

**USULAN
PENELITIAN FAKULTAS KEDOKTERAN**



JUDUL PENELITIAN

**Identifikasi Senyawa Toksik pada Tanaman Obat yang Digunakan Pada
Obat Herbal di Indonesia: Studi Kasus Pada Jamu Pelangsing dan
Kecantikan**

TIM PENGUSUL

Ketua: Dr. Suparmi, S.Si., M.Si/NIDN 0626068303

Anggota I: dr. Suryani Yuliyanti, M.Kes/NIDN 0601078203

Anggota II: dr. Hesti Wahyuningsih Karyadini, Sp.KK/NIDN 0602056801

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG**

September 2020

HALAMAN PENGESAHAN

Roadmap penelitian Fakultas yang dipilih:

1. Jumlah Peneliti : 3
2. Identitas Pengusul
 - a. Nama Ketua (lengkap dengan gelar) : Dr. Suparmi, S.Si., M.Si
 - b. NIDN : 0626068303
 - c. Jabatan /Golongan : Lektor/III c
 - d. Jurusan/Fakultas : Pendidikan Dokter/ Kedokteran
 - e. Perguruan Tinggi : Universitas Islam Sultan Agung
 - f. Bidang Keahlian : Biologi (Biologi (dan Bioteknologi Umum)
3. Anggota Tim peneliti
 - a. Jumlah Anggota : 2
 - b. Nama Anggota I/NIDN/jabatan fungsional : dr. Suryani Yuliyanti, M.Kes/NIDN 0601078203/Asisten Ahli
 - c. Nama Anggota II/ NIDN/ jabatan fungsional : dr. Hesti Wahyuningsih Karyadini, Sp.KK/NIDN 0602056801/ Tenaga Pendidik
4. Jumlah mahasiswa skripsi yang terlibat da penelitian : 1
5. Luaran yang dihasilkan tahun pertama : Skenario pada buku petunjuk praktikum
6. Luaran yang dihasilkan tahun kedua : Publikasi di Jurnal Internasional Terindeks Scopus
6. Waktu Pelaksanaan : 2 tahun
7. Biaya Total : Rp. 30.000.000,-

Semarang, 1 September 2020

Mengetahui,
Dekan FK UNISSULA

Pengusul,



Dr. dr. Setyo Trisnadi, SH., Sp.KF
NIK. 210199049

Dr. Suparmi, S.Si., M.Si
NIK. 210126109

Menyetujui,
Ketua LPPM Unissula

Dr. dr. Heru Sulisty, M.Si
NIK 210493032

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	1
HALAMAN PENGESAHAN	2
DAFTAR ISI.....	3
RINGKASAN.....	4
BAB 1. PENDAHULUAN	5
1.1 Latar belakang dan permasalahan yang akan diteliti	5
1.2 Rumusan masalah.....	6
1.3 Tujuan penelitian.....	6
1.4 Target luaran	6
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 State of the art	8
2.2 Studi pendahuluan	9
2.3 Roadmap Penelitian.....	10
BAB 3. METODE PENELITIAN	11
3.1 Desain penelitian	11
3.2 Tahapan penelitian	11
3.2.1 Sistematis review tahun I	11
3.2.2. Studi kasus pada jamu jamu yang berkhasiat untuk pelangsing dan menjaga kecantikan wanita.	11
3.2.3. Karakterisasi Risiko.....	12
3.3. Analisis data	12
BAB 4. BIAYA DAN JADWAL PENELITIAN	13
4.1 Anggaran Penelitian	13
4.2 Jadwal Penelitian.....	14
DAFTAR PUSTAKA	15
LAMPIRAN.....	17
Lampiran 1. Susunan organisasi tim	17

RINGKASAN

Sebagian konsumen beranggapan bahwa produk herbal adalah alami sehingga aman tanpa efek samping. Anggapan ini dikhawatirkan dapat menimbulkan efek berbahaya bagi kesehatan konsumennya terutama jika terjadipenyalahgunaan, kesalahan dalam identifikasi tanaman atau kontaminasi dari tanaman lainnya penghasil senyawa toksik berbahaya. Oleh karena itu diperlukan kajian senyawa toksik pada tanaman obat di Indonesia kemudian dilakukan studi kasus kandungan senyawa toksik pada jamu yang ditargetkan berkhasiat untuk pelangsing dan kecantikan pada wanita. Penelitian Tahun I bertujuan untuk mengeksplorasi kandungan senyawa toksik pada tanaman obat di Indonesia yang sudah dipublikasikan. Penelitian Tahun Ke II bertujuan untuk menguji kandungan senyawa toksik khususnya genotoksik karsinogenik, alkenylbenzenes (ABs), pirrolyzidine alkaloid (PAs), dan aristolochic acid (AAs) pada jamu yang berkhasiat untuk pelangsing dan menjaga kecantikan wanita.

Kata kunci : jamu, senyawa toksik, analisa risiko, keamanan

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang dan permasalahan yang akan diteliti

Sistem kesehatan di Indonesia menggunakan tanaman obat untuk berbagai produk herbal. Keberadaan 30,000 spesies dari 40,000 spesies tanaman obat di dunia sangat mendukung potensi Indonesia dalam pengembangan produk herbal.

Badan Pengawas Obat dan Makanan, Republik Indonesia (BPOM RI) melalui peraturan No. HK. 00.05.4.2411 membagi produk herbal menjadi 3 kategori berdasarkan metode pembuatan dan level uji khasiat produk, yaitu jamu, obat tradisional terstandart, dan fitofarmaka (BPOM-RI 2004). Jamu dikenal sebagai obat tradisional Indonesia yang memiliki efek terapi berdasarkan data empiris, yang turun-temurun antar generasi (Riswan and Sangat-Roemantyo 2002). Khasiat obat herbal terstandart dibuktikan melalui uji pre klinik dan khasiat bahan aktifnya sudah terstandarisasi, sedangkan fitofarmaka uji khasiatnya dilakukan melalui uji klinis (BPOM-RI 2004). Pemerintah Indonesia mendorong perkembangan jamu untuk menjadi fitofarmaka (BPOM-RI 2019a).

Pada saat ini produk herbal telah dipasarkan dalam berbagai bentuk penggunaan dan sediaan. Herbal products have been industrialised for various kind of applications and in a variety of preparations. Penggunaan obat herbal di Indonesia ditujukan untuk obat, perawatan kesehatan dan kecantikan (kosmetik) (Riswan and Sangat-Roemantyo 2002). Pada jaman dahulu penggunaan herbal ditujukan untuk menjaga kebugaran dan mencegah pencaikit atau mengobati penyakit dan untuk obat berbagai gejala penyakit. Biasanya obat herbal pada jaman dahulu dikonsumsi dalam bentuk segar seperti tanaman obat yang baru dipetik dan dibuat rendaman, akan tetapi pada saat ini produk herbal tersedia dalam bentuk seperti obat modern seperti pill, tablet, bubuk, pastille, kapsul, ekstrak, cream or salep (Riswan and Sangat-Roemantyo 2002). Selain itu produk herbal juga dipasarkan dalam bentuk teh herbal, bumbu makanan, kopi maupun suplemen makanan (Schilter et al. 2003).

Saat ini, kebutuhan akan jamu dan produk herbal meningkat sehingga banyak penelitian yang diarahkan ke eksplorasi khasiat tanaman obat untuk produk herbal (Greger 2001). Akan tetapi kandungan senyawa toksik pada tanaman obat di Indonesia tidak banyak dikaji di Indonesia.

1.2 Rumusan masalah

Sebagian konsumen beranggapan bahwa produk herbal adalah alami sehingga aman tanpa efek samping. Anggapan ini dikhawatirkan dapat menimbulkan efek berbahaya bagi kesehatan konsumennya terutama jika terjadipenyalahgunaan, kesalahan dalam identifikasi tanaman atau kontaminasi dari tanaman lainnya penghasil senyawa toksik berbahaya (Ernst and Pittler 2002; Walker 2004). Oleh karena itu diperlukan kajian senyawa toksik pada tanaman obat di Indonesia kemudian dilakukan studi kasus kandungan senyawa toksik pada jamu yang ditargetkan berkhasiat untuk pelangsing dan kecantikan pada wanita.

1.3 Tujuan penelitian

Penelitian Tahun I bertujuan untuk mengeksplorasi kandungan senyawa toksik pada tanaman obat di Indonesia yang sudah dipublikasikan. Penelitian Tahun Ke II bertujuan untuk menguji kandungan senyawa toksik khususnya genotoksik karsinogenik, alkenylbenzenes (ABs), pirrolyzidine alkaloid (PAs), dan aristolochic acid (AAs) pada jamu yang berkhasiat untuk pelangsing dan menjaga kecantikan wanita.

1.4 Target luaran

Tabel 1. Rencana Target Capaian Tahunan

Tahun pertama

Nama pengusul	Judul penelitian yang saat ini diusulkan	Matakuliah	Bentuk integrasi
Dr. Suparmi, S.Si., M.Si	Identifikasi Senyawa Toksik pada Tanaman Obat yang Digunakan Pada Obat Herbal di Indonesia: Studi Kasus Pada Jamu Pelangsing dan Kecantikan	Biologi	Skenario pada buku praktikum
dr. Suryani Yuliyanti, M.Kes		Sistem Kesehatan Nasional	Skenario pengelolaan obat tradisional
dr. Hesti Wahyuningsih Karyadini, Sp.KK		Modul Imun dan Kulit	Skenario pada Buku Skill

Petunjuk pengisian:

- *Nama pengusul: dituliskan nama ketua, anggota peneliti (tidak termasuk nama mahasiswa). Baris menyesuaikan dengan jumlah pengusul*
- *Mata kuliah: diisikan nama modul dan materi yang diampu (skill lab/praktikum/tutorial/tim modul)*
- *Bentuk integrasi: diisikan bentuk bahan ajar atau buku ajar (skenario/dasar teori/handout/kasus).*

Tahun Kedua

Nama Dosen pengusul	Jurnal yang dituju (status minimal in review)	Bentuk hilirisasi riset
Dr. Suparmi, S.Si., M.Si dr. Suryani Yuliyanti, M.Kes dr. Hesti Wahyuningsih Karyadini, Sp.KK	Food and Chemical Toxicology	Hati-hati dalam konsumsi jamu

Petunjuk pengisian:

- *Nama pengusul: dituliskan nama ketua, anggota peneliti (tidak termasuk nama mahasiswa). Baris menyesuaikan dengan jumlah pengusul*
- *Jurnal yang dituju: diisikan sesuai dengan kriteria jurnal yang disepakati per jenis usulan*
- *Bentuk hilirisasi riset: diisikan judul pengabdian kepada masyarakat yang akan dilakukan sebagai bentuk implementasi hasil riset*

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 State of the art

Berdasarkan hasil penelitian tanaman obat dan jamu pada tahun 2017, Indonesia memiliki 2.848 spesies tanaman obat yang sudah dikembangkan menjadi 32.014 formula produk herbal berkhasiat (Kemenkes-RI 2019). Maraknya penggunaan jamu dan produk herbal di masyarakat, kajian risiko dari konsumsi produk tersebut sangat diperlukan untuk mendorong keamanan konsumsi pada konsumennya (Hasler 2002; Rietjens et al. 2008; Vargas-Murga et al. 2011)

Data toksisitas dan pengetahuan mengenai kandungan senyawa toksik pada tanaman obat di Indonesia serta efek samping sangat terbatas. Hasil monitoring dari BPOM RI terkait efek samping mengkonsumsi obat tradisional dan suplemen makanan menunjukkan bahwa terdapat 19 kasus dan 37 laporan elektronik pada tahun 2018 (BPOM-RI 2019b). Pada laporan tersebut tidak menyebutkan secara jelas jenis penyebab efek samping tersebut sehingga diperlukan identifikasi senyawa toksik pada tanaman obat yang digunakan untuk produk herbal di Indonesia.

Pada tahap berikutnya akan dilakukan analisa efek samping dari senyawa toksik tersebut dan bagaimana risiko bagi konsumennya. Analisa produk herbal dilaporkan sangat kompleks daripada analisa efek samping obat modern, khususnya efek kronik di mana penyebabnya sangat sulit dilaporkan (Kristanc and Kreft 2016). Hal ini berakibat sampai sejauh ini hanya beberapa laporan mengenai efek samping produk herbal, seperti kasus agranulosis pada wanita berusia 75 tahun setelah mengkonsumsi jamu yang mengalami adulterasi dan kontaminasi jamu oleh *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter sakazakii* dan *Clostridium* species yang menyebabkan (Paul et al. 2005).

Afendi et al. (2012) telah membuat database KNApSAcK Family database (<http://www.knapsackfamily.com/jamu/top.jsp>) yang mencakup nama formula dan komposisi tanaman obat sebanyak 5.310 formula dari lebih dari 7.000 jamu yang teregistrasi oleh BPOM RI. Database mencakup 550 tanaman obat dan 12 segmen morfologi. Akan tetapi, database tentang kandungan senyawa toksik pada tanaman obat yang berpotensi menyebabkan efek samping berbahaya melalui konsumsi jamu belum dilakukan.

Kajian dan identifikasi senyawa toksik pada jamu ini akan berguna sebagai database senyawa toksik dan efek sampingnya yang nantinya akan bisa dikembangkan dalam platform online. Database tersebut dapat dijadi lebih lanjut tentang toksikokinetik, toksikogenomik dan mekanisme efek sampingnya. EFSA Compendium of Botanicals

(<https://www.efsa.europa.eu/en/data/compendium-botanicals>) dapat dijadikan contoh acuan database yang mencantumkan senyawa toksik yang secara alami ada pada tanaman yang berbahaya bagi kesehatan manusia ketika mengkonsumsinya melalui makanan atau suplemen makanan (EFSA 2017). Database senyawa toksik tanaman obat Indonesia akan berhunah untuk mengidentifikasi toksikan pada produk herbal sehingga dapat dihilangkan atau direkayasa selama proses produksi (Gamaniel 2000), seperti mengurangi dosis konsumsinya, menghilangkan toksikan yang ditarget ataupun mengganti dengan tanaman alternatif yang lebih aman (Ifeoma and Oluwakanyinsola 2013)

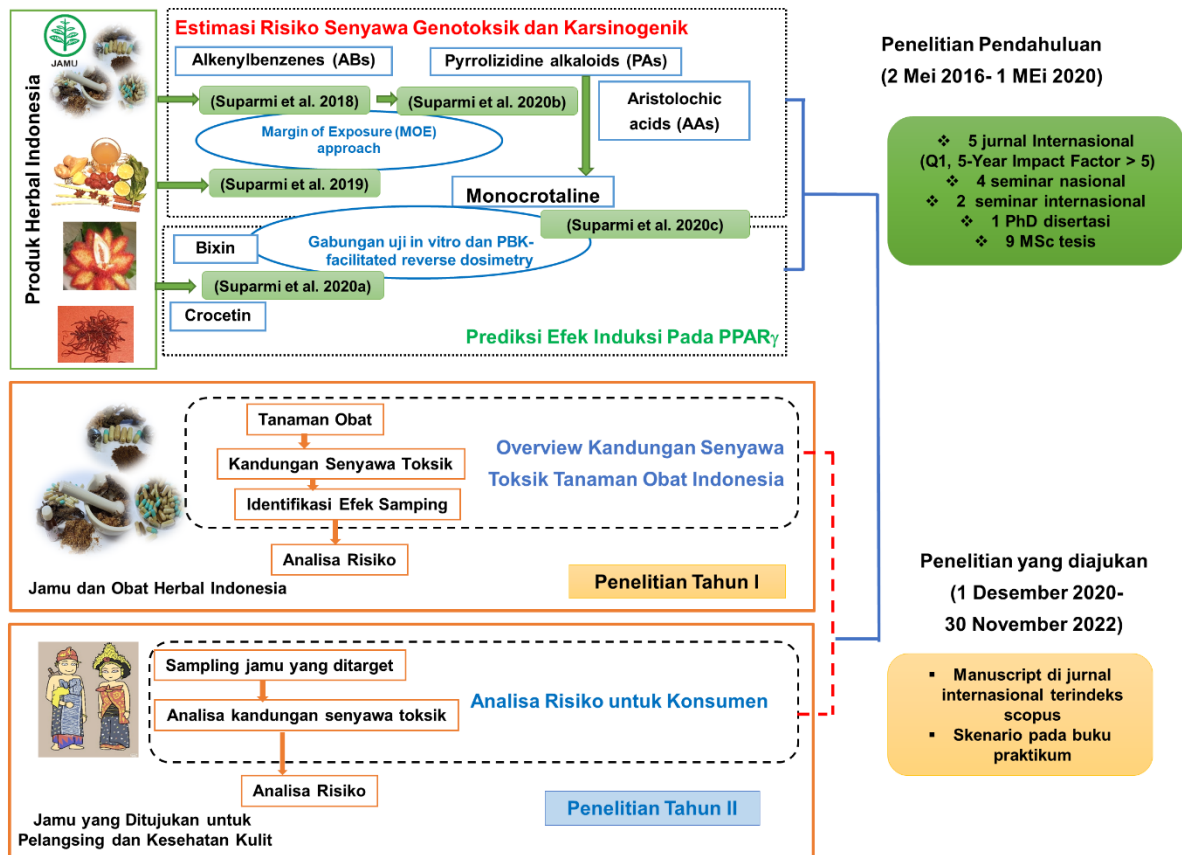
Lebih lanjut hasil penelitian ini akan berguna untuk mengimbangi persepsi konsumen bahkan dokter bahwa produk herbal adalah aman dan tidak berbahaya. Berbagai contoh munculnya efek samping penggunaan obat herbal di beberapa negara yang diakibatkan oleh interaksi obat-herbal, herbal-herbal (Izzo and Ernst 2009; Kennedy and Seely 2010; Na et al. 2011; Tarirai et al. 2010), mengindikasikan pentingnya penelitian ini untuk produk herbal di Indonesia untuk menjamin keamanannya.

2.2 Studi pendahuluan

Pada penelitian terdahulu dilaporkan bahwa senyawa karsinogenik genotoksik antara lain genotoksik karsinogenik, alkenylbenzenes (ABs), pirrolyzidine alkaloid (PAs), dan aristolochic acid (AAs) dideteksi pada jamu dan minuman herbal dari Indonesia (Suparmi et al. 2019; Suparmi et al. 2020b; Suparmi et al. 2018). Hasil analisa evaluasi menunjukkan bahwa nilai Margin of Exposure (MOE) secara umum <10.000, menunjukkan prioritas untuk manajemen risiko dengan asumsi konsumsi harian seumur hidup. Sebagai metode terbaru dalam analisa risiko dilakukan penggabungan antara uji in vitro dengan PBK modeling-facilitated reverse dosimetry untuk memprediksi toksisitas akut monocrotaline (salah satu senyawa PAs) pada sel hati tikus (Suparmi et al. 2020c). Metode yang sama juga digunakan untuk memprediksi khaisat dari bixin dan crocetin dalam meningkatkan aktifitas PPAR γ -mediated gene expression pada manusia (Suparmi et al. 2020a).

2.3 Roadmap Penelitian

Roadmap penelitian disajikan pada Gambar 1.



Gambar 1. Roadmap penelitian

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Desain penelitian

Penelitian Tahun I merupakan penelitian deskriptif eksploratif dengan menggunakan data kandungan senyawa toksik pada tanaman obat di Indonesia yang sudah dipublikasikan. Penelitian Tahun Ke II merupakan penelitian eksperimental dengan menguji kandungan senyawa toksik khususnya genotoksik karsinogenik, alkenylbenzenes (ABs), pirrolyzidine alkaloid (PAs), dan aristolochic acid (AAs) pada jamu yang berkhasiat untuk pelangsing dan menjaga kecantikan wanita.

3.2 Tahapan penelitian

3.2.1 Sistematik review tahun I

Data kandungan senyawa toksik pada tanaman obat di Indonesia akan dikumpulkan melalui referensi google scholar, database Scopus, PubMed, Web of Science dengan kata senyawa toksik pada tanaman obat. Pengumpulan data ini akan dilakukan selama 6 bulan yang melalui kajian sistematik review.

3.2.2. Studi kasus pada jamu jamu yang berkhasiat untuk pelangsing dan menjaga kecantikan wanita.

Pengambilan sampel jamu yang berkhasiat untuk pelangsing dan kecantikan wanita akan dilakukan di toko jamu di par tradisional di Semarang. Deteksi senyawa toksik khususnya senyawa genotoksik karsinogenik AB, PA dan AA mengacu pada metode di penelitian sebelumnya (Suparmi et al. 2019; Suparmi et al. 2020b; Suparmi et al. 2018).

Perkiraan intake harian (EDI = estimated daily intake) senyawa AB, PA dan AAS dihitung berdasarkan data kadar yang diperoleh dari sampel jamu di Indonesia berdasarkan karakteristik orang Indonesia, dengan berat badan of 54 kg, rata-rata berat badan orang Indonesia perempuan dan laki-laki (FAO 2017). Untuk menghitung potensial paparan akrilamid pada orang Indonesia melalui konsumsi makanan, EDI dihitung berdasarkan persamaan 1 berikut:

$$EDI = \frac{W \times total\ PAs}{BW \times 1000} \quad (\text{Persamaan 1})$$

dimana EDI dinyatakan dalam mg/kg bw/day. W adalah berat makanan yang dikonsumsi, dinyatakan dalam g atau mL, berdasarkan data konsumsi produk tersebut. Untuk produk herbal atau produk yang berupa cair atau kalau tidak ada informasi terkait berat konsumsi makanan maka berat akan diasumsikan dengan berat rata-rata dari 3 makanan menurut

referensi. Kadar senyawa toksik dinyatakan dalam ng/kg untuk makanan yang padat dan µg/L untuk makanan cair. BW adalah berat badan orang Indonesia 54 kg (FAO 2017). Faktor 1000 untuk konversi berat W dalam g ke kg atau mL ke L.

3.2.3. Karakterisasi Risiko

Untuk menganalisa resiko keamanan paparan AB, AAs dan PAs melalui konsumsi jamu yang mengandung senyawa toksik dilakukan dengan pendekatan margin of exposure (MOE) sesuai dengan rekomendasi dari EFSA untuk penilaian risiko senyawa genotoksik dan karsinogenik (EFSA 2005a). Nilai MOE dihitung dengan persamaan 2 berikut:

$$MOE = \frac{BMDL_{10}}{EDI} \quad (\text{Persamaan 2})$$

dimana MOE adalah tanpa satuan, nilai BMDL₁₀ (*benchmark dose lower confidence limit for 10% extra risk*) berdasarkan data penelitian insiden tumor pada tikus (EFSA 2005b), EDI dihitung dengan persamaan 1 yang dinyatakan dalam mg/kg bw/day. Jika nilai MOE lebih dari 10.000 maka konsumsi senyawa toksik pada jamu di Indonesia dinyatakan sebagai prioritas rendah untuk manajemen risiko dan memiliki konsen yang rendah untuk kesehatan masyarakat Indonesia. Sebaliknya apabila nilai MOE kurang dari 10.000 maka konsumsi jamu di Indonesia perlu diprioritaskan untuk langkah manajemen resiko. Nilai 10.000 mencakup faktor 10 untuk perbedaan spesies antara manusia dan tikus, faktor 10 untuk perbedaan antar individu manusia dalam kapasitas metabolisme, faktor 10 untuk perbedaan kemampuan siklus sel dan repair kerusakan DNA tiap individu dan faktor 10 terakhir untuk koreksi penggunaan BMDL₁₀ sebagai *point of departure* (POD) bukan NOAEL (*No observed health effect level*) (EFSA 2005b).

3.3. Analisis data

Data yang dipeoleh diolah dengan Microsoft Excel kemudian dianalisa dan ditampilkan dalam grafik menggunakan software GraphPad Prism (version 5.00 for Windows, GraphPad software, San Diego, USA).

BAB 4. BIAYA DAN JADWAL PENELITIAN

4.1 Anggaran Penelitian

Ringkasan anggaran biaya yang diusulkan pada penelitian ini disajikan pada Tabel 2:

Tabel 2. Ringkasan Anggaran Biaya

No.	Jenis Pengeluaran	Biaya yang diusulkan (Rp.)
		Tahun ke-1
1	Honorarium untuk pelaksana, petugas laboratorium, penganalisis data, (maksimum 30% dan dibayarkan sesuai ketentuan)	4.500.000
2	Bahan habis pakai dan peralatan (maksimum 40%)	6.000.000
3	Perjalanan untuk biaya samping data, seminar/workshop DN-LN, biaya akomodasi-konsumsi, lumpsum, transport (maksimum 15%)	2.250.0000
4	Lain-lain: publikasi, seminar, lainnya (maksimum 15%)	2.250.0000
Jumlah:		15.000.000
No.	Jenis Pengeluaran	Biaya yang diusulkan (Rp.)
		Tahun ke-2
1	Honorarium untuk pelaksana, petugas laboratorium, penganalisis data, (maksimum 30% dan dibayarkan sesuai ketentuan)	4.500.000
2	Bahan habis pakai dan peralatan (maksimum 40%)	6.000.000
3	Perjalanan untuk biaya samping data, seminar/workshop DN-LN, biaya akomodasi-konsumsi, lumpsum, transport (maksimum 15%)	2.250.0000
4	Lain-lain: publikasi, seminar, lainnya (maksimum 15%)	2.250.0000
Jumlah:		15.000.000
Jumlah Total Usulan Biaya (2 Tahun)		30.000.000

4.2 Jadwal Penelitian

Jadwal penelitian yang diusulkan pada penelitian ini disajikan pada Tabel 3:

Tabel 3. Jadwal Penelitian

No.	Jenis kegiatan	Bulan ke-												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Penelitian Tahun I														
1.	Penyusunan Proposal													
2.	Sistematik review kandungan senyawa toksik pada tanaman obat yang digunakan pada Obat Herbal Indonesia													
3.	Penyusunan Laporan													
4.	Penyusunan Luaran Penelitian (Skenario pada Praktikum)													
Penelitian Tahun II														
5.	Sampling Jamu Yang Digunakan untuk Pelangsing dan Kecantikan Wanita													
6.	Uji Senyawa Toksik Karsinogenik pada sample													
7.	Anliasa risiko pada Konsumen Jamu													
8.	Penyusunan Laporan													
9.	Pembuatan Draft Publikasi di Jurnal Internasional Terindeks Scopus													

DAFTAR PUSTAKA

- Afendi FM, Okada T, Yamazaki M, et al. (2012) KNApSAcK Family Databases: Integrated Metabolite–Plant Species Databases for Multifaceted Plant Research. *Plant and Cell Physiology* 53(2):e1-e1
- BPOM-RI (2004) Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor HK. 00.05.4.2411 tentang Ketentuan Pokok Pengelompokan dan Penandaan Obat Bahan Alam Indonesia. Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, p 1-4
- BPOM-RI (2019a) Dukungan Penuh dalam Percepatan Pengembangan dan Pemanfaatan Jamu dan Fitofarmaka. In. <https://www.pom.go.id/new/view/more/berita/17062/Dukungan-Penuh-dalam-Percepatan-Pengembangan-dan-Pemanfaatan-Jamu-dan-Fitofarmaka.html> Accessed 22 October 2019
- BPOM-RI (2019b) Kinerja BPOM Dalam Rangka Triwulan II tahun 2019. In. <https://www.pom.go.id/new/admin/dat/20191212/RTN-TW-2-2019.pdf> Accessed 24 December 2019
- EFSA (2005a) Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to A Harmonised Approach for Risk Assessment of Substances Which are both Genotoxic and Carcinogenic. *EFSA Journal*(282):1-31 doi:<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2005.282>
- EFSA (2005b) Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to A Harmonised Approach for Risk Assessment of Substances Which are both Genotoxic and Carcinogenic. *EFSA Journal* 3(10):282 doi:doi:10.2903/j.efsa.2005.282
- EFSA (2017) Compendium of Botanicals. In: European Food Safety Authority. <https://www.efsa.europa.eu/en/data/compendium-botanicals> Accessed 6 January 2020
- Ernst E, Pittler MH (2002) Risks Associated with Herbal Medicinal Products. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 152(7-8):183-189 doi:10.1046/j.1563-258X.2002.01112.x
- FAO (2017) Body Weights and Heights by Countries. In: Agriculture and Consumer Protection. <http://www.fao.org/docrep/meeting/004/M2846E/M2846E07.htm> Accessed 13 March 2018
- Gamaniel K (2000) Toxicity from medicinal plants and their products. *Nigerian Journal of Natural Products and Medicine* 4(1):4-8
- Greger JL (2001) Dietary Supplement Use: Consumer Characteristics and Interests. *The Journal of Nutrition* 131(4):1339S-1343S
- Hasler CM (2002) Functional Foods: Benefits, Concerns and Challenges—A Position Paper from the American Council on Science and Health. *The Journal of Nutrition* 132(12):3772-3781 doi:10.1093/jn/132.12.3772
- Ifeoma O, Oluwakanyinsola S (2013) Screening of herbal medicines for potential toxicities New Insights into Toxicity and Drug Testing. IntechOpen
- Izzo AA, Ernst E (2009) Interactions Between Herbal Medicines and Prescribed Drugs. *Drugs* 69(13):1777-1798 doi:10.2165/11317010-000000000-00000
- Kemenkes-RI (2019) Kemenkes Dorong Pengembangan Industri Obat Tradisional. In. <https://www.kemkes.go.id/article/view/19082100002/kemenkes-dorong-pengembangan-industri-obat-tradisional.html> Accessed 8 December 2019
- Kennedy DA, Seely D (2010) Clinically based evidence of drug–herb interactions: a systematic review. *Expert Opinion on Drug Safety* 9(1):79-124 doi:10.1517/14740330903405593

- Kristanc L, Kreft S (2016) European medicinal and edible plants associated with subacute and chronic toxicity part I: Plants with carcinogenic, teratogenic and endocrine-disrupting effects. *Food and Chemical Toxicology* 92:150-164 doi:<https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.04.007>
- Na DH, Ji HY, Park EJ, Kim MS, Liu K-H, Lee HS (2011) Evaluation of metabolism-mediated herb-drug interactions. *Archives of Pharmacal Research* 34(11):1829-1842 doi:10.1007/s12272-011-1105-0
- Paul J, Duncan JR, Sharp P, et al. (2005) Agranulocytosis and Citrobacter Infection Associated with Jamu, a Herbal Remedy Containing Phenylbutazone. *Clinical Infectious Diseases* 40(12):1859-1860 doi:10.1086/430447
- Rietjens IMCM, Slob W, Galli C, Silano V (2008) Risk assessment of botanicals and botanical preparations intended for use in food and food supplements: Emerging issues. *Toxicology Letters* 180(2):131-136 doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2008.05.024>
- Riswan S, Sangat-Roemantyo H (2002) Jamu as Traditional Medicine in Java, Indonesia. *South Pacific study* 23(1):1-10
- Schilter B, Andersson C, Anton R, et al. (2003) Guidance for the safety assessment of botanicals and botanical preparations for use in food and food supplements. *Food and Chemical Toxicology* 41(12):1625-1649 doi:[https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(03\)00221-7](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(03)00221-7)
- Suparmi S, de Haan L, Spenkeliink A, Louisse J, Beekmann K, Rietjens IMCM (2020a) Combining In Vitro Data and Physiologically Based Kinetic Modeling Facilitates Reverse Dosimetry to Define In Vivo Dose–Response Curves for Bixin- and Crocetin-Induced Activation of PPAR γ in Humans. *Molecular Nutrition & Food Research* 64(2):1900880 doi:10.1002/mnfr.201900880
- Suparmi S, Ginting AJ, Mariyam S, Wesseling S, Rietjens IMCM (2019) Levels of methyleugenol and eugenol in instant herbal beverages available on the Indonesian market and related risk assessment. *Food and Chemical Toxicology* 125:467-478 doi:<https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.02.001>
- Suparmi S, Mulder PPJ, Rietjens IMCM (2020b) Detection of pyrrolizidine alkaloids in jamu available on the Indonesian market and accompanying safety assessment for human consumption. *Food and Chemical Toxicology* 138:111230 doi:<https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111230>
- Suparmi S, Wesseling S, Rietjens IMCM (2020c) Monocrotaline-induced liver toxicity in rat predicted by a combined in vitro physiologically based kinetic modeling approach. *Archives of Toxicology* doi:10.1007/s00204-020-02798-z
- Suparmi S, Widiastuti D, Wesseling S, Rietjens IMCM (2018) Natural occurrence of genotoxic and carcinogenic alkenylbenzenes in Indonesian jamu and evaluation of consumer risks. *Food and Chemical Toxicology* 118:53-67 doi:<https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.04.059>
- Tarirai C, Viljoen AM, Hamman JH (2010) Herb–drug pharmacokinetic interactions reviewed. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 6(12):1515-1538 doi:10.1517/17425255.2010.529129
- Vargas-Murga L, Garcia-Alvarez A, Roman-Viñas B, et al. (2011) Plant food supplement (PFS) market structure in EC Member States, methods and techniques for the assessment of individual PFS intake. *Food & Function* 2(12):731-739 doi:10.1039/c1fo10075k
- Walker R (2004) Criteria for risk assessment of botanical food supplements. *Toxicology Letters* 149(1):187-195 doi:<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2004.03.001>

LAMPIRAN

Lampiran 1. Susunan organisasi tim

No.	Nama, NIK, Fakultas	Bidang Ilmu	Alokasi waktu/jam/minggu	Uraian tugas
1	Dr. Suparmi, S.Si., M.Si	Biologi (dan Bioteknologi Umum)	20	Menyusun proposal, menyiapkan studi pustaka, melaksanakan penelitian, membuat laporan dan menulis luaran penelitian
2	dr. Suryani Yuliyanti, M.Kes	Ilmu Kesehatan Masyarakat	10	Menyiapkan literature untuk sistematik review, analisa data
3	dr. Hesti Wahyuningsih Karyadini, Sp.KK	Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin	10	Menyiapkan sampel penelitian, membantu melaksanakan penelitian