

4. HASIL

4.1. Vanillin

Tabel 2. Studi toksisitas senyawa flavor vanillin

Studi Toksisitas	Jenis Hewan	Waktu	Dosis (mg/kg bb)	Dosis yang dapat menyebabkan efek (mg/kg bb)	Efek	Referensi
Toksisitas Sub Kronis, <i>in vivo</i>	Tikus	14 minggu	150 dan 300	semua dosis	tidak ada efek yang ditimbulkan karena dibandingkan dengan perlakuan kontrol kondisi hewan uji tidak ada perbedaan baik berat badan dan fungsi organ.	Ho <i>et al</i> (2010)
Toksisitas Sub kronis, <i>in vivo</i>	Tikus	13 minggu	0, 100, 300, dan 1000	1000	efek yang ditimbulkan adalah hewan uji mengalami kelesuan, peningkatan berat badan, terjadi peningkatan berat hati dan juga ginjal namun hanya sedikit sehingga tidak memiliki signifikansi toksikologi karena hanya memiliki perubahan yang sedikit.	Matsushita <i>et al</i> (2019)
Toksisitas Sub Kronis, <i>in vivo</i>	Tikus dan Kelinci	126 hari	20 dan 64	64	efek yang ditimbulkan pada hewan uji adalah kerusakan sistem dan menyebabkan keracunan namun kejadiannya sangat sedikit.	Deichmann <i>et al</i> (1940)
<i>in vivo</i> , akut	Tikus	1 minggu	3, 15 dan 75	-	terjadi penghambatan enzim CYP2E1 dan CYP1A2 pada hewan uji	Chen <i>et al</i> (2012)

Berdasarkan dari Tabel 2. penelitian toksisitas senyawa flavor vanillin yang dilakukan secara *in vivo* pada semua penelitian dapat dilihat bahwa pada penelitian yang pertama dengan dosis 150 dan 300 mg/kg berat badan tidak menimbulkan efek toksik yang signifikan dalam jangka waktu yang cukup panjang yaitu 14 minggu. Selain itu pada penelitian yang dilakukan selama 13 minggu dengan dosis yang hampir sama dengan sebelumnya pada dosis 100 dan 300 mg/kg berat badan tidak menimbulkan efek toksik yang signifikan, namun pada dosis 1000 mg/kg berat badan

mulai memberikan efek toksik seperti mengalami kelesuan, peningkatan berat badan, terjadi peningkatan berat hati dan juga ginjal. Namun berbeda dengan penelitian yang dilakukan selama 126 hari atau 18 minggu dengan dosis yang lebih rendah dari penelitian sebelumnya, pada dosis 64 mg/kg berat badan menunjukkan efek pada hewan uji seperti kerusakan sistem dan menyebabkan keracunan. Pada penelitian dalam waktu yang cukup singkat yaitu 2 minggu penelitian tidak ada kematian pada hewan uji namun terjadi penurunan kadar natrium serum. Selain itu pada penelitian 1 minggu menunjukkan bahwa adanya kematian pada hewan uji dan adanya potensi sitotoksik serta genotoksik.

4.2.Citral

Tabel 3. Studi toksisitas senyawa flavor Citral

Studi Toksisitas	Jenis Hewan	Waktu	Dosis (mg/kg bb)	Dosis yang dapat menyebabkan efek (mg/kg bb)	Efek	Referensi
<i>in vivo</i> , Toksisitas Kronis	Tikus	14 minggu	3900, 7800, 15.600 dan 31.300 (345, 820, 1785, dan 1586 untuk jantan dan 335, 675, 1330, dan 2127 untuk wanita)	7.800 -31.300	Pada konsentrasi 31.300 hewan mengalami penurunan berat badan, pada konsentrasi 15.600 dan 31.300 ppm terjadi peningkatan atrofi ovarium pada tikus betina, terjadi penurunan produksi testosteron pada konsentrasi 7.800 dan 15.600 ppm	Ress (2003)
<i>in vivo</i> , kronis	Tikus	2 tahun	500,1000, 2000 dan 4000 (50, 100 dan 210)	1000 dan 2000	Pada konsentrasi 1000 dan 2000 ppm terjadi insiden limfoma maligna yang letaknya pada kelenjar getah bening, limpa, ovarium. Citral tampaknya memperburuk mineralisasi ginjal pada tikus dan ulserasi mukosa mulut pada tikus.	Ress (2003)

Studi Toksisitas	Jenis Hewan	Waktu	Dosis (mg/kg bb)	Dosis yang dapat menyebabkan efek (mg/kg bb)	Efek	Referensi
toksisitas akut, <i>in vivo</i>	Tikus	36 jam	500, 750, 1000, 1500, dan 2000	750-2000	Pada dosis 2000 mg/kg berat badan dapat memberikan efek kematian. Pada dosis 750 mg/kg berat badan efek yang ditimbulkan adalah hiper buang air kecil, suara berderak, rambut berdiri dan buang air besar tinja longgar.	Waisindye (2016)
Toksisitas akut, <i>in vivo</i>	Tikus	14 hari (pengamatan)	50, 500, 1000, 1500, 2000, 3000 dan 3500	1000-3000	Pada dosis 1000-1500 mg/kg bb mengalami mati suri dan pada dosis 2000-3000mg/kg mengalami kematian. Efek lain adalah pembengkakan hati.	Fandohan <i>et al</i> (2008)

Berdasarkan dari Tabel 3. penelitian toksisitas senyawa flavor citral yang dilakukan secara *in vivo* dengan durasi waktu dan dosis yang berbeda. Pada penelitian yang dilakukan pada durasi yang cukup pendek sekitar 24 jam dan 36 jam dilakukan dengan menggunakan dosis yang jumlahnya hampir sama. Pada penelitian yang dilakukan selama 36 jam menghasilkan kematian pada hewan uji dengan dosis 2000 mg/kg berat badan, namun pada dosis 750 mg/ kg berat badan efek yang ditimbulkan pada hewan uji adalah hiper buang air kecil, suara berderak, rambut berdiri dan buang air besar tinja longgar. Sedangkan pada penelitian yang dilakukan selama 24 jam dengan dosis yang jumlahnya hampir sama didapatkan pada dosis 2000 dan 3000 mg/kg berat badan hewan uji mengalami mati suri dan juga perubahan pada organ tubuh yaitu pembengkakan pada hati. Sedangkan pada penelitian dengan waktu yang cukup lama yaitu 2 tahun pada dosis 1000 dan 2000 mg/kg berat badan menghasilkan efek pada ginjal, kelenjar getah bening, limfa dan ovarium.

4.3. Carvacrol

Tabel 4. Studi toksisitas senyawa flavor carvacrol

Studi Toksisitas	Jenis Hewan	Waktu	Dosis (mg/kg bb)	Dosis yang dapat menyebabkan efek (mg/kg bb)	Efek	Referensi
toksisitas akut, <i>in vivo</i>	Tikus	14 hari	5, 50, 300 dan 2000	300 dan 2000	Pada dosis 2000 mg/kg berat badan hewan uji mengalami kematian yang didahului dengan toksisitas pada sistem pernafasan, sistem saraf pusat dan otonom yang menyebabkan kelesuan, koma dan kemudian kematian. pada paru" bagian infiltrat nukleus polimorf, makrofag hemosiderin, dan terjadi penebalan ruang.	Rojas <i>et al</i> (2019)
Toksisitas Sub Akut, <i>in vivo</i>	Tikus	28 hari	100, 250 dan 500	500	Pada dosis 500 mg/kg berat badan efek yang ditimbulkan adalah penurunan berat badan, terjadi perubahan yang cukup parah pada paru" namun tdk ada perubahan di organ lain	Rojas <i>et al</i> (2019)
Toksisitas Sub kronis, <i>in vivo</i>	Tikus	90 hari	50, 100 dan 200	tidak ada	tidak memiliki efek toksisitas	Liana <i>et al</i> (2017)
Toksisitas akut, <i>in vivo</i>	Tikus	14 hari	30, 60 dan 120	60	pada analisis biokimia darah hewan efek yang ditimbulkan menunjukkan bahwa hanya terjadi perubahan pada enzim <i>aspartate aminotransferase</i> (AST)	Andrade <i>et al</i> (2014)
Toksisitas Sub akut, <i>in vivo</i>	Tikus	30 hari	120	tidak ada	tidak menyebabkan efek toksisitas pada hewan uji selama 30 hari.	Andrade <i>et al</i> (2014)

Studi Toksisitas	Jenis Hewan	Waktu	Dosis (mg/kg bb)	Dosis yang dapat menyebabkan efek (mg/kg bb)	Efek	Referensi
Toksisitas akut, <i>in vivo</i>	Tikus	14 hari	5, 50, 300 dan 2000	2000	efek yang ditimbulkan setelah pemberian adalah sensasi terbakar pada mulut, kerongkongann dan saluran pencernaan. Setelah pemberian 30 menit efek yang ditimbulkan kejang, tremor, morbiditas, ereksi pilo dan depresi. Selain itu mengalami peningkatan bobot limpa	Damtie <i>et al</i> (2017)

Berdasarkan dari Tabel 4. penelitian toksisitas pada senyawa flavor carvacrol yang juga dilakukan secara *in vivo* dengan menggunakan hewan uji yaitu tikus. Pada penelitian tersebut terdapat 3 penelitian dengan durasi waktu selama 14 hari. Pada penelitian yang pertama dengan waktu 14 hari didapatkan kematian pada hewan uji dengan pemberian dosis 2000 mg/kg berat badan. Sedangkan pada penelitian yang kedua dengan durasi 14 hari menggunakan dosis yang lebih rendah dari penelitian sebelumnya, menghasilkan efek pada dosis 60 mg/kg berat badan yaitu hanya terjadi perubahan pada enzim *aspartate aminotransferase* (AST). Pada penelitian yang ketiga dengan durasi 14 hari, menghasilkan dosis yang dapat memberikan efek pada dosis 2000 mg/kg berat badan yaitu terjadi perubahan pada berat limpa dan sensasi terbakar pada kerongkongan serta saluran pernafasan. Pada penelitian dengan durasi yang lebih lama yaitu 28 hari dihasilkan efek pada dosis 500 mg/ kg berat badan berupa penurunan berat badan dan perubahan pada paru-paru Sedangkan pada penelitian dengan durasi waktu 30 hari dan 90 hari tidak menghasilkan efek toksik pada hewan uji.

4.4.Cinnamaldehyde

Tabel 5. Studi toksisitas senyawa flavor cinnamaldehyde

Studi Toksisitas	Jenis Hewan	Waktu	Dosis (mg/kg bb)	Dosis yang dapat menyebabkan efek (mg/kg bb)	Efek	Referensi
<i>in vivo</i> , Toksisitas akut	Tikus	24 jam	5,15 dan 25	25	efek yang ditimbulkan adalah penurunan tekanan darah, pucat dan detak jantung tidak teratur (berlangsung 1 menit)	Yuan <i>et al</i> (1992)
Toksisitas Sub Kronis, <i>in vivo</i>	Tikus	90 hari	2,14, 6,96, 22,62 dan 73,5	73,5	Penurunan asupan makanan, penurunan berat badan dan ginjal, dan banyak perubahan patologis ginjal (kongesti kapiler glomerulus, perubahan degeneratif ringan dengan munculnya gips fibrin di tubulus dan terjadinya aktivitas mitosis yang tinggi)	Gowder & Devaraj (2006)
<i>in vivo</i> , Toksisitas Sub Kronis	Tikus	14 minggu	0,80,400 dan 4000	80, 400 dan 4000	pada dosis 400 terjadi gangguan pernafasan dan kehilangan berat badan, selain itu juga menunjukkan terjadinya pneumonia dan abses pelvis ginjal. Pada dosis tertinggi efek yang ditimbulkan yaitu peningkatan yang signifikan terhadap bobot hati. Pada dosis 80 mg/kg berat badan menunjukkan efek adenoma mammae	Carpanini <i>et al</i> (1973)
Toksisitas Sub Kronis, <i>in vivo</i>	Tikus	90 hari	2,14, 6,96, 22,62 dan 73,5	73,5	terjadi penurunan berat badan, ketidakseimbangan status antioksidan dan terjadinya peroksidasi lipid	Gowder & Halagowder (2010)

Berdasarkan pada Tabel 5. penelitian mengenai toksisitas pada senyawa flavor cinnamaldehyde, dapat dilihat bahwa dilakukan penelitian secara *in vivo* dengan menggunakan hewan tikus. Pada penelitian diatas terdapat 3 penelitian dengan durasi waktu yang sama yaitu 90 hari dan dosis yang sama namun efek yang ditimbulkan berhubungan dengan ginjal. Sedangkan pada penelitian dengan jangka waktu yang cukup singkat yaitu 24 jam menghasilkan efek berupa penurunan tekanan darah, pucat dan detak jantung tidak teratur yang berlangsung secara singkat yaitu kurang lebih 1 menit pada dosis 25 mg/ kg berat badan. Pada penelitian yang dilakukan selama 14 minggu, pada dosis 400 mg/kg berat badan terjadi gangguan pernafasan dan kehilangan berat badan serta berpengaruh pada fungsi ginjal, selain itu pada dosis 4000 mg/kg berat badan berpengaruh terhadap peningkatan berat hati.

4.5. Menthol

Tabel 6. Studi toksisitas senyawa flavor menthol

Studi Toksisitas	Jenis Hewan	Waktu	Dosis (mg/kg bb)	Dosis yang dapat menyebabkan efek (mg/kg bb)	Efek	Referensi
Toksisitas Sub Akut, <i>in vivo</i>	Tikus	72 jam (3 hari)	untuk ekstrak <i>R. abyssinica</i> (4500, 6500, 8500, 10.500 dan 12.500) & ekstrak <i>M. spicata</i> (10.000, 12.000, 14.000, 16.000 dan 18.000)	6.500-12.500	hiperurisasi, otot perut berkedut dan dengan kejang diamati pada 12.500 mg/kg berat badan.	Mugisha <i>et al</i> (2014)

Studi Toksisitas	Jenis Hewan	Waktu	Dosis (mg/kg bb)	Dosis yang dapat menyebabkan efek (mg/kg bb)	Efek	Referensi
Toksisitas sub akut, <i>in vivo</i>	Tikus	28 hari	500, 1000 dan 1500	-	tidak menunjukkan tanda-tanda toksisitas (fisik dan perilaku); tidak ada kematian juga dicatat. Tidak ada perubahan signifikan pada berat badan tikus yang diberi perlakuan jika dibandingkan dengan kelompok control	Mugisha <i>et al</i> (2014)
Toksisitas Sub akut, <i>in vivo</i>	Tikus	28 hari	0,200, 400 dan 800	jantan : semua dosis, betina:400-800	tidak ada perubahan berat badan, namun terjadi peningkatan yang signifikan pada berat organ yaitu hati	Thorup <i>et al</i> (1983)
Toksisitas Sub akut, <i>in vivo</i>	Tikus	28 hari	0,10,40 dan 100	40 dan 100	menunjukkan sedikit disosiasi dan vakuolasi hepatosit terutama pada bagian vena sentral, terjadi perubahan patologis pada histopatologi yang terdiri dari ruang seperti kista yang tersebar di materi putih.	Thorup <i>et al</i> (1983)
Toksisitas Sub kronis, <i>in vivo</i>	Tikus	90 hari	0,10,40 dan 100	40 dan 100	Pada pemeriksaan hispatologi menunjukkan perubahan di otak yaitu kistaseperti ruang tersebar di substansi putih otak kecil	Spindler & Madsen (1992)
Toksisitas Sub akut, <i>in vivo</i>	Tikus	28 hari	0,200, 400 dan 800	200, 400 dan 800	Efek yang ditimbulkan pada semua dosis yaitu terjadi penurunan berat badan serta terjadi peningkatan berat relatif pada ginjal, limpa, hati dan otak. Pada oemeriksaan darah terjadi penurunan kadar kreatinin	Madsen <i>et al</i> (1986)
Toksisitas Sub kronis, <i>in vivo</i>	Tikus	13 minggu	0, 15, 60, or 250	60 dan 250	Terjadi peningkatan bobot hati, bobot ginjal, kelenjar adrenal dan bobot limfa. Dosis 250 mg/kg berat badan per hari menyebabkan pembesaran ginjal yang cukup parah.	Toyoda <i>et al</i> (2021)

Berdasarkan dari Tabel 6. penelitian toksisitas pada senyawa flavor menthol yang juga dilakukan secara *in vivo* menggunakan hewan uji tikus. Pada penelitian ini dapat dilihat bahwa terdapat 4 penelitian dengan durasi waktu yang sama yaitu 28 hari dengan dosis yang berbeda. Pada penelitian yang pertama dan kedua selama 28 hari tidak menunjukkan efek toksisitas pada hewan uji, sedangkan pada penelitian ketiga dan keempat selama 28 hari menunjukkan efek pada hewan uji. Pada penelitian yang ketiga dengan dosis 40 dan 100 mg/kg berat badan memberikan efek pada hati sedangkan pada penelitian yang keempat memberikan efek pada penurunan berat badan dan peningkatan berat organ hati, ginjal, limpa, dan otak. Pada penelitian selama 90 hari menunjukkan pada dosis 40 dan 100 mg/kg berat badan memberikan efek pada bagian otak dan pada penelitian selama 13 minggu, dosis 60 dan 250 mg/kg berat badan menunjukkan efek pada peningkatan berat organ. Namun pada penelitian yang dilakukan dalam jangka waktu yang singkat yaitu 3 hari juga memberikan efek dan dosis penelitian yang digunakan cukup besar, pada dosis 6.500-12.500 mg/kg berat badan terjadi hiperurisasi, otot perut berkedut dan kejang