organization for Economic Cooperation and Development, 2001. *Guidelines for Testing of Chemicals*, OECD, 407 – 408.
- Patil, K. 2011. *Role of Piperine As A Bioavailability Enhancer*. Institute of Pharmacy. University Bhanpur. India
- Pei, Y. Q., (1983), *A review of pharmacology and clinical use of alkaloid ladae and its derivatives*, Epilepsia, 24(2), 177-182.
- Pothitirat W, Gritsanapan W. *HPLC quantitative analysis method for the determination of α -mangostin in mangosteen fruit rind extract*. Thai J Agric Sci. 2009 Nov 30;42(1):7–12.
- Qosim, W.A. 2007. *Kulit Buah Manggis Sebagai Antioksidan*. Lembaga Pengabdian Masyarakat (LPM) Universitas Padjajaran. Bandung.
- Sugihartini, N., Fajri, M.A., 2017. *Gambaran Histopatologi Organ Hati dan Ginjal Mencit Balb/c setelah Pemberian Krim Ekstrak Teh Hijau (Camellia sinensis L.)*. J. Farm. Dan Ilmu Kefarmasian Indones. 3, 32–38
- Sudarsono, dkk. (2002). *Dalam Tumbuhan obat II*. Yogyakarta: Universitas Gajah Mada Sekip Utara (hal.41).
- United States Environmental Protection Agency, 1996. *Health Effects Test guidelines OPPTS 870.3100.90 – Day Oral Toxicity*.

- Vasavirama, K. and Upender, M., 2014, *Piperine: A Valuable Alkaloid from Piper Species*, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6 (4): 34-38.
- Williams, L., Patrick W, R, T.T., 2009. *Atlas Anatomi*. Jakarta.
- World Health Organization, 2000. *General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine*, WHO MD.
- WHO. 2000. *General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine*. Geneva, p 1-2
- Yunitasari Liska S. P. 2011. *Gempur 41 Penyakit dengan Buah Manggis*. Pustaka Baru Press. Yogyakarta.