**Madani: Jurnal Ilmiah Multidisiplin**
**Volume 3, Nomor 7, Agustus 2025, P. 199-207**
**E-ISSN: 2986-6340**
**Licenced by CC BY-SA 4.0**
**DOI:** https://doi.org/10.5281/zenodo.17043371

# Uji Keamanan Ekstrak Etanol Daun Manggis (Garcinia Mangostana L.) Terhadap Tikus Jantan Galur Wistar Dengan Pendekatan Efek Toksisitas Akut: *Up and Down Procedure*

**Mikna Delmayana[1], Silma Kaaffah[2], Siti Setianingsih[3]**
[123]Universitas Harapan Bangsa, Program Studi Farmasi Program Sarjana
Email : mdelmayana@gmail.com, silma@uhb.ac.id, sitisetianingsih@uhb.ac.id

**Abstrak**

Pemanfaatan daun manggis (Garcinia mangostana L.) sebagai obat tradisional semakin meluas karena kandungan senyawa bioaktif seperti xanthone, flavonoid, dan tanin yang diketahui memiliki berbagai potensi farmakologis. Namun, informasi mengenai aspek keamanannya masih terbatas sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dosis LD50 ekstrak etanol daun manggis yang menyebabkan toksisitas akut pada jantan galur wistar menggunakan metode Up and Down Procedure berdasarkan pedoman OECD 425. Penelitian dilakukan pada tahap limit test menggunakan lima ekor hewan uji dengan dosis tunggal 2000 mg/kgBB. Pemberian ekstrak dilakukan secara oral diawali pada satu ekor tikus dan diamati selama 24 jam. Hasil menunjukkan bahwa dua dari lima tikus mengalami kematian, namun angka kematian masih di bawah 50% sehingga penelitian tidak dilanjutkan ke tahap main test. Berdasarkan pedoman OECD 425, nilai $LD_{50}$ diperkirakan lebih dari 2000 mg/kgBB dan dikategorikan sebagai toksik ringan menurut klasifikasi GHS (Globally Harmonized System). Kesimpulan dari penelitian ini adalah bahwa ekstrak etanol daun manggis pada dosis 2000 mg/kgBB menunjukkan tingkat toksisitas yang rendah dan berpotensi aman sebagai kandidat bahan baku obat herbal.
**Kata kunci:** Garcinia mangostana L., toksisitas akut, $LD_{50}$, *Up and Down Procedure,* tikus Wistar

***Abstract***

*The use of mangosteen leaves (Garcinia mangostana L.) as traditional medicine is becoming increasingly widespread due to their content of bioactive compounds such as xanthones, flavonoids, and tannins, which are known to have various pharmacological potentials. However, information regarding their safety aspects is still limited, necessitating further research. This study aims to determine the LD50 dose of mangosteen leaf ethanol extract that causes acute toxicity in male wistar rats using the Up and Down Procedure method based on OECD Guideline 425. The study was conducted at the limit test stage using five test animals with a single dose of 2000 mg/kgBW the extract was administered orally to one rat and observed for 24 hours. The results showed that two of the five rats died, but the mortality rate was still below 50%, so the study did not proceed to the main test stage. Based on OECD guideline 425, the $LD_{50}$ value is estimated to be greater than 2000 mg/kgBW and is classified as mildly toxic according to the GHS (Globally Harmonized System) classification. The conclusion of this study is that the ethanol extract of mangosteen leaves at a dose of 2000 mg/kgBW exhibits low toxicity and has the potential to be safe as a candidate herbal medicine ingredient.*
***Keywords**: Garcinia mangostana L., acute toxicity, $LD_{50}$, Up-Down Procedure, Wistar rats*

**Article Info**
Received date: 30 July 2025 Revised date: 17 August 2025 Accepted date: 25 August 2025

## PENDAHULUAN

Di berbagai belahan dunia termasuk di Indonesia, pengobatan tradisional masih banyak digunakan meskipun pengobatan modern telah berkembang pesat (Pradipta et al., 2023). Masyarakat menggunakan obat tradisional dari tanaman karena dianggap berkhasiat dan relatif lebih murah serta mudah didapatkan (Marwati, 2018). Salah satu pemanfaatan obat tradisional yaitu tanaman daun manggis (Garcinia mangostana L.) termasuk dalam famili Clusiaceae dan tumbuh serta tersebar luas di Indonesia yang memiliki banyak manfaat untuk pengobatan (Rizaldy et al., 2022).

Daun manggis mengandung senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid, benzofenon dan xanthone yang memiliki potensi sebagai antioksidan (Fitriah et al., 2020). Xanthone memberikan berbagai manfaat bagi tubuh termasuk sifat antiinflamasi, antidiabetes, antikanker, antibakteri,

antijamur, antiplasmodial, dan hepatoprotektif (Ginting et al., 2024). Penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol dari daun manggis memiliki potensi yang baik untuk aktivitas antioksidan, antijamur, dan antibakteri (Diniatik & Anggraeni, 2021). Hasil penelitian lain menyebutkan bahwa daun manggis juga mengandung senyawa fenolik yang berpotensi sebagai agen antikanker (Andry et al., 2024).

Pemanfaatan tanaman sebagai obat tradisional sebagian besar berdasarkan empiris, namun informasi tentang bukti keamanan atau toksisitas tanaman obat kepada masyarakat masih terbatas sehingga perlu dilakukan pengkajian toksisitas (Garcinia mangostana L.) agar dapat memberikan manfaat secara menyeluruh terhadap pengembangan obat herbal (Fitriah et al., 2020).

Obat tradisional harus melewati serangkaian uji efektivitas praklinik dan uji toksisitas klinik. Menurut Badan Pengawas Obat dan Makanan uji toksisitas praklinik adalah pengujian yang dilakukan pada hewan uji untuk mengetahui efek berbahaya pada sistem biologi (BPOM, 2022). Uji toksisitas akut daun manggis (Garcinia mangostana L.) menggunakan metode Up and down procedure (UDP). Metode ini lebih efisien karena hanya membutuhkan sedikit hewan uji dan lebih sederhana menghasilkan nilai LD50 yang lebih akurat. Menurut Handbook of Non- Safety Clinical Testing WHO merekomendasikan Up and Down karena fleksibel, ekonomis dan lebih etis (Sujana et al., 2020).

Menurut penelitian penggunaan ekstrak etanol dari daun manggis yang mengandung flavonoid dan tanin dapat menyebabkan kerusakan pada struktur ginjal tikus putih jantan (Sitasiwi & Isdadiyanto, 2017). Nilai LD50 didapatkan dengan mengukur efek toksik pada hewan uji, hewan uji dilihat juga organ tubuhnya terutama ginjal untuk diketahui seberapa pengaruh efek toksik dari ekstrak daun manggis pada ginjal hewan uji (tikus putih jantan galur wistar) (Ruza, 2022).

Penelitian sebelumnya menggunakan larva sebagai hewan uji menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun manggis memiliki tingkat toksisitas yang tinggi dengan nilai Lethality Concentration 50 (LC50) sebesar 30,327 µg/mL (Meilyta, 2018). Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai uji toksisitas akut ekstrak daun manggis pada tikus putih jantan galur wistar, untuk mengetahui efek toksisitas pada tikus putih jantan galur wistar dengan melihat efek pemberian dosis tunggal (akut) dan dosis berulang (Meilyta, 2018).

Berdasarkan uraian latar belakang, maka akan dikembangkan penelitian mengenai uji toksisitas akut ekstrak etanol daun manggis (Garcinia mangostana L.) pada tikus putih jantan galur wistar dengan menggunakan metode *up and down procedure*.

## METODE

Jenis penelitian ini menggunakan penelitian eksperimental dengan rancangan *Up-and-Down Procedure* (UDP) sesuai pedoman OECD 425 dan BPOM No. 10 Tahun 2022. Penelitian menggunakan tahap pengujian: Limit test dengan pengamatan pada setiap kelompok perlakuan. Penelitian ini dilakukan di laboratorium farmakologi dan teknologi farmasi Universitas Harapan Bangsa pada bulan Mei hingga Juni 2025.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang menggunakan pendekatan metode *Up and Down* (OECD Guideline 425) untuk mengetahui dosis $LD_{50}$ ekstrak daun manggis *(Garcinia mangostana* L.*)* yang menyebabkan toksisitas akut pada jantan galur wistar menggunakan metode *up and down prosedure*. Metode *Up and down procedure* adalah metode yang efisien dalam menentukan nilai $LD_{50}$ metode ini dapat memperkirakan klasifikasi tingkat bahaya dengan tepat memperkirakan nilai $LD_{50}$ dan meminimalkan penggunaan hewan. Dengan demikian, metode *up and down* dapat dipertimbangkan secara ekonomi, sains dan etik (BPOM, 2022). Selain itu, metode ini juga mampu mendeteksi efek toksik awal melalui pendekatan bertingkat yang didasarkan pada respons hidup atau mati dari hewan uji.

### A. Pengajuan Kode Etik

Persetujuan etik penggunaan hewan percobaan diajukan ke Komite Etik Penelitian Kesehatan Universitas Harapan Bangsa Purwokerto. Hal ini dilakukan sebagai bentuk perlindungan hak asasi dan kesejahteraan subjek penelitian serta jaminan bahwa penelitian yang dilakukan berjalan dengan memperhatikan keterlibatan etik, hukum, sosial dan non klinis lainnya yang berlaku (Wildayanti *et al*., 2023). Penelitian ini telah mendapatkan surat keterangan layak etik (*Ethical*

*Clearance*) dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Universitas Harapan Bangsa Purwokerto No. B.LPPM-UHB/2026/07/2025 dan terdapat pada lampiran 1.

**B. Determinasi**

Determinasi dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui kebenaran dari sampel yang akan digunakan sebagai bahan uji dalam penelitian ini agar tidak terjadi kesalahan dalam pengumpulan bahan (Astika *et al*., 2022). Determinasi tanaman (*Garcinia mangostana* L.) yang digunakan dalam penelitian ini dilakukan di Laboratorium Biologi Universitas Ahmad Dahlan. Hasil determinasi yang diperoleh menyatakan bahwa tanaman yang digunakan dalam penelitian ini adalah spesies (*Garcinia mangostana* L.). Lampiran hasil determinasi dapat dilihat pada lampiran 2.

**C. Pembuatan Simplisia**

Pada penelitian ini pembuatan ekstrak etanol 96% dan (*Garcinia mangostana* L.) dilakukan melalui beberapa tahap yaitu tahap pengumpulan bahan, pencucian, pengeringan, penyerbukan dan ekstraksi. Bahan yang digunakan yaitu daun manggis (*Garcinia mangostana* L.) diperoleh dari Dusun Keniten, RT 01/RW 01, Kecamatan Kedungbanteng, Kabupaten Banyumas. Daun diambil dalam kondisi seger dan tidak busuk. Setelah terkumpul kemudian (*Garcinia mangostana* L.) dicuci dengan air mengalir lalu ditiriskan. Tujuan dilakukan penirisan pada daun manggis (*Garcinia mangostana* L.) yang telah dicuci yaitu untuk menghilangkan sisa-sisa air pada proses pencucian sehingga mempercepat proses pengeringan daun manggis (*Garcinia mangostana* L.) menjadi simplisia (Munawaroh *et al*., 2023).

Setelah daun manggis (*Garcinia mangostana* L.) ditiriskan kemudian dilakukan proses peranjangan. Peranjangan dilakukan untuk mempermudah dalam proses pengeringan. Proses pengeringan dilakukan dengan cara dikering-anginkan pada suhu ± $25^0$C. Pengeringan bahan bertujuan untuk menghilangkan kandungan air dalam bahan dan untuk mencegah kerusakan zat aktif yang disebabkan oleh jamur dan bakteri (Munawaroh *et al*., 2023).

Simplisia yang sudah kering diserbuk menggunakan blender. Penyerbukan simplisia bertujuan untuk memperkecil ukuran partikel sehingga akan meningkatkan luas permukaan dan akan mengoptimalkan proses ekstraksi (Cahya dan Prabowo, 2019). Serbuk yang didapat kemudian diayak menggunakan ayakan 20 mesh sehingga diperoleh serbuk halus.

**D. Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Manggis (*Garcinia mangostana* L.)**

Ekstraksi dilakukan terhadap 600 gram simplisia daun manggis (*Garcinia mangostana* L.) dengan pelarut etanol 96%. Diekstraksi menggunakan metode maserasi dan pelarut yang digunakan adalah etanol 96% dengan alasan pemilihan etanol 96% sebagai pelarut dalam proses maserasi adalah karena lebih selektif, tidak toksik, absorbsinya baik dan dapat mencegah pertumbuhan bakteri dan jamur (Munawaroh *et al*., 2023). Maserasi dilakukan selama 3x24 jam dilakukan hingga sebanyak 3 kali.

Tujuan pemilihan metode maserasi karena cara pengerjaannya yang sederhana dan cepat namun sudah dapat menarik senyawa kimia dari sampel dengan maksimal. Keuntungan utama dari metode ini ialah tidak dilakukan pemanasan sehingga dapat mencegah kemungkinan terjadinya penguraian zat aktif yang terkandung di dalam sampel akibat pengaruh suhu dan senyawa yang tidak tahan pemanasan. Sedangkan kerugian dari metode ini adalah pengerjaan lama dan penyariannya kurang sempurna (Munawaroh *et al*., 2023).

Maserat yang didapat setelah dilakukan ekstraksi kemudian dievaporasi menggunakan rotary evaporator dengan suhu 50-60 $^0$C. Evaporasi menggunakan suhu 50-60 $^0$C agar senyawa yang terkandung pada ekstrak tidak rusak dan tidak mengalami penguraian sehingga diperoleh ekstrak kental yang baik (Yani *et al*., 2023). Tujuan evaporasi yaitu untuk memekatkan maserat dengan menguapkan pelarut yang digunakan (Ulfah, 2020). Setelah dilakukan evaporasi kemudian dilanjutkan dengan penguapan menggunakan waterbath yaitu untuk memekatkan kembali hasil dari evaporasi sehingga sisa pelarut akan hilang dan didapatkan ekstrak kental daun manggis (*Garcinia mangostana* L.) (Angraini *et al*., 2023). Ekstrak kental yang diperoleh dimasukkan kedalam pot salep dan disimpan dalam lemari pendingin. Tujuan penyimpanan ini untuk mencegah kerusakan senyawa aktif dan untuk menghindari kontaminasi mikroba apabila ekstrak tidak langsung digunakan (Purwanto, 2021).

Rendemen adalah perbandingan antara ekstrak yang diperoleh dengan simplisia awal. Semakin tinggi nilai rendemen yang dihasilakan menandakan nilai ekstrak yang dihasilkan semakin banyak (Lahamendu *et al*., 2019). Tujuan perhitungan rendemen ini yaitu untuk mengukur efektivitas pelarut dalam menarik komponen zat aktif dalam ekstrak. Semakin besar persen rendemen yang didapatkan maka semakin baik juga kemampuan penyari dalam menyari senyawa aktif yang diinginkan (Hasnaeni *et al*., 2019). Hasil rendemen yang diperoleh adalah 6,67% dapat dilihat pada (lampiran 4).

**E. Pemberian Larutan Uji**

Larutan uji yang digunakan pada penelitian ini terdiri dari ekstrak etanol daun manggis (*Garcinia mangostana* L.) sebagai perlakuan dan Na CMC 1% sebagai kontrol negatif. Pembuatan larutan Na CMC 1% yaitu sebanyak 1 gram Na CMC dilarutkan ke dalam 100 mL aquadest dan diaduk menggunakan stirrer magnetik hingga larut sempurna dan membentuk larutan kental yang homogen, Na CMC 1% digunakan sebagai bahan pengental dan suspending agent karena bersifat netral tidak toksik dan mampu menjaga kestabilan partikel dalam sediaan suspensi (Lina, 2021).

Setelah larutan Na CMC siap, sebanyak 50 gr ekstrak daun manggis (*Garcinia mangostana* L.) ditambahkan ke dalam 100 mL larutan Na CMC tersebut. Campuran dihomogenkan hingga membentuk suspensi dengan konsentrasi 50% (b/v) yang berarti setiap 1 mL sediaan mengandung 500 mg ekstrak. Sediaan ini kemudian digunakan untuk perlakuan hewan uji dalam uji toksisitas akut.

Pemberian sediaan dilakukan secara oral menggunakan sonde lambung dengan dosis 2000 mg/kgBB sesuai pedoman OECD 423 mengenai uji toksisitas akut (OECD, 2021). Kelima ekor tikus jantan galur wistar digunakan sebagai hewan uji dengan berat badan sebagai berikut: tikus 1 dan 2 seberat 200 gr, tikus 3 dan 4 seberat 190 gr dan tikus 5 seberat 180 gr. Berdasarkan berat badan tersebut, masing-masing tikus menerima dosis sebagai berikut: tikus berbobot 200 gr diberikan 400 mg (0,8 mL), tikus berbobot 190 gr diberikan 380 mg (0,76 mL) dan tikus berbobot 180 gr diberikan 360 mg (0,72 mL). Seluruh dosis diberikan dalam satu kali perlakuan dan setelah itu dilakukan pengamatan selama 14 hari terhadap munculnya gejala toksisitas, perubahan berat badan serta kemungkinan terjadinya kematian.

**F. Uji Toksisitas Akut**

Dalam penelitian ini, ekstrak daun manggis (*Garcinia mangostana* L.) diberikan secara oral kepada tikus jantan galur wistar menggunakan sonde. Jalur oral dipilih karena sesuai dengan rute konsumsi yang umum pada manusia. Pengujian toksisitas akut ini menggunakan lima ekor tikus jantan galur wistar sesuai dengan pedoman *limit test* metode *Up and Down Procedure*. Menurut (OECD, 2022) yang menyebutkan bahwa jumlah maksimal hewan uji untuk satu kelompok perlakuan adalah lima ekor tikus jantan.

Pemilihan Tikus jantan galur wistar berumur 8–10 minggu dipilih sebagai hewan uji sesuai pedoman OECD 425, karena pada usia ini organ tubuh telah berkembang optimal dan fungsi fisiologis stabil. Umur yang seragam digunakan untuk mengurangi variabilitas respons dan meningkatkan validitas data. Sebelum pemberian sediaan uji, tikus dipuasakan selama 14–15 jam tanpa pakan namun tetap diberi air minum, guna memastikan saluran cerna kosong dan memaksimalkan interaksi senyawa uji. Setelah penimbangan dan perlakuan, pakan diberikan kembali 3–4 jam kemudian untuk mendukung penyerapan ekstrak.

1) Pengamatan tanda-tanda toksisitas

Tabel 1 Hasil Pengamatan Gejala Toksisitas

Keterangan: (+) terjadi gejala toksisitas
(-) tidak terjadi gejala toksisitas

| Pengamatan Gejala Toksisitas | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Waktu | Tikus | Kulit dan bulu | Mata | Letargi | Kejang | Tremor | Diare | Mati |
| 30 Menit | 1 | + | + | + | - | - | - | - |
| | 2 | + | + | + | - | - | - | - |
| | 3 | + | + | + | - | - | - | - |
| | 4 | + | + | + | - | - | - | - |
| | 5 | + | + | + | - | - | - | - |
| 4 Jam-24 Jam | 1 | + | + | + | - | - | - | - |
| | 2 | + | + | + | - | - | - | - |
| | 3 | + | + | + | - | - | - | - |
| | 4 | + | + | + | - | - | - | - |
| | 5 | + | + | + | - | - | - | - |
| 48 Jam | 1 | + | + | + | - | - | - | - |
| | 2 | + | + | + | - | - | - | - |
| | 3 | + | + | + | - | - | - | - |
| | 4 | + | + | + | - | - | - | - |
| | 5 | + | + | + | - | - | - | - |
| Hari ke-8 | 1 | + | + | + | - | - | - | - |
| | 2 | + | + | + | - | - | - | - |
| | 3 | + | + | + | - | - | - | - |
| | 4 | + | + | + | - | - | - | + |
| | 5 | + | + | + | - | - | - | - |
| Hari ke-12 | 1 | + | + | + | - | - | - | - |
| | 2 | + | + | + | - | - | - | - |
| | 3 | + | + | + | - | - | - | - |
| | 4 | + | + | + | - | - | - | |
| | 5 | + | + | + | - | - | - | + |
| Hari ke-14 | 1 | + | + | + | - | - | - | - |
| | 2 | + | + | + | - | - | - | - |
| | 3 | + | + | + | - | - | - | - |
| | 4 | + | + | + | - | - | - | - |
| | 5 | + | + | + | - | - | - | - |

Hasil pengamatan terhadap tanda-tanda toksisitas dilakukan setelah pemberian ekstrak etanol daun manggis dengan dosis 2000 mg/kgBB. Pengamatan dilakukan selama 14 hari setelah pemberian sediaan uji pada hewan uji dengan pendekatan *limit test*. Pada tahap awal, satu ekor tikus jantan galur wistar terlebih dahulu diberikan ekstrak etanol daun manggis dan diamati selama 24 jam untuk melihat adanya tanda-tanda toksisitas atau kematian. Karena hewan uji pertama bertahan hidup tanpa kematian, maka dilanjutkan dengan pemberian sediaan yang sama pada empat ekor tikus lainnya. Sejak 30 menit pertama hingga hari ke-14, seluruh tikus menunjukkan perubahan fisik dan perilaku yang konsisten yaitu kulit dan bulu tampak kusam dan tidak mengilap, mata terlihat sayu dan kemerahan, serta penurunan aktivitas (letargi). Gejala-gejala tersebut mengindikasikan adanya respons

fisiologis yang bertahan selama periode pengamatan terhadap paparan ekstrak etanol daun manggis pada dosis yang diberikan dalam tahap *limit test*.

Sementara itu, gejala toksisitas lainnya seperti konvulsi (kejang), tremor dan diare tidak teramati pada seluruh hewan uji selama periode pengamatan berlangsung. Hal ini mengindikasikan bahwa pemberian ekstrak etanol daun manggis pada dosis 2000 mg/kgBB tidak menimbulkan gangguan neurologis berat maupun iritasi pada saluran pencernaan.

Kematian yang terjadi pada dua ekor tikus selama masa observasi diduga berhubungan dengan akumulasi senyawa aktif dalam jaringan tubuh atau perbedaan sensitivitas individu terhadap paparan ekstrak. Senyawa bioaktif yang menumpuk dapat menyebabkan gangguan sistemik terutama jika mekanisme eliminasi tidak berjalan secara optimal (Brigido *et al*., 2021). Selain itu, faktor respons biologis individu seperti perbedaan metabolisme, sistem imun dan kapasitas detoksifikasi turut berperan dalam menentukan tingkat kerentanan terhadap toksisitas zat uji. Efek toksik tertunda seperti ini dapat muncul meskipun gejala toksisitas akut tidak langsung teramati setelah paparan awal dan sering kali baru terlihat pada fase pemulihan (OECD, 2022).

Secara keseluruhan, pemberian ekstrak etanol daun manggis menunjukkan gejala toksisitas akut ringan hingga sedang yang ditandai dengan perubahan pada kulit dan bulu, serta penurunan aktivitas (letargi). Meskipun sebagian besar gejala bersifat reversibel kejadian mortalitas pada hari ke-8 dan hari ke-12 menunjukkan kemungkinan adanya potensi toksik yang memerlukan perhatian lebih lanjut.

Pengamatan terhadap perubahan berat badan tikus selama masa perlakuan juga dilakukan sebagai bagian dari evaluasi efek toksisitas akut. Parameter ini digunakan untuk menilai kondisi kesehatan hewan uji termasuk kemungkinan terjadinya penurunan nafsu makan, dehidrasi atau stres metabolik sebagai respons terhadap pemberian ekstrak etanol daun manggis (*Garcinia mangostana* L.). Pengamatan berat badan dilakukan setiap hari selama 14 hari setelah pemberian sediaan uji, tujuannya adalah untuk menilai kondisi umum dan mendeteksi adanya gejala toksisitas. Data berat badan tikus disajikan pada Tabel 4.2.

Tabel 2 Bobot tikus

| **Tikus** | **Berat tikus (gram) pada hari ke 0-14** | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
| 1 | 200 | 200 | 203 | 203 | 203 | 205 | 205 | 205 | 206 | 206 | 206 | 208 | 208 | 208 | 208 |
| 2 | 200 | 200 | 200 | 205 | 205 | 205 | 205 | 208 | 208 | 208 | 208 | 210 | 210 | 210 | 210 |
| 3 | 190 | 190 | 190 | 193 | 193 | 193 | 193 | 195 | 195 | 195 | 195 | 195 | 200 | 200 | 200 |
| 4 | 190 | 190 | 190 | 190 | 193 | 193 | 193 | 193 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | 180 | 180 | 180 | 180 | 180 | 183 | 183 | 183 | 183 | 185 | 185 | 185 | 0 | 0 | 0 |

Berdasarkan data tersebut, Tikus 1, 2 dan 3 mengalami peningkatan berat badan secara bertahap dari hari ke-0 hingga hari ke-14. Hal ini menunjukkan bahwa ketiga hewan uji tersebut berada dalam kondisi fisiologis yang stabil tanpa adanya indikasi toksisitas dari sediaan uji. Sebaliknya, pengamatan pada hewan uji 4 dan 5 tidak dapat dilanjutkan hingga hari ke-14 karena masing-masing mengalami kematian pada hari ke-8 dan hari ke-12. Meskipun tidak terjadi penurunan berat badan yang signifikan sebelumnya, kematian tersebut mengindikasikan adanya respons toksik terhadap sediaan uji. Kematian pada hewan uji dalam uji toksisitas akut umumnya digunakan sebagai indikator utama adanya efek toksik dari suatu zat uji, bahkan jika tanda-tanda fisik seperti perubahan berat badan tidak muncul sebelumnya (OECD, 2022).

Secara statistik, hasil analisis menggunakan uji normalitas Shapiro Wilk menunjukkan bahwa data berat badan tidak berdistribusi normal, sehingga analisis dilanjutkan dengan uji non parametrik Kruskal Wallis. Hasil uji Kruskal Wallis menunjukkan

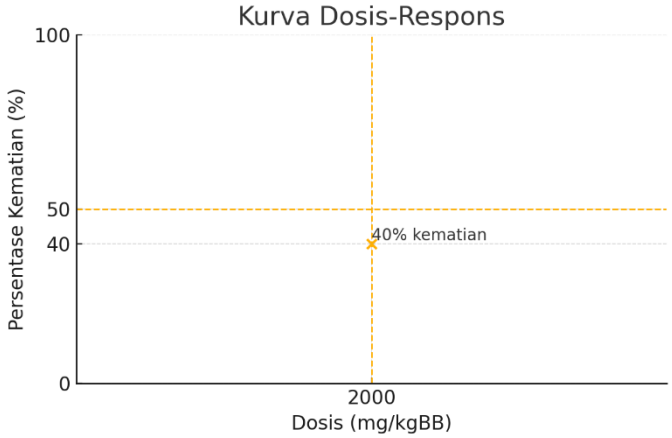
bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antar waktu pengamatan dengan nilai signifikansi sebesar 0,406 ($p > 0,05$). Hal ini mengindikasikan bahwa secara statistik, pemberian sediaan uji tidak memberikan pengaruh yang signifikan terhadap perubahan berat badan hewan uji selama 14 hari pengamatan.

Namun demikian, kematian yang terjadi pada dua dari lima ekor tikus tetap menjadi indikator penting dalam evaluasi toksisitas akut. Perbedaan respons tersebut dapat disebabkan oleh variabilitas biologis antar individu, seperti perbedaan metabolisme, sistem imun atau sensitivitas terhadap senyawa aktif dalam ekstrak. Beberapa studi menyatakan bahwa penurunan berat badan maupun kematian mendadak tetap perlu dicermati sebagai tanda toksisitas, meskipun tidak selalu tercermin secara signifikan dalam analisis statistik keseluruhan (Kim *et al*., 2019). Selain itu, pedoman OECD (2022) menekankan bahwa kematian hewan dan perubahan berat badan tetap merupakan kriteria utama dalam evaluasi keamanan zat uji melalui uji toksisitas akut. Data lengkap perubahan berat badan hewan uji dapat dilihat pada Lampiran 3.

2) Penentuan $LD_{50}$

Berdasarkan hasil uji toksisitas akut secara oral terhadap tikus jantan galur wistar yang diberikan dosis tunggal ekstrak etanol daun manggis sebesar 2000 mg/kgBB, diketahui bahwa dua dari lima ekor tikus mengalami kematian masing-masing pada hari ke-8 dan ke-12 setelah perlakuan. Kematian yang tidak terjadi secara langsung setelah pemberian dosis mengindikasikan adanya efek toksisitas tertunda (*delayed toxicity*) yang kemungkinan disebabkan oleh akumulasi senyawa aktif dalam jaringan tubuh atau munculnya respons sistemik secara progresif pasca paparan awal. Menurut Bury *et al*. (2015), toksisitas tertunda dapat muncul pada fase pemulihan (*recovery phase*) meskipun tidak ditemukan tanda-tanda toksisitas akut pada awal periode pengamatan. Kondisi ini umumnya berkaitan dengan terbentuknya metabolit toksik, keterlambatan proses eliminasi atau gangguan progresif pada fungsi organ akibat akumulasi zat aktif di dalam tubuh. Dengan demikian, kematian yang terjadi pada hewan uji diduga kuat berkaitan dengan mekanisme toksisitas yang berkembang secara lambat namun sistemik.

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah OECD 425 (*Up and Down Procedure*) dimana nilai $LD_{50}$ tidak dihitung secara matematis melalui regresi melainkan berdasarkan respon hidup dan mati hewan uji pada dosis tertentu karena hanya satu tingkat dosis yang digunakan estimasi dilakukan secara deskriptif dan dipertegas oleh kurva dosis-respons. Dapat dilihat pada gambar 4.2.




Gambar 4.2 Kurva dosis-respon

Pada gambar 4.2 menunjukkan satu titik data pada dosis 2000 mg/kgBB dengan persentase kematian sebesar 40%. Garis horizontal putus-putus pada grafik menunjukkan ambang $LD_{50}$ yaitu 50% kematian, sedangkan garis vertikal menunjukkan dosis uji yang digunakan dalam penelitian. Karena tingkat kematian belum mencapai 50%, maka nilai $LD_{50}$ diperkirakan berada di atas 2000 mg/kgBB. Informasi lebih lanjut mengenai jumlah kematian hewan uji pada dosis tersebut dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3 Data Kematian Hewan Uji pada Dosis 2000 mg/kgBB

| Tikus | Dosis (mg/kgBB) | Hari Kematian | Keterangan |
|---|---|---|---|
| 1 | 2000 | - | Hidup |
| 2 | 2000 | - | Hidup |
| 3 | 2000 | - | Hidup |
| 4 | 2000 | Hari ke-8 | Mati |
| 5 | 2000 | Hari ke-12 | Mati |
| Total | - | - | 2 dari 5 mati |

Berdasarkan data kematian hewan uji yang disajikan pada Tabel 4.3, diketahui bahwa dua dari lima ekor tikus mengalami kematian pada hari ke-8 dan ke-12 setelah perlakuan. Informasi ini menjadi dasar dalam mengestimasi nilai $LD_{50}$ dari ekstrak etanol daun manggis. Nilai $LD_{50}$ dari ekstrak etanol daun manggis (*Garcinia mangostana* L.) tidak dapat ditentukan secara pasti karena penelitian ini hanya dilakukan sampai tahap *limit test* dan tidak dilanjutkan ke tahap *main test*. Namun, pada dosis uji sebesar 2000 mg/kgBB terjadi kematian pada dua dari lima ekor tikus yang menunjukkan bahwa angka mortalitas masih berada di bawah 50%. Oleh karena itu, dapat diestimasi bahwa nilai $LD_{50}$ ekstrak berada di atas 2000 mg/kgBB. Berdasarkan klasifikasi tingkat toksisitas menurut GHS, ekstrak ini tergolong dalam kategori toksik ringan karena dosis mematikan untuk 50% populasi hewan uji belum tercapai dalam rentang dosis yang diuji.

## SIMPULAN

Kesimpulan dari penelitian ini yaitu menurut BPOM No. 10 2022 dan OECD 425, nilai LD50 ekstrak etanol daun manggis (Garcinia mangostana L.) pada tikus jantan galur wistar menggunakan metode *up and down* pada tahap uji limit test diperkirakan lebih dari 2000 mg/kgBB. Estimasi ini didasarkan pada hasil pengamatan, dimana tiga dari lima hewan uji bertahan hidup dan termasuk dalam kategori tingkat toksisitas akut ringan berdasarkan pedoman BPOM No. 10 2022 dan OECD 425.

## SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai uji toksisitas akut kronik dan subkronik untuk mengetahui pengaruhnya terhadap organ seperti hati dan ginjal jika dipergunakan dalam waktu yang lama dalam penggunaan atau konsumsi terhadap ekstrak daun manggis (Garcinia mangostana L.).

## REFERENSI

Abdul, R., Rafi, M., Alam, G., Muchtaridi, M., & Windarsih, A. (2019). Chemical Composition and Antioxidant Studies of Underutilized Part of Mangosteen (Garcinia mangostana L.) Fruit. J Appl Pharm Sci, 9(8), 47-52.

Ananda, O. (2020). Toksisitas Akut Jamu Kombinasi Kulit Manggis Dan Daun Sirsak Yang Beredar Di Pasaran Terhadap Mencit Putih Betina Galur Swiss- Webster. (Thesis), Stifi-Bp, Palembang, Indonesia.

Andani, R., Fajrina, A., Asra, R., & Eriadi, A. (2021). Antibacterial Activity Test of Mangosteen Plants (Garcinia mangostana L.): A Review. Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development, 9(1), 164–171.

Andry, M. (2024). Sosialisasi Pemanfaatan Daun Manggis Sebagai Sediaan Teh Herbal Yang Berpotensinya Sebagai Antikanker. Jurnal Pengabdian Masyarakat Tjut Nyak Dhien, 3(1), 53–60.

Astika, R. Y., Fathnur, S. K., & Elisma. (2022). Uji Aktivitas Antiinflamasi Daun Kayu Manis (Cinnamomum burmanni) pada Mencit Putih Jantan. Jurnal Ilmiah Manuntung, 8(1), 14-23. https://doi.org/10.51352/jim.v8il.467.

Basdiawati, R. W. (2022). Identifikasi Senyawa Flavonoid Dan Tanin Pada Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah (Piper Crocatum). (Thesis), Universitas Muhammadiyah Gresik, Gresik, Indonesia.

BPOM Ri. (2022). Peraturan Badan Pengawas Obat Dan Makanan Nomor 10 Tahun 2022 Tentang Pedoman Uji Toksisitas Praklinik Secara In Vivo Dengan Rahmat Tuhan Yang Maha Esa Kepala Badan Pengawas Obat Dan Makanan. Https://Peraturan.Bpk.Go.Id/Details/223969/Peraturan-Bpom- No-10-Tahun-2022

Chairunnisa, S., Wartini, N. M., & Suhendra, L. (2019). Pengaruh Suhu Dan Waktu Maserasi Terhadap Karakteristik Ekstrak Daun Bidara (Ziziphus Mauritiana L.) Sebagai Sumber Saponin. Jurnal Rekayasa Dan Manajemen Agroindustri Issn, 2503, 488.

Cahya, D., & Prabowo, H. (2019). Standarisasi Spesifik Dan Non-Spesifik Simplisia Dan Ekstrak Etanol Rimpang Kunyit (Curcuma domestica Val.). Jurnal Farmasi Udayana, 8(1), 29. https://doi.org/10.24843/jfu. 2019. V08.i01.p05.

Dipayana, I. M., Dewi, N. P., Tandi, J., Wirawan, W., Rachmawati, M., Azizah, N., & Others. (2024). Sub-Chronic Toxicity Test of Purple Leaf Extract on The Kidney Histopathology of Male White Rats. Jurnal Penelitian Pendidikan Ipa, 10(8), 4572–4578.

Hasnaeni, Wisdawati, & Usman, S. (2019). Pengaruh Metode Ekstraksi Terhadap Rendemen Dan Kadar Fenolik Ekstrak Tanaman Kayu Beta-Beta (Lunaciaamara Blanko). Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal), 5(2), 166-174. https://doi.org/10.22487/j24428744. 2019.v5.i2.13149.

Lahamendu, B., Bodhi, W., & Siampa, J. P. (2019). Uji Efek Analgesik Ekstrak Etanol Rimpang Jae Ptih (Zingiber officinale Rosc. Var Amarum) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (Rattus Norvegicus) Jurnal Pharmacon, 8(4), 927. https: //doi.org/10.35799/pha.8.2019.29372.

Marwati, A. (2018). The Influence of Culture, Perceptions, And Beliefs on The Purchase of Herbal Medicines. Journal Of Management Science, 7(2), 168– 180.

Meilyta, M. E. (2018). Skrining Fitokimia Dan Uji Toksisitas Dari Ekstrak Etanol Daun Manggis (Garcinia mangostana L.) Dengan Metode Brine Shrimp Lethality Test (Bslt). Pharmacon, 7(3). 2302-2493.

Prasetyo, & Inoriyah, E. (2013). Pengelolaan Budidayah Tanaman Obat-obatan (Bahan Simplisia). Bengkulu : Badan Penerbitan Fakultas Pertanian UNIB.

Puetri, N. R., Marlinda, M., Yunsa, B., Alegantina, S., & Sundari, D. (2021). Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Kayu Jawa (Lannea Coromandelica (Houtt.) Merr.) Pada Tikus Wistar. Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 31(4), 357–362.

Purwanto, A. (2021). Aktivitas Antibakteri In-Vitro Ekstrak Etanol Beberapa Jenis Tanaman Krokot (Portulaca sp). Jurnal Agri-Tek: Jurnal Penelitian Ilmu-Ilmu Eksakta, 22(1), 1-5. https: //doi.org/10.33319/agtek.v22i1.68.

Rahmiyani, I., Yuliana, A., Rukmana, D. H., Tuslinah, L., & Nurviana, V. (2023). A-Mangostin Content of Mangosteen Leaves (Garcinia mangostana L.) Based on Different Growing Conditions. Planta Tropika, 11(2), 125–132.

Sari, F. (2019). Efektifitas Ekstrak Daun Manggis (Garcinia mangostana L.) Sebagai Antidiare Yang Diujikan Secara In Vivo Pada Mencit Putih Jantan. (pp. 13-14). Prosiding Seminar Nasional Farmasi. Kediri, Indonesia: Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata Kediri.

Surani, S. (2023). Pengaruh Penggunaan Video Tutorial Merangkai Alat Praktikum Terhadap Pemahaman Dan Pengetahuan Mahasiswa Pada Praktikum Isolasi Dan Sintesis Senyawa Organik. *Indonesian Journal of Laboratory,* 1(3), 205–210.

Widya, H. (2023). Formulasi Dan Uji Aktivitas Antibakteri Gel Serum Ekstrak Kulit Kakao (Theobroma Cacao L.) Terhadap Bakteri Propionibacterium Acnes. (Thesis), Universitas Muhammadiyah Sumatera Barat, Padang, Indonesia.

Wijayanti, N., Dewi, L., Astuti, K., & Fitri, N. (2016). Optimasi Waktu Maserasi Untuk Manggis (Garcinia mangostana L.) Rind Menggunakan Pelarut Etil Asetat. *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia,* 3(1), 12–17.

Wildayanti, Pratiwi, Y., Pratitis, M. P., & Fatmawati, H. (2023). Hubungan Tingkat Pengetahuan Vaksinasi Covid-19 Terhadap Kesadaran Masyarakat Di Desa Semirejo Kecamatan Gembong Kabupaten Pati. Cendekia *Journal of Pharmacy*, 7(1), 79-88. Doi: 10.31596/cjp. V7il.223.

Yamin, M., Dewi, F. A., & Faizah, H. (2017). Lama Pengeringan Terhadap Aktivitas Antioksidan dan Mutu The Herbal Daun Ketepeng Cina (Cassiaalata L.). Jurnal Jom Faperta, 4(2), 1-15.