

**UJI TOKSISITAS SUBKRONIS FRAKSI DENGAN TITIK DIDIH
TERTINGGI DARI MINYAK PALA TERHADAP OTAK DAN
PANKREAS TIKUS PUTIH (*Rattus novergicus*)
GALUR WISTAR**



Oleh :
Faridatus Sholihah
26206205A

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2023**

**UJI TOKSISITAS SUBKRONIS FRAKSI DENGAN TITIK DIDIH
TERTINGGI DARI MINYAK PALA TERHADAP OTAK DAN
PANKREAS TIKUS PUTIH (*Rattus novergicus*)
GALUR WISTAR**

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm.)
Program Studi S1 Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh :

Faridatus Sholihah
26206205A

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2023**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul :

UJI TOKSISITAS SUBKRONIS FRAKSI DENGAN TITIK DIDIH TERTINGGI DARI MINYAK PALA TERHADAP OTAK DAN PANKREAS TIKUS PUTIH (*Rattus novergicus*) GALUR WISTAR

Oleh :

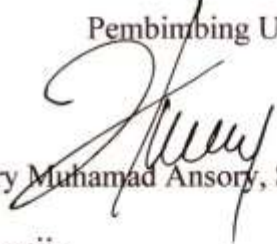
Faridatus Sholihah
26206205A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 08 Januari 2024

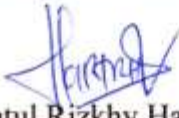
Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi
Dekan,

Dr. apt. Iswandi, S.Si., M.Farm.

Pembimbing Utama


Hery Muhammad Ansory, S.Pd., M.Sc.

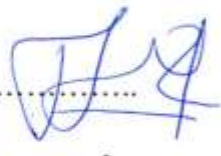
Pembimbing Pendamping


apt. Inaratul Rizkhy Hanifah, M.Sc.

Penguji :

1. Dr. apt. Gunawan Pamudji Widodo, M.Si.
2. Dr. apt. Ika Purwidyaningrum, S.Farm., M.Sc.
3. apt. Ghani Nurfiana Fadma Sari, M.Farm.
4. Hery Muhammad Ansory, S.Pd., M.Sc.

1. 

2. 

3. 

4. 

HALAMAN PERSEMBAHAN

Puji Syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat-Nya yang melimpah sehingga berkesempatan untuk menyelesaikan skripsi ini dengan baik dan tepat waktu, dengan segala kerendahan hati saya persembahkan skripsi ini kepada orang istimewa dan berjasa di dalam kehidupan saya, kepada :

1. Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya sehingga saya dapat menyusun dan menyelesaikan skripsi ini dengan lancar dan tepat waktu.
2. Bapak Hery Muhamad Ansory, S.Pd., M.Sc. dan Ibu apt. Inaratul Rizkhy Hanifah, M.Sc. selaku pembimbing skripsi saya, terima kasih atas waktu, nasihat, bantuan maupun pengalaman yang berharga yang diberikan kepada saya.
3. Kedua orang tua saya Bapak Januri dan Ibu Karsinem, terima kasih atas do'a dan dukungan yang tiada hentinya. Terima kasih atas perjuangan, motivasi, biaya, dan apresiasi yang luar biasa. Terima kasih telah selalu membersamai hingga di titik ini, tolong hidup lebih lama lagi, izinkan saya berbalas budi atas semua pengorbanan. Saya persembahkan karya tulis dan gelar ini kepada Bapak dan Ibu tercinta.
4. Diri saya sendiri, terima kasih sudah bertahan dan berjuang sampai di titik ini sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
5. Kakek, Nenek, dan semua keluarga besar saya, terima kasih do'a dan semangat yang diberikan kepada saya.
6. Alm. Kakek yang sangat sayang kepada saya cucu pertamanya, terima kasih sudah memberi semangat untuk melanjutkan kuliah, sekarang cucumu sudah menyelesaikannya.
7. Teman satu tim skripsi saya, Agung Dwi Roni Prayogo, Ayu Vadhila Pramuningtyas, dan Garce Barasulele, terimakasih atas kerjasama selama penelitian, kalian hebat.
8. Teman seperjuangan saya, Friska, Yediya, Diana, Nathasya, dan Maulidah yang selalu memberi semangat, membantu, dan mendengarkan keluh kesah saya dari awal hingga akhir.

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini terdapat jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 27 Desember 2023

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Faridatus Sholihah', enclosed within a circular stamp or seal.

Faridatus Sholihah

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas limpahan kasih dan berkat karunia Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“UJI TOKSISITAS SUBKRONIS FRAKSI DENGAN TITIK DIDIH TERTINGGI DARI MINYAK PALA TERHADAP OTAK DAN PANKREAS TIKUS PUTIH (*Rattus novergicus*) GALUR WISTAR”**. Skripsi ini disusun guna memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana pada Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.

Penelitian dan penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, baik secara moril maupun materiil. Penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. Djoni Tarigan, MBA., selaku Rektor Universitas Setia Budi.
2. Dr. apt. Iswandi, S.Si., M.Farm., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
3. Hery Muhamad Ansory S.Pd., M.Sc dan apt. Inaratul Rizkhy Hanifah M.Sc selaku pembimbing yang selalu mendukung, membimbing dan memberi semangat serta masukan kepada penulis pada saat penelitian dan menyelesaikan skripsi.
4. Apt. Reslely Harjanti, S.Farm., M.Sc., selaku pembimbing akademik yang senantiasa memberikan nasihat dan semangat.
5. Segenap Dosen, Karyawan, dan Staf Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi yang telah membantu demi kelancaran dan selesainya skripsi ini.
6. Kedua orang tua saya, yang senantiasa memberikan do'a dan semangat yang tiada hentinya, dukungan yang berupa moral maupun material, dan kasih sayang yang diberikan.
7. Semua pihak yang tidak disebutkan satu persatu yang selalu memberikan masukan dan memberikan support selama menyelesaikan skripsi.

Akhir kata penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan oleh karena itu, penulis menerima kritikan atau saran yang bersifat membangun. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan di bidang ilmu farmasi.

Surakarta, 27 Desember 2023



Faridatus Sholihah

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PENGESAHAN SKRIPSI.....	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	iii
PERNYATAAN	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR.....	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
ABSTRAK.....	xi
ABSTRACT	xii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	2
C. Tujuan Penelitian.....	2
D. Kegunaan Penelitian.....	2
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	3
A. Miristisin	3
1. Deskripsi.....	3
2. Isolasi Miristisin	3
3. Sampel miristisin yang digunakan	4
B. Toksisitas Subkronik	4
1. Pengertian Uji Toksisitas	4
2. Pengertian Uji Toksisitas Subkronis	4
C. Hewan Uji	6
1. Deskripsi Tikus	6
2. Pemilihan dan Pengelompokan Hewan Uji.....	6
3. Pemeliharaan Hewan Uji.....	7
4. Organ Yang Diamati	7
D. Landasan Teori.....	10
E. Hipotesis.....	10
F. Kerangka Pikir.....	10
BAB III METODE PENELITIAN	11

A. Populasi dan Sampel	11
B. Variabel Penelitian	11
1. Identifikasi Variabel Utama	11
2. Klasifikasi Variabel Utama	11
3. Definisi Operasional Variabel Utama	11
C. Alat dan Bahan	12
1. Alat	12
2. Bahan.....	12
D. Jalannya Penelitian.....	12
1. Pembuatan Larutan Uji Miristisin	12
2. Pengelompokan dan Perlakuan Hewan Uji.....	13
3. Pemberian Sediaan Uji dan Volume Pemberian	13
4. Pengamatan Gejala Toksik.....	13
5. Monitoring Berat Badan dan Konsumsi Makanan...	14
6. Penimbangan Berat Organ	14
7. Pengamatan Histopatologi Hewan Uji	14
8. Euthanasia hewan.....	15
9. Pembuatan Preparat dan Pemeriksaan Histopatologi	15
10. Pemusnahan Hewan Uji	17
E. Alur Penelitian.....	18
F. Analisis Data	18
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	19
A. Identifikasi Miristisin	19
B. Kematian Hewan Uji.....	19
C. Berat Badan Hewan Uji.....	20
D. Pengamatan Gejala Toksik.....	22
E. Pengamatan Makroskopis Otak.....	29
F. Pengamatan Bobot Relatif Organ Otak	32
G. Pengamatan Histopatologi Organ Otak	34
H. Pengamatan Makroskopis Pankreas	39
I. Pengamatan Bobot Relatif Organ Pankreas	42
J. Pengamatan Histopatologi Organ Pankreas	45
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	49
A. Kesimpulan.....	49
B. Saran.....	49
DAFTAR PUSTAKA.....	50

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Analisis GC-MS sampel miristisin.....	19
2. Analisis Grup Fungsional dengan FT-IR.	19
3. Kematian Hewan Uji	20
4. Pengamatan Gejala Toksik Hari ke-1 sampai 10.	22
5. Pengamatan Gejala Toksik Hari ke-11 sampai 20.	24
6. Pengamatan Gejala Toksik Hari ke-21 sampai 28	25
7. Pengamatan Gejala Toksik Hari Ke-29 sampai 42.....	28
8. Pengamatan Makroskopis Organ Otak.....	29
9. Bobot relatif organ otak tikus jantan	32
10. Bobot relatif organ otak tikus betina	33
11. Rerata dan Simpangan Baku Scoring Histopatologi Otak	35
12. Pengamatan Makroskopis Organ Pankreas	39
13. Bobot Relatif organ pankreas tikus jantan.....	42
14. Bobot relatif organ pankreas tikus betina.....	43
15. Pengamatan Histopatologi Organ Pankreas	45

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1 Struktur Miristisin.....	3
Gambar 2 Histopatologi otak tikus normal.....	8
Gambar 3 Histopatologi otak tikus. Terlihat adanya lesi kongesti (A), dan terdapat udem (B).	8
Gambar 4 Histopatologi pankreas tikus normal	9
Gambar 5 Histopatologi pankreas tikus terdapat edema	9
Gambar 6 Histopatologi pankreas tikus terdapat infiltrasi leukosit	9
Gambar 8 Alur Penelitian	18
Gambar 9 Grafik Perubahan Bobot Hewan Uji Jantan.....	21
Gambar 10 Perubahan Bobot Hewan Uji Betina.....	21
Gambar 11 Histopatologi Otak Tikus Jantan	36
Gambar 12 Gambar Histopatologi Otak Tikus Betina	37
Gambar 13 Histopatologi Pankreas Tikus Jantan.....	46
Gambar 14 Histopatologi Pankreas Tikus Betina.....	47

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Ethical Clearence	56
Lampiran 2 Surat Keterangan Hewan	57
Lampiran 3 Kebutuhan Dosis	58
Lampiran 4 Perhitungan Volume Pemberian Variasi Dosis.....	58
Lampiran 5 Kebutuhan Sampel	59
Lampiran 6 Volume Pemberian.....	59
Lampiran 7 Perhitungan LD 50	64
Lampiran 8 Bobot Relatif Otak	74
Lampiran 9 SPSS Bobot Relatif Otak	76
Lampiran 10 Scoring Histopatologi Otak.....	80
Lampiran 11 SPSS Histopatologi otak	82
Lampiran 12 Bobot Relatif Pankreas.....	86
Lampiran 13 SPSS Bobot Relatif Pankreas.....	89
Lampiran 14 Scoring Histopatologi Pankreas	93
Lampiran 15 SPSS Histopatologi Pankreas.....	95

ABSTRAK

FARIDATUS SHOLIAH, 2023. UJI TOKSISITAS SUBKRONIS FRAKSI DENGAN TITIK DIDIH TERTINGGI DARI MINYAK PALA TERHADAP OTAK DAN PANKREAS TIKUS PUTIH (*Rattus novergicus*) GALUR WISTAR, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA. Dibimbing oleh Hery Muhamad Ansory, S.Pd., M.Sc., dan apt. Inaratul Rizkhy Hanifah, M.Sc.

Miristisin memiliki berbagai aktivitas diantaranya antioksidan, antibakteri, antiinflamasi, dan antidepresan. Informasi mengenai pengaruh efek toksik miristisin terhadap organ tikus putih (*Rattus novergicus*) belum ditemukan. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui efek toksik isolat miristisin dari tanaman pala (*Myristica fragrans* Houtt) dan mengetahui pengaruh efek toksik dari isolat miristisin terhadap organ otak dan pankreas tikus putih (*Rattus novergicus*).

Sampel yang digunakan adalah miristisin hasil isolasi dari penelitian sebelumnya. Metode yang digunakan adalah subkronis oral dengan pemberian dosis berulang selama 28 hari. Kelompok uji terbagi menjadi 7 kelompok, yaitu kelompok kontrol normal, dosis 2,1;27,3;3,549 mg/kg BB, kontrol negatif, dan kelompok satelit yang terdiri dari kontrol satelit dan dosis 354,9 mg/kg BB. Parameter uji yang diamati antara lain gejala toksik; makropatologi organ; bobot organ relatif; pemeriksaan histopatologi. Analisis data menggunakan uji *Shapiro-Wilk* dan uji *Homogeneity of Variances* dilanjutkan dengan uji *one way ANOVA* dan kelompok satelit menggunakan uji *Independent Sample Test*. Data yang tidak terdistribusi normal dianalisis menggunakan *Kruskal Wallis* dan *Mann Withney*.

Hasil penelitian menyatakan dosis toksik miristisin (LD_{50}) yaitu 9,7813 mg/kg BB tikus menyebabkan kematian dan berpengaruh terhadap otak dan pankreas pada dosis 27,3 mg/kg BB dan 354,9 mg/kg BB yang ditandai dengan adanya edema dan kongesti ringan hingga sedang pada otak, dan edema ringan pada pankreas.

Keyword : toksisitas subkronis, miristisin, otak, pankreas

ABSTRACT

FARIDATUS SHOLIAH, 2023. SUBCHRONIC TOXICITY TESTING OF THE FRACTION WITH THE HIGHEST BOILING POINT OF NUTMEG OIL ON THE BRAIN AND PANCREAS OF WHITE RATS (*Rattus novergicus*) WISTAR STRAIN, THESIS, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA. Supervised by Hery Muhamad Ansory, S.Pd., M.Sc., and apt. Inaratul Rizkhy Hanifah, M.Sc.

Myristicin has various activities including antioxidant, antibacterial, anti-inflammatory and antidepressant. Information regarding the toxic effects of myristicin on the organs of white rats (*Rattus novergicus*) has not been found. The aim of this research was to determine the toxic effect of myristicin isolate from the nutmeg plant (*Myristica fragrans* Houtt) and to determine the effect of the toxic effect of myristicin isolate on the brain and pancreas of white rats (*Rattus novergicus*).

The sample used was myristicin isolated from previous research. The method used is subchronic oral administration with repeated doses for 28 days. The test group was divided into 7 groups, namely the normal control group, dose 2.1; 27.3; 3,549 mg/kg BW, negative control, and the satellite group consisting of satellite control and dose 354.9 mg/kg BW. The test parameters observed included toxic symptoms; organ macropathology; relative organ weights; histopathological examination. Data analysis used the *Shapiro-Wilk* test and the *Homogeneity of Variances* test followed by the *one way ANOVA* test and the satellite group used the *Independent Sample Test*. Data that were not normally distributed were analyzed using *Kruskal Wallis* and *Mann Withney*.

The results of the study stated that the toxic dose of myristicin (LD_{50}), namely 9.7813 mg/kg BW of rats, caused death and affected the brain and pancreas at doses of 27.3 mg/kg BW and 354.9 mg/kg BW which were characterized by edema and congestion. mild to moderate in the brain, and mild edema in the pancreas.

Keyword: subchronic toxicity, myristicin, brain, pancreas

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Miristisin memiliki berbagai aktivitas diantaranya sebagai antioksidan (Al-Jumaily & Al-Amiry, 2012), antibakteri (Wibowo *et al.*, 2018), antiinflamasi, analgesik, antipiretik, antidiare (Olajide *et al.*, 2000), penyerap sinar UV-B dengan nilai SPF 19,44 (Ansory *et al.*, 2020), dan sebagai antidepresan pada peningkatan aktivitas lokomotor dan penurunan waktu imobilitas dengan dosis efektif 3 mg/kg BB mencit (Prajindra, 2022).

Aktivitas antidepresan yang terdapat pada biji pala berhubungan dengan zat aktif miristisin yang terdapat didalamnya. Miristisin yang terdapat pada biji pala diketahui memiliki aktivitas penghambat enzim monoamin oksidase (MAO) dengan kemampuan lemah dibandingkan dengan beberapa obat penghambat monoamin oksidase. Miristisin dapat menghambat kerja enzim *monoamin oksidase* (MAO), dimana fungsi enzim tersebut yaitu memetabolisme neurotransmitter yang terdapat pada otak sehingga terjadinya penghambatan enzim ini akan berkaitan dengan peningkatan kadar neurotransmitter pada otak (Truitt Jr *et al.*, 1963). Berdasarkan penelitian (Putri, 2022) telah dilakukan uji toksisitas akut miristisin yang memperkirakan bahwa miristisin memiliki efek toksik ringan dan menimbulkan kematian dengan dosis lebih dari 2000 mg/kg BB mencit. Penelitian ini dilakukan pengujian lebih lanjut mengenai toksisitas subkronis oral miristisin dengan hewan uji tikus putih (*Rattus novergicus*).

Otak merupakan organ tubuh yang mempunyai peranan penting dalam mengatur seluruh aktivitas tubuh (Colón-Ramos & Shen, 2008). Otak adalah bagian dari susunan saraf pusat yang terdapat pada cavum cranii, dilanjutkan oleh medulla spinalis setelah melewati foramen magnum (Yustisia *et al.*, 2020). Otak merupakan organ pemberi arahan yang mengatur urutan aktivitas untuk mengatur keseimbangan (Guyton & Hall, 2007).

Pankreas adalah organ kelenjar penting didalam tubuh terdiri dari jaringan eksokrin dan jaringan endokrin. Kelenjar endokrin terdiri atas pulau langerhans dan merupakan kelompok yang tersebar pada kelompok eksokrin didalam pankreas. Unit endokrin atau disebut dengan pulau langerhans memiliki 4 macam sel, antara lain sel alfa (α), sel beta

(β), sel delta (δ), dan sel F (polipeptida pankreas) (Tandi *et al.*, 2020). Penyebab kerusakan pada sel pankreas antara lain faktor genetik, infeksi kuman, dan radikal bebas (Kim *et al.*, 2007).

Histopatologi sangat penting berhubungan dengan diagnosis penyakit. Histopatologi merupakan salah satu pertimbangan pada penegakan diagnosis melalui hasil pengamatan jaringan yang diduga terganggu. Analisis kondisi histopatologi organ atau jaringan dilakukan dengan pengamatan pada perubahan morfologi, struktur dan indikasi kerusakan atau mutasi lainnya akibat bahan toksik ataupun proses mutagenesis lainnya (Tandi *et al.*, 2018).

Kebaruan pada penelitian ini yaitu dilakukan uji toksisitas subkronis oral miristisin dengan variasi dosis 2,1; 27,3 dan 354,9 mg/kg BB tikus selama 28 hari, dan dilakukan pengamatan efek toksik terhadap otak dan pankreas tikus putih (*Rattus novergicus*) untuk mendapatkan informasi mengenai profil ketoksikan miristisin.

B. Rumusan Masalah

Apakah miristisin dapat menyebabkan efek toksik terhadap organ otak dan pankreas tikus putih (*Ratus novergicus*)?

Berapakah dosis miristisin dapat menyebabkan efek toksik terhadap organ otak dan pankreas tikus putih (*Ratus novergicus*)?

C. Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui apakah miristisin dapat menyebabkan efek toksik terhadap otak dan pankreas tikus putih (*Ratus novergicus*).

Untuk mengetahui dosis toksik miristisin terhadap otak dan pankreas tikus putih (*Ratus novergicus*).

D. Kegunaan Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan dapat menjadi bukti secara ilmiah mengenai toksisitas miristisin yang terdapat pada tanaman pala (*Myristica fragrans* Houtt) terhadap otak dan pankreas tikus putih (*Ratus novergicus*) sehingga masyarakat Indonesia dapat memperoleh informasi dan wawasan mengenai manfaat dari tanaman pala secara aman.