

**UJI TOKSISITAS AKUT *SELF-NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEMS* (SNEDDS) ANDROGRAFOLID PADA TIKUS JANTAN GALUR WISTAR**

**SKRIPSI**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)

Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia Yogyakarta



Oleh:

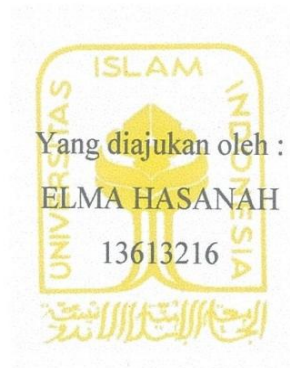
**ELMA HASANAH**

**13613216**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA  
YOGYAKARTA  
2018**

SKRIPSI

**UJI TOKSISITAS AKUT *SELF-NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEMS* (SNEDDS) ANDROGRAFOLID PADA TIKUS JANTAN GALUR *WISTAR***



Telah disetujui oleh :

Pembimbing Utama

Dr. Arba Pramundita Ramadani, M.Sc., Apt

Pembimbing Pendamping

Dr. Yandi Syukri, M.Si., Apt

SKRIPSI

**UJI TOKSISITAS AKUT *SELF-NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEMS* (SNEDDS) ANDROGRAFOLID PADA TIKUS JANTAN GALUR *WISTAR***

Oleh :

ELMA HASANAH

13613216

Telah lolos kelayakan etik penelitian

Dan dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi

Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia

Tanggal 26 Juni 2018

Ketua Penguji : Dr. Arba Pramundita Ramadani, M.Sc., Apt.

Anggota Penguji : 1. Dr. Yandi Syukri, M.Si., Apt.

2. Dr. Farida Hayati, S.Si., M.Si., Apt.

3. Sitarina Widyarini, drh, MP., Ph.D

Mengetahui

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia



Prof. Riyanto, S.Pd., M.Si., Ph.D.

### PERNYATAAN

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

Yogyakarta, JULI 2018

Penulis



Elma Hasanah

## KATA PENGANTAR

*Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh*

*Alhamdulillah* rabbi'l'aalamiin, puji syukur atas kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan berkah, karunia dan rahmat-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi saya yang berjudul **Uji Toksisitas Akut *Self-NanoEmulsifying Drug Delivery Systems* (SNEDDS) Andrografolid Pada Tikus Jantan Galur Wistar**. Skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.

Saya menyadari bahwa keberhasilan pembuatan skripsi ini, tidak lepas dari bantuan serta dukungan dari berbagai pihak. dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan skripsi ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terimakasih kepada:

1. Orang tua saya tercinta Suprayogi dan Nordiana, yang senantiasa memberikan doa, dukungan, nasehat, dan kasih sayang sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini dengan lancar.
2. Dr. Arba Pramundita Ramadani, M.Sc., Apt dan Dr. Yandi Syukri, M.Si., Apt selaku dosen pembimbing yang telah memberikan pengarahan, masukan, motivasi dan perhatian sejak awal hingga akhir penelitian ini.
3. Dr. Farida Hayati, S.Si., M.Si., Apt. dan Sitarina Widyarini, drh, MP.Ph.D selaku Dosen Penguji yang telah memberikan masukan, bimbingan, dan saran guna menyempurnakan skripsi ini.
4. *Bapak Prof. Riyanto, S.Pd., M.Si., Ph.D.* selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia dan *Bapak Pinus Jumaryatno, S.Si., M.Phil., Ph.D., Apt* selaku Ketua Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia dan selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing dan memberi nasihat hingga saat ini.
5. Seluruh laboran dan staff pengajar Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia yang

telah memberikan banyak bantuan dan bekal ilmu hingga penulis menyelesaikan skripsi ini.

6. Keluarga saya tercinta yang terus memberikan do'a, semangat, dan motivasi agar tetap gigih, tabah, kuat dan sabar dalam menyelesaikan penelitian.
7. Rekan-rekan Farmasi 2013 yang tak henti-hentinya memberikan do'a, semangat, motivasi dan menghibur hingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
8. Seluruh pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan skripsi ini yang tidak dapat penulis sebutkan semuanya.

Saya mohon maaf apabila terdapat kesalahan dan kekeliruan dalam penulisan skripsi ini. Saya menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu saya mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun demi kesempurnaan skripsi ini. Semoga hasil penelitian ini dapat bermanfaat bagi masyarakat, perkembangan ilmu pengetahuan dan pemerintah Indonesia.

*Wassalaamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh*

Yogyakarta, JULI 2018



Elma Hasanah

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PERSETUJUAN .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN .....	iii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI .....	vii
DAFTAR GAMBAR .....	ix
DAFTAR TABEL .....	x
INTISARI .....	xi
ABSTRACT .....	xii
<b><u>BAB I PENDAHULUAN</u></b> .....	1
1.1 Latar Belakang Masalah .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.2 Rumusan Masalah .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.3 Tujuan Penelitian .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.4 Manfaat penelitian .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b><u>BAB II STUDI PUSTAKA</u></b> .....	4
2.1 Tinjauan Pustaka .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.1.1 Andrografolid .....	4
2.1.2 <i>Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System</i> (SNEDDS) .....	4
2.1.3 Uji Toksisitas Akut .....	7
2.1.4 Metode uji toksisitas akut <i>Organization for Economic Cooperation and Development</i> (OECD) .....	8
2.1.5 Pengujian <i>Lethal Dose</i> (LD <sub>50</sub> ) .....	10
2.1.6 Toksikologi Organ Sasaran .....	12
2.1.7 Organ Hati .....	12

2.1.7 Organ Ginjal .....	14
2.2 Landasan Teori .....	15
2.3 Hipotesis .....	16
2.4 Kerangka Konsep Penelitian .....	16
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>17</b>
3.1 Bahan dan Alat .....	17
3.1.1 Bahan .....	17
3.1.2 Alat .....	17
3.1.3 Subjek Uji .....	17
3.2 Cara Penelitian .....	18
3.2.1 Pengujian <i>Ethical Clearence</i> .....	18
3.2.2 Preparasi Larutan Uji .....	18
3.2.3 Aklimatisasi Hewan Uji .....	19
3.2.4 Perlakuan Hewan Uji .....	19
3.2.5 Pengamatan Gejala Toksik .....	19
3.2.6 Terminasi Hewan Uji .....	21
3.2.7 Uji Histopatologi .....	21
3.2.8 Pengamatan Mikroskopis Organ .....	21
3.3 Skema Kerja .....	22
3.4 Analisis Hasil .....	23
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>24</b>
4.1 Penetapan Dosis dalam Penelitian .....	24
4.2 Hasil Uji Pendahuluan .....	24
4.3 Pengamatan Gejala Toksik .....	25
4.4 Potensi Ketoksikan Akut (LD <sub>50</sub> ) .....	27
4.5 Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Jantan galur <i>Wistar</i> .....	28
4.6 Gambaran Histopatologi Hati Tikus Jantan galur <i>Wistar</i> .....	31



<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>35</b>
5.1 Kesimpulan .....	35
5.2 Saran .....	35
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>36</b>

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 2.1</b> Struktur Kimia Andrografolid .....	4
<b>Gambar 2.2</b> Organ Hati .....	13
<b>Gambar 2.3</b> Organ Ginjal .....	14
<b>Gambar 4.1</b> Histopatologi organ tikus jantan galur <i>Wistar</i> .....	29
<b>Gambar 4.2</b> Ginjal dosis 700 mg/kgBB mengalami nekrosis epitel tubulus..	30
<b>Gambar 4.3</b> Hati dosis 700 mg/kgBB mengalami degenerasi melemak .....	32
<b>Gambar 4.4</b> Hati dosis 500 mg/kgBB mengalami degenerasi hidropik .....	33

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 3.1</b> Pemeriksaan fisik dalam uji ketoksikan .....	20
<b>Tabel 4.1</b> Uji Pendahuluan larutan pembawa SNEDDS .....	25
<b>Tabel 4.2</b> Pengamatan gejala toksisitas SNEDDS andrografolid.....	26
<b>Tabel 4.3</b> Hasil pengujian nilai LD <sub>50</sub> SNEDDS andrografolid.....	27
<b>Tabel 4.4</b> Nilai <i>median</i> skoring histopatologi organ ginjal .....	30
<b>Tabel 4.5</b> Nilai <i>median</i> skoring histopatologi organ hati .....	34

**Uji Toksisitas Akut *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems* (SNEDDS)  
Andrografolid pada Tikus Jantan Galur *Wistar***

**Elma Hasanah**

**Prodi Farmasi**

**INTISARI**

Andrografolid adalah senyawa aktif yang berasal dari sambiloto yang berfungsi sebagai obat antidiabetik, namun memiliki kelarutan yang rendah. *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) dapat meningkatkan kelarutan obat hingga 2,4 kali lipat, hingga saat ini belum ada penelitian terkait toksisitas SNEDDS andrografolid. Penelitian ini bertujuan untuk menguji ketoksikan formulasi SNEDDS andrografolid menggunakan metode OECD 401 dengan melihat nilai LD<sub>50</sub> dan gambaran histopatologi organ hati dan ginjal pada tikus jantan galur *Wistar*. Tikus jantan galur *Wistar* sebanyak 30 ekor dibagi menjadi 5 kelompok meliputi kelompok kontrol normal (akuades), kontrol pelarut (larutan pembawa SNEDDS), perlakuan 1 (SNEDDS 500 mg/kgBB), perlakuan 2 (SNEDDS 700 mg/kgBB), perlakuan 3 (SNEDDS 900 mg/kgBB). Pemberian senyawa uji secara oral dilakukan beberapa kali dalam jangka waktu tidak lebih dari 24 jam. Seluruh hewan uji diamati pada 4 jam pertama dan secara berkala selama 14 hari untuk melihat efek toksik yang tertunda. SNEDDS andrografolid bersifat tidak toksik pada tikus jantan galur *Wistar* dengan nilai LD<sub>50</sub> sebesar 832,64 mg/kgBB, dan hasil pengamatan mikroskopis tidak menunjukkan adanya perubahan histopatologis pada organ hati dan ginjal, analisis statistik ditujukan untuk mengetahui adanya perbedaan tingkat keparahan organ hati dan ginjal antar kelompok perlakuan dengan menggunakan uji *Kruskal Wallis* ( $p > 0,05$ ).

**Kata kunci:** Andrografolid, SNEDDS, Toksisitas.

**Acute Toxicity Test of Andrographolide *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems* (SNEDDS) on Male *Wistar* Strain**

**Elma Hasanah**

**Department of Pharmacy**

**ABSTRACT**

Andrographolide is an active compound derived from sambiloto that serves as an antidiabetic drug, but it has low solubility. The Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) can increased drug solubility up to 2.4-fold, until now there has been no research related to toxicity of andrographolide SNEDDS. This study aimed to test the toxicity of andrographolide SNEDDS formulations using OECD 401 method by looking at LD<sub>50</sub> values and histopathologic test of liver and kidney in *Wistar* strain male rats. *Wistar* strain male rats were divided into 5 groups, consist of normal control group (aquadest), vehicle control (SNEDDS carrier), treatment 1 (SNEDDS 500 mg/kgBB), treatment 2 (SNEDDS 700 mg/kgBB), treatment 3 SNEDDS 900 mg/kgBB). Oral test compound is administered several times in no more than 24 hours. All test animals were observed in the first 4 hours and periodically for 14 days to see delayed toxic effects. Andrographolide SNEDDS is not toxic in *Wistar* strain male rats with LD<sub>50</sub> value is 832.64 mg/kgBB, and microscopic observation results do not show any histopathologic changes in liver and kidney, statisticaly analysis is aimed to know the difference of severity of liver and kidney treatment group using Kruskal Wallis test ( $p > 0.05$ ).

**Keywords:** Andrographolide, SNEDDS, Toxicity.