

113  
FAR

# LAPORAN

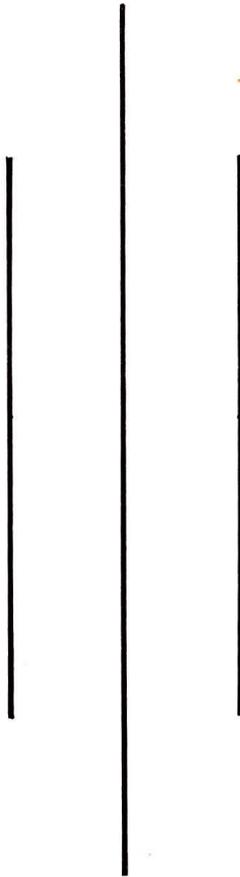
PENELITIAN TOKSISITAS AKUT (LD – 50) DAN TOKSISITAS  
SUB KRONIK BEBERAPA TANAMAN OBAT  
1985 – 1986

PUSAT PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN FARMASI  
BADAN PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN KESEHATAN  
DEPARTEMEN KESEHATAN RI  
JAKARTA

1986

# **LAPORAN**

**PENELITIAN TOKSISITAS AKUT (LD – 50) DAN TOKSISITAS  
SUB KRONIK BEBERAPA TANAMAN OBAT  
1985 – 1986**



**PUSAT PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN FARMASI  
BADAN PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN KESEHATAN  
DEPARTEMEN KESEHATAN RI  
J A K A R T A**

PERSONALIA PENELITIAN

Ketua Pelaksana	: Drs. Bambang Wahjoedi
Peneliti Utama	: Dra. Nurendah P. Subanu
Peneliti	: - Yun Astuti BSc - Pudjiastuti BSc - Budi Nuratmi BSc
Pembantu Pelaksana	: - Achyar - Sukayar
Tenaga Ahli	: DR. I.T. Budiarmo
Penulis	: Drs. Bambang Wahjoedi

DAFTAR ISI

	Halaman
Personalia	i
Daftar Isi	ii
Daftar tabel	iii
Executive Summary	iv
Abstrak	v
I. PENDAHULUAN	1
II. BAHAN DAN CARA	2
III. HASIL PENELITIAN	5
IV. PEMBAHASAN	9
V. KESIMPULAN	10
VI. UCAPAN TERIMA KASIH	10
VII. DAFTAR PUSTAKA	11

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Rancangan percobaan penelitian toksisitas sub kronik pada tikus	6
2. Perbandingan harga LD-50 antara mencit intra-peritoneal dan tikus per oral	7
3. Hasil percobaan toksisitas subkronik Parea pada tikus	8

EXECUTIVE SUMMARY

Obat tradisional/ tanaman obat masih banyak digunakan rakyat untuk menanggulangi masalah kesehatan. Cara pemakaiannya ada yang hanya untuk beberapa hari tetapi ada juga sering dan berlangsung lama. Mengingat tanaman obat ini digunakan pada manusia, setidaknya-tidaknya harus "aman". Oleh karena itu diadakan penelitian untuk melihat efek toksiknya dalam keadaan akut (LD-50) dari 5 tanaman obat dengan cara menurut Weil C.S. (1952).

Tanaman obat tersebut ialah :

1. Alpinia galanga Sw. (rimpang lengkuas)
2. Cassia siamea Lamk. (daun johar)
3. Michelia alba Linn. (bunga cempaka)
4. Persea gratissima Gaertn. (daun alpokat)
5. Zingiber americana Bl. (rimpang lempuyang pahit)

Selain itu dilakukan juga percobaan toksisitas subkronik selama 3 bulan terus menerus terhadap tanaman obat Momordica charantia Linn (buah Parea) pada tikus.

Hasil Percobaan

1. Toksisitas akut (LD-50). Berdasarkan kriteria Gleason, M.N. (1964). Alpinia galanga Sw, Cassia siamea Lamk, Michelia alba Linn, Persea gratissima Gaertn dan Zingiber americana Bl termasuk golongan Practically Non Toxic (PNT).
2. Toksisitas subkronik.  
Sampai dengan 2 bulan pemberian bahan terus menerus setiap hari bahan yang diteliti sampai dengan dosis 200 mg/100 g. b.b. tidak menimbulkan efek toksik pada organ-organ penting tikus percobaan.

ABSTRAK

Telah dilakukan percobaan toksisitas akut (LD-50), 5 macam tanaman obat yang diperoleh dari Jakarta dengan menggunakan cara Weil C.S. (1952). Ke-5 tanaman obat tersebut adalah rimpang Alpinia galanga Sw, daun Cassia siamea Lamk, bunga Michelia alba Linn, daun Persea gratissima Gaertn, dan rimpang Zingiber americana Bl.

Hasilnya : berdasarkan penggolongan Gleason, M.N. (1964), ke-5 tanaman obat diatas, termasuk golongan Practically Non Toxic (PNT).

Selain itu dilakukan juga percobaan toksisitas subkronik terhadap Momordica charantia Linn pada tikus putih, menurut cara yang biasa dilakukan di laboratorium farmakologi eksperimen, Puslitbang Farmasi, Badan Litbangkes Jakarta.

Hasilnya : sampai dengan 2 bulan pemberian bahan terus menerus setiap hari, bahan yang diteliti sampai dengan dosis 200 mg/ 100 g b.b. tidak menimbulkan efek toksik pada tikus percobaan.

## I. PENDAHULUAN

Dalam rangka peningkatan keamanan pemakaian obat tradisional masih terasa kurang sekali data ilmiah dari tanaman-tanaman obat. Salah satu usaha tersebut adalah ingin melihat/mengetahui sampai berapa jauh daya toksisitas secara akut dan kronis dari tanaman-tanaman obat yang sering digunakan sebagai obat tradisional.

Daya toksisitas akut (LD-50) yang diikuti dengan gejala "kelakuan/tingkah laku" (behavior) pada hewan percobaan sangat penting untuk penelitian lanjutan yang akan dilakukan terhadap tanaman obat tersebut. Sedang penelitian subkronik terutama dilakukan terhadap tanaman obat yang sering digunakan dalam jangka waktu lama. Oleh karena itu diadakan penelitian toksisitas akut + gejala tingkah laku sebanyak 9 tanaman obat di bawah ini :

1. Alpinia galanga Sw. (rimpang lengkuas) ✓
2. Averrhoa bilimbi Linn. (daun belimbing wuluh)
3. Cassia siamea Lamk. (daun johar) ✓
4. Jasminum sambac Ait. (daun melati)
5. Michelia Alba Linn. (bunga cempaka) ✓
6. Persea gratissima Gaertn. (daun alpokat) ✓
7. Clerodendron serratum Spreng. (daun senggugu)
8. Zingiber americana Bl. (rimpang lempuyang pahit)
9. Kaemferia galanga Linn. (rimpang kencur)

Pemilihan tanaman obat tersebut antara lain : banyak digunakan, mudah didapat, murah harganya dan cara pembuatannya/pengolahannya mudah/sederhana.

Penelitian toksisitas subkronik sebanyak 1 tanaman obat yaitu Momordica charantia Linn. (buah pare). Hal ini dilakukan karena banyak digunakan rakyat untuk mengobati diri sendiri, penyakit gula darah (Diabetes). (1)

### Maksud dan tujuan

- Umum : Pemanfaatan obat tradisional yang memang terbukti aman dan berkhasiat
- Khusus : 1. Mengadakan pemeriksaan/penelitian toksisitas akut (LD-50) + gejala behavior pada hewan percobaan dari 9 tanaman obat.
2. Mengadakan penelitian toksisitas subkronik pada hewan percobaan dari 1 (satu) tanaman obat.

## II. BAHAN DAN CARA

### Bahan percobaan

Diperoleh dari daerah Jakarta, yang telah diseleksi dan memenuhi persyaratan, dibuat serbuk dengan ukuran Mesh 40-50, dibuat infus 10 %, mengikuti cara Farmakope Indonesia edisi III, kecuali Parea dari serbuk diseduh dengan aquades kemudian diberikan ke hewan percobaan.

### Hewan percobaan

- Mencit : - berasal dari Puslitbang Penyakit Menular, Badan Litbangkes  
- berat sekitar 25 gram, umur sama  
- jenis kelamin jantan dan betina  
- untuk percobaan
- Tikus (rat) : - berasal dari Puslitbang Gizi, Badan Litbangkes, Jakarta (strain L.M.R)  
- berat sekitar 150 gram, umur seragam  
- jenis kelamin betina  
- untuk percobaan toksisitas subkronik

#### A. Percobaan toksisitas akut (LD-50)

- Cara percobaan menurut cara Weil C.S. (1952)

##### Tahap I

Sediakan 6 kelompok @ 3 ekor mencit. Kepada setiap kelompok diberi bahan percobaan dengan dosis mempunyai kelipatan 10 dosis lainnya secara intraperitoneal. Dosis peninjakan ini biasanya sekitar 10 - 100 mg/10g berat badan dan diberikan satu kali.

Observasi dilakukan beberapa jam dan kematian dihitung sesudah 24 jam. Bila sesudah 24 jam tidak ada seekorpun mencit mati, maka dosis peninjakan diperbesar dengan konsentrasi bahan percobaan lebih besar.

##### Tahap II

Kalau dalam peninjakan salah satu kelompok ada yang mati minimal 2 ekor, percobaan dilanjutkan dengan memperbesar jumlah hewan menjadi 5 kelompok @ 5 ekor mencit. Dosis terkecil dalam kelompok baru, mendekati dosis dimana dalam kelompok lama terdapat kematian 2 ekor sedangkan dosis terbesar kelompok baru sama /mendekati dosis dimana dalam kelompok lama ada kematian di atas 2 ekor. Setelah 24 jam dihitung jumlah kematian mencit tiap kelompok dan jumlah ini dicocokkan dengan daftar yang sudah dibuat oleh Weil C.S.

Percobaan ini diulangi beberapa kali sampai hasil kematian sesuai atau cocok dengan daftar di atas dengan menggunakan rumus dari Weil C.S. LD-50 bahan percobaan dapat dihitung.

#### B. Percobaan toksisitas subkronik

Hewan percobaan : 72 ekor tikus albino

Dosis percobaan ada 3 macam yaitu :

- dosis 1 ekuivalen dengan dosis 1 x orang = 10 mg/100 g b.b.
- dosis 2 ekuivalen dengan dosis 10 x orang = 100 mg/100 g b.b.
- dosis 3 ekuivalen dengan dosis 20 x orang = 200 mg/100 g b.b.

### Cara percobaan

Menggunakan cara yang dilakukan di laboratorium eksperimental farmakologi, Puslitbang Farmasi, Badan Litbang Kesehatan Dep.

Kes R.I. (lihat Rancangan Percobaan) sbb :

- Hewan percobaan dibagi 12 kelompok masing-masing terdiri dari 6 ekor
- Kelompok I, V dan IX diberi bahan percobaan per oral, ekivalen dengan 1 x dosis lazim orang, setiap hari, masing-masing kelompok selama 1 bulan, 2 bulan dan 3 bulan.
- Kelompok II, VI, dan X diberi bahan percobaan per oral, ekivalen dengan 10 x dosis lazim orang setiap hari, masing-masing kelompok selama 1 bulan, 2 bulan dan 3 bulan.
- Kelompok III, VII dan XI diberi bahan percobaan per oral, ekivalen dengan 20 x dosis lazim orang, setiap hari, masing-masing kelompok selama 1 bulan, 2 bulan, dan 3 bulan.
- Kelompok IV, VIII dan XII sebagai kontrol diberi aquades peroral 1 ml/100 g berat badan setiap hari, masing-masing kelompok selama 1 bulan, 2 bulan, dan 3 bulan.
- Setelah 1 bulan, kelompok I, II, III dan IV dimatikan dengan ether. Kemudian dilihat dan diperiksa ada tidaknya kelainan secara makroskopik dari organ-organ penting dari tikus percobaan antara lain : jantung, paru-paru, hati, limpa, lambung, usus, ginjal, ovarium/testes, otak pancreas. Selanjutnya dari organ-organ tersebut di atas dibuat sediaan histologi untuk mengetahui ada tidaknya kelainan secara histopatologik dari organ-organ yang diperiksa.

Kup hispatologik ini diwarnai dengan Hematoksilin dan Eosin. Setelah 2 bulan, kelompok V, VI, VII dan VIII dilakukan hal yang sama dengan yang diatas. Demikian juga untuk kelompok IX, X, XI dan XII dilakukan hal, yang sama setelah 3 bulan pemberian bahan percobaan.

- Volume dosis untuk semua tikus percobaan adalah sama yaitu 1 ml/100 g berat badan.

### III. HASIL PENELITIAN

A. Hasil percobaan toksisitas akut (LD50) i.p. pada mencit adalah sebagai berikut :

1. Lengkuas (rimpang) = 6190 (5550 - 6900) mg/kg b.b.
2. Johar (daun) = 9953 (9078 - 10660) mg/kg b.b.
3. Cempaka (bunga) = 4634 (4426 - 4853) mg/kg b.b.
4. Alpokat (daun) = 3049 (2350 - 3955) mg/kg b.b.
5. Lempuyang pahit (rimpang) = 4888 (4561 - 5359) mg/kg b.b.

Lihat tabel : 2

B. Hasil percobaan toksisitas subkronik, dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 1

Rancangan percobaan penelitian toksisitas  
subkronik pada tikus

No. Kelompok	Jumlah hewan per kelompok	Dosis bahan	Lama pemberian	Otopsi pada akhir bulan		
				ke-1	ke-2	ke-3
I	6	1 x orang	1 bulan	+		
II	6	10 x orang	1 bulan	+		
III	6	20 x orang	1 bulan	+		
IV	6	Aquades	1 bulan	+		
V	6	1 x orang	2 bulan		+	
VI	6	10 x orang	2 bulan		+	
VII	6	20 x orang	2 bulan		+	
VIII	6	Aquades	2 bulan		+	
IX	6	1 x orang	3 bulan			+
X	6	10 x orang	3 bulan			+
XI	6	20 x orang	3 bulan			+
XII	6	Aquades	3 bulan			+

Keterangan : + berarti dibunuh/otopsi

Tabel 2

Perbandingan harga LD-50 antara mencit, intraperitoneal dan tikus per oral  
(ekstrapolasi dari mencit, intraperitoneal ke tikus per oral menurut Paget & Barnes, 1964)

No.	Bahan	LD-50 dalam mg /kg b.b.		Penggolongan menurut Gleason M.N.
		Mencit intra peritoneal	Tikus, oral	
1.	Lengkuas (rimpang)	6190	463.250	P.N.T.
2.	Johar (daun)	9953	746.475	P.N.T.
3.	Cempaka (bunga)	4634	347.550	P.N.T.
4.	Alpoket (daun)	3049	228.675	P.N.T.
5.	Lempuyang pahit (rimpang)	4888	366.600	P.N.T.

Menurut Gleason M.N. = Bahan-bahan dengan LD-50 di atas 15.000 mg/kg diberikan secara oral pada tikus digolongkan dalam bahan yang Practically Non Toxic (P.N.T.)

Tabel 3

Hasil percobaan toksisitas subkronik Parea pada tikus

Lama percobaan	Dosis dan bahan	Makroskopik	Mikroskopik	Komentar dan Kesimpulan
1 bulan	1 x dosis orang (Pare) 10 x dosis orang (Pare) 20 x dosis orang (Pare) Aquadres	- tidak ada kelainan - tidak ada kelainan - tidak ada kelainan	- 2 ekor: hydrometra dalam uterus - 1 ekor: - sda - - 1 ekor: kista dihepar 2 ekor: - sda -	- jaringan tubuh lain tidak mengalami perubahan patologi - hydrometra ini adalah kelainan fisiologis Kesimpulan : Pare tidak toksik
2 bulan	1 x dosis orang (Pare) 10 x dosis orang (Pare) 20 x dosis orang Aquadres	- 1 ekor: kista dihepar - tidak ada kelainan - tidak ada kelainan - tidak ada kelainan *kecuali group aquadres	- gelembung cacing pita dapat ditegakkan pada pemeriksaan histologi - 1 ekor: hydrometra uteri - 1 ekor: hydrometra uteri - 1 ekor: hydrometra - 1 ekor: 1 nodul radang granulomatous di paru-paru - 1 ekor: pyometra ringan dalam lumen uterus	- Hydrometra = merupakan kelainan fisiologis  - Radang paru dan pyometra kemungkinan akibat infeksi sekunder - jaringan lain tidak mengalami perubahan patologik Kesimpulan : Pare tidak toksik
3 bulan	1 x dosis orang (Pare) 10 x dosis orang (Pare) 20 x dosis orang (Pare) Aquadres	- jaringan lemak sedikit - - sda - - - sda - - tidak ada kelainan (normal)	Belum selesai	

#### IV. PEMBAHASAN

##### 1. Percobaan Toksisitas Akut (LD-50)

Menurut Gleason, M.N. bahan-bahan dengan LD-50 di atas 15.000 mg/kg diberikan secara oral pada tikus putih, digolongkan dalam bahan yang Practically Non Toxic (PNT).

Hasil ke-5 tanaman obat yang diperiksa setelah di-ekstrapolasikan (menurut Paget dan Bornes) dari mencit, intraperitoneal ke tikus per oral, ternyata angkanya di atas 15.000 mg/kg, sehingga dapat disimpulkan bahwa ke-5 tanaman obat yang diperiksa adalah termasuk golongan PNT.

##### 2. Percobaan Toksisitas Subkronik

Percobaan ini direncanakan selama 3 bulan pemberian bahan terus menerus. Sampai saat ini hanya menunggu hasil pemeriksaan histopatologi untuk tahap yang terakhir (3 bulan). Dari hasil pemeriksaan makroskopik pada umumnya organ-organ yang diperiksa dalam keadaan baik kecuali ditemukan kista hepar pada 2 ekor tikus yaitu masing-masing 1 ekor yang menerima aquades selama 1 bulan dan 1 ekor yang menerima 1 x dosis orang (pare) selama 2 bulan.

Pada pemeriksaan mikroskopik/histopatologik, ditemukan 5 ekor tikus mengalami hydrometra dalam uterus pada pemberian bahan selama 1 bulan.

Pada pemberian bahan selama 2 bulan, ditemukan 3 ekor tikus mengalami hydrometra dalam uterusnya, 1 ekor tikus ada pyometra dalam lumen uterus, dan 1 ekor tikus dalam parunya ada 1 nodum radang granulomatous. Adanya hydrometra ini merupakan suatu kelainan fisiologis. Sedang radang paru dan pyometra ini kemungkinan akibat infeksi sekunder.

Karena jaringan tubuh lain tidak mengalami perubahan patologis, maka dapat disimpulkan bahwa sampai 2 bulan pemberian bahan/Pare terus-menerus setiap hari secara oral, bahan yang diperiksa (Pare) tidak toksik.

## V. KESIMPULAN

1. Ke-5 tanaman obat yaitu rimpang Lengkuas, daun Johar, bunga Cempaka, daun Adpokat dan rimpang Lempuyang pahit menurut penggolongan Gleason M.N. termasuk bahan yang tidak beracun (Practically Non Toxic Substances).
2. Buah Parea (Momordica charantia Linn) bila diberikan pada hewan percobaan tikus secara oral setiap hari sampai 2 bulan lamanya tidak toksik.

## VI. HAMBATAN

Menurut rencana, percobaan toksisitas akut (LD-50) ini seharusnya sebanyak 9 tanaman obat, tetapi karena adanya hambatan administrasi keuangan, maka sampai dengan akhir jadwal pelaksanaan pekerjaan (31 Maret 1986) hanya dapat diselesaikan 5 tanaman obat sebagaimana yang dilaporkan ini.

## VII. UCAPAN TERIMA KASIH

Ditujukan kepada Kepala Pusat Penelitian dan Pengembangan Farmasi dan seluruh staf laboratorium Farmakologi Eksperimental yang telah membantu, sejak dari perencanaan sampai dengan pelaksanaan penelitian ini.

VIII. KEPUSTAKAAN

1. Sudarman, M. Harsono, R (1975). Cabe Puyang warisan nenek moyang, T.T. Karya Wreda
2. Departemen Kesehatan R.I. (1979). Farmakope Indonesia Edisi III
3. Weil. C.S. (1952). Tables for convenient calculation of median effective dose (LD-50 or ED-50) and instruction in their use. *Bimetric* 8 : 249, 263,
4. Paget, GE & Barnes, J.M. (1964) . Laurence, D.R. & Bacharach, A.L., Evaluation of drug activities, *Pharmacometrics* : vol. 1, Academic Press, London, 161 -162
5. Gleason, M.N. (1964), *Clinical Toxicology of Commercial Products*, The Williams & Wilkens Co, Baltimore, 3 - 4
6. WHO Technical Report Series (1975), No. 563  
General guide to periode of administration in toxicological studies p. 22

