

137
FAK

LAP. PEN/P/74/86

L A P O R A N
PENELITIAN TOKSISITAS SUB-KRONIK
TANAMAN OBAT INDONESIA
1986 - 1987



PUSAT PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN FARMASI
BADAN PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN KESEHATAN
DEPARTEMEN KESEHATAN R.I.

J A K A R T A

L A P O R A N
PENELITIAN TOKSISITAS SUB-KRONIK
TANAMAN OBAT INDONESIA
1986 - 1987

PUSAT PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN FARMASI
BADAN PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN KESEHATAN
DEPARTEMEN KESEHATAN R.I.

J A K A R T A

PERSONALIA PENELITIAN

Ketua pelaksana	: Drs. Bambang Wahjoedi
Peneliti	: Drs. B. Dzulkarnain Budi Nuratmi BSc Yun Astuti BSc
Pembantu laboratorium	: Sukayar
Pembantu Administrasi	: Devi Magdalena Ria. H
Tenaga Ahli	: DR. I.T. Budiarso
Penulis Laporan	: Drs. Bambang wahjoedi

DAFTAR ISI

	Halaman
Personalia	i
Daftar Isi	ii
Daftar Daftar	iii
Executive Summary	iv
Abstrak	v
I. PENDAHULUAN	1
II. BAHAN DANCARA	2
III. HASIL DAN PEMBAHASAN	4
IV. KESIMPULAN DAN SARAN	6
V. UCAPAN TERIMA KASIH	6
VI. DAFTAR PUSTAKA	7

DAFTAR DAFTAR

	Halaman
1. Rancangan percobaan penelitian toksisitas sub-kronik pada tikus	8
2. Penentuan dosis bahan percobaan	9
3. Hasil pemeriksaan makroskopik organ tikus percobaan toksisitas sub-kronik Meniran (<i>Phyllanthus niruri</i> L)	10
4. Hasil pemeriksaan mikroskopik organ tikus percobaan toksisitas sub-kronik Meniran (<i>Phyllanthus niruri</i> L)	11
5. Hasil pemeriksaan makroskopik organ tikus percobaan toksisitas sub-kronik Daun Urat (<i>Plantago Major</i> L).	12
6. Hasil pemeriksaan mikroskopik organ tikus percobaan toksisitas sub-kronik Daun Urat (<i>Plantago Major</i> L.)	13
7. Hasil pemeriksaan makroskopik organ tikus percobaan toksisitas sub-kronik Kumis Kucing (<i>Orthosiphon stamineus</i> Benth.)	14
8. Hasil pemeriksaan mikroskopik organ tikus percobaan toksisitas sub-kronik Kumis Kucing (<i>Orthosiphon stamineus</i> Benth.)	15
9. Hasil pemeriksaan makroskopik organ tikus percobaan toksisitas sub-kronik Gempur Batu (<i>Borreria hispida</i> Schum.)	16
10. Hasil pemeriksaan mikroskopik organ tikus percobaan toksisitas sub-kronik Gempur Batu (<i>Borreria hispida</i> Schum.)	17

EXECUTIVE SUMMARY

Masih banyak rakyat Indonesia mengobati diri sendiri penyakit kencing batu menggunakan tanaman obat, antara lain : Meniran (Phyllanthus niruri L.), Daun Urat (Plantago major L.), Kumis kucing (Orthosiphon stamineus Benth) dan Gempur batu (Borreria hispida Schum).

Sebagaimana diketahui sifat pengobatan penyakit kencing batu adalah lama dan harus terus-menerus sedang data toksisitas subkronik tanaman obat tersebut di atas belum diketahui. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui daya racun atau toksisitas secara subkronik selama 3 bulan terus menerus pada hewan percobaan tikus putih strain IMR (Wistar derived).

Hasil percobaan

Sampai dengan dosis $\pm (40 - 50) \times$ Dosis Manusia, ke-4 tanaman obat tersebut yang diteliti toksisitas subkroniknya pada tikus percobaan selama 3 bulan dan pemberian bahan secara oral, tidak menunjukkan kelainan-kelainan yang bersifat toksik terhadap 9 macam organ penting tubuh tikus percobaan (hati, paru, jantung, ginjal, lambung, usus, pancreas, limpa dan testes).

I. PENDAHULUAN

Dalam pertemuan WHO terungkap bahwa obat tradisional digunakan masyarakat dalam pengobatan urolitiasis (1).

Biasanya cara pengobatan ini dilakukan secara terus-menerus. Sebagaimana diketahui obat urolitiasis (kencing batu) sampai sekarang belum efektif. (2).

Rakyat Indonesia mengobati diri sendiri penyakit kencing batu secara empiris menggunakan tanaman obat antara lain : Meniran (3), daun Urat (4), Gempur batu dan Kumis kucing (3,4).

Sudah diketahui bahwa dari tanamanobat tersebut di atas, dua diantaranya mengandung alkaloid yang berbahaya yaitu Meniran dan Gempur batu; Kumis kucing mengandung saponin yang berbahaya terhadap eritrosit dan Daun Urat termasuk famili tanaman yang dapat menyebabkan gejala antara lain rhinitis dan asma bronkial (5). Selain itu tanaman obat tersebut diatas belum ada data toksisitas sub-kroniknya.

Mengingat hal-hal- tersebut di atas maka perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui daya racun atau toksisitas secara sub-kronik pada hewan percobaan.

Maksud dan tujuan

Umum : Pemanfaatan tanaman obat untuk pelayanan kesehatan masyarakat.

Khusus : Mengetahui/meneliti toksisitas sub-kronik pada hewan percobaan, 4 tanaman obat Indonesia yang banyak digunakan untuk penyakit kencing batu.

II. BAHAN DAN CARA

Bahan percobaan

1. Meniran (Phyllanthus niruri L.) : seluruh tanaman
2. Daun urat (Plantago major L.) : daun
3. Kumis kucing (Orthosiphon stamineus Benth.) : seluruh tanaman
4. Gempur batu (Borreria hispida Schum.) : daun

Bahan percobaan diperoleh dari Balai Penelitian Tanaman Obat Tawangmangu, Surakarta. Setelah dikeringkan pada suhu tidak lebih dari 50° C, bahan dibuat serbuk dengan ukuran Mesh 40 - 50; selanjutnya diolah sebagai infus 10 % mengikuti cara Farmakopee Indonesia edisi III dan diberikan kepada tikus percobaan secara oral.

Hewan percobaan

- Tikus albino (Wistor derived) berasal dari Unit Diponegoro Puslitbang Gizi, Badan Litbang Kesehatan Dep.Kes.R.I. di Jakarta
- berat tikus sekitar 150 g, sehat secara visual
- untuk satu kali percobaan, jenis kelamin harus sama
- makanan tikus selama percobaan diperoleh dari sumber sama dengan tikus percobaan.
- infus = 10 %.

Cara percobaan

Menggunakan cara yang biasa dilakukan di Laboratorium Farmakologi Eksperimental, Puslitbang Farmasi, Badan Litbang Kesehatan Dep.Kes.R.I. di Jakarta (lihat Rancangan Percobaan).

Hewan percobaan : 72 ekor tikus albino.

Setiap percobaan ada 3 macam dosis percobaan.

- Hewan percobaan dibagi menjadi 12 kelompok, masing-masing terdiri dari 6 ekor
- Kelompok I, V, dan IX diberi bahan percobaan dosis pertama per oral, setiap hari. Masing-masing kelompok selama 1 bulan 2 bulan dan 3 bulan.

- Kelompok II, VI dan X diberi bahan percobaan Dosis kedua, per oral setiap hari. Masing-masing kelompok selama 1 bulan, 2 bulan dan 3 bulan.
- Kelompok III, VII dan XI diberi bahan percobaan Dosis ketiga, per oral, setiap hari. Masing-masing kelompok selama 1 bulan, 2 bulan dan 3 bulan.
- Kelompok IV, VIII dan XII sebagai kontrol diberi aquades, per oral setiap hari. Masing-masing kelompok selama 1 bulan, 2 bulan dan 3 bulan.
- Volume dosis untuk semua tikus percobaan adalah sama yaitu 1 ml/ 100 g berat badan.
- Seminggu sekali berat badan tikus ditimbang.
- Setelah 1 bulan : kelompok I, II, III dan IV dimatikan dengan eter. Kemudian dilihat dan diperiksa ada tidaknya kelainan secara makroskopik dari organ-organ tubuh yang penting dari tikus percobaan antara lain : jantung, paru, hati, limpa, lambung, usus, ginjal, ovarium/testes dan pancreas. Selanjutnya dari organ-organ tersebut di atas dibuat sediaan histologi untuk mengetahui ada tidaknya kelainan secara histopatologik. Kup histologi ini diwarnai dengan hematoxilin dan eosin.
Setelah 2 bulan : kelompok V, VI, VII dan VIII dilakukan hal yang sama dengan yang di atas. Demikian juga untuk kelompok IX, X, XI dan XII dilakukan hal yang sama setelah 3 bulan pemberian bahan percobaan.
- Dosis percobaan untuk semua bahan : lihat daftar 2

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil percobaan dapat dilihat masing-masing dalam daftar 3 s/d 10 di bawah ini.

Phyllanthus niruri L. (Daftar 3 dan 4)

Pada pemeriksaan mikroskopik, tidak diketemukan kelainan organ tubuh yang diperiksa.

Pada pemeriksaan mikroskopik, tidak diketemukan kelainan yang bersifat patologis. Semua organ yang diperiksa masih dalam batas-batas normal. Sehingga dapat disimpulkan bahwa phyllanthus niruri L. pada dosis sampai dengan 50 x Dosis Manusia (480 mg/100 g b.b.) tidak menyebabkan toksik terhadap organ-organ tikus percobaan yang diberikan terus-menerus setiap hari, selama 3 bulan.

Plantago major L (Daftar 5 dan 6).

Pada pemeriksaan makroskopik, ditemukan pneumoni dan cacing, lebih banyak ditentukan oleh faktor luar yaitu infeksi dari serbuk bedding atau memang sebelum percobaan sudah terinfeksi. Secara keseluruhan organ-organ yang diperiksa masih dalam batas-batas normal.

Pada pemeriksaan mikroskopik, ditemukan seekor tikus menderita peradangan testes, kemungkinan disebabkan hal-hal yang bersifat mekanik/trauma/faktor lain, dan bukan karena bahan percobaan. Organ-organ lain masih dalam batas-batas normal.

Kesimpulan sementara adalah Plantago major L. yang diperiksa tidak toksik terhadap tikus percobaan yang diberikan secara terus-menerus selama 3 bulan.

Orthosiphon stamineus Benth (Daftar 7 & 8)

Pada pemeriksaan makroskopik, ditemukan pneumoni, biasanya disebabkan oleh faktor luar/ lingkungan kandang terlalu lembab).

Ada seekor menderita meteoris dapat disebabkan dari makanan yang menimbulkan gas (mungkin oleh proses fermentasi yang tidak sempurna) di dalam lambung atau usus.

Adanya tikus menderita perdarahan paru disebabkan oleh aspirasi (kesalahan teknis belaka). Kista uterus yang ditemukan disebabkan akibat migrasi larva/telur cacing.

Secara keseluruhan keadaan organ-organ lain yang diperiksa masih dalam keadaan normal.

Pada pemeriksaan mikroskopik, ditemukan 1 (satu) ekor tikus menderita hidrometra. Organ-organ lain masih dalam batas-batas normal secara histopatologis.

Kesimpulan sementara : *Orthosiphon stamineus* Benth. yang diteliti tidak toksik terhadap tikus percobaan yang diberikan secara terus-menerus selama 3 bulan.

Borreria hispida Schum. (Daftar 9 & 10)

Pada pemeriksaan makroskopik, ditemukan adanya sarang abses, cacing pita dan perlekatan paru dengan dinding thorax, namun organ-organ lain masih tetap baik. Pada pemberian bahan selama 1 bulan, 2 bulan dan 3 bulan secara keseluruhan, tikus percobaan masih dalam batas-batas normal.

Pada pemeriksaan mikroskopik.

Pada pemberian bahan selama 1 bulan ditemukan satu ekor tikus mengalami abses paru karena infeksi bakteri dan cacing pita dalam usus. Kelainan ini kemungkinan besar bukan akibat pemberian bahan percobaan.

Salah satu testes tikus mengalami radang lokal terbatas, kemungkinan akibat mekanik biasa, bisa karena trauma.

Secara keseluruhan semua organ dari semua tikus percobaan masih dalam batas-batas patofisiologis normal.

Kesimpulan sementara : *Borreria hispida* Schum. yang diteliti tidak toksik terhadap tikus percobaan yang diberikan secara terus-menerus selama 3 bulan.

IV. KESIMPULAN

Phyllanthus niruri L. (Meniran), Plantago major L. (Daun Urat), Orthosiphon stamineus Penth. (Kumis kucing) dan Borreria hispida Schum. (Gempur batu) yang diteliti toksisitas subkroniknya pada tikus percobaan selama 3 bulan dan pemberian bahan terus menerus secara oral, tidak menunjukkan kelainan-kelainan yang bersifat toksik terhadap 8 macam organ-organ penting tubuh tikus percobaan.

V. UCAPAN TERIMA KASIH

Kepada Ibu Dra. Sri Sugati Syamsuhidayat, selalu Kepala Puslitbang Farmasi, Badan Litbangkes. Dep.Kes.R.I. dan semua pihak yang telah membantu semenjak perencanaan sampai berakhirnya penelitian ini tak lupa diucapkan banyak terima kasih.

VI. DAFTAR PUSTAKA

1. WHO South East Asia Region (1980). The development research protocol on priority in tradisional medicine, Varansi, India.
2. Sadatun, Prof.DR. (1984). Pidato pengukuhan Guru Besar FKUI.
3. Dep.Kes.R.I. (1983). Pemanfaatan Tanaman Obat, ed. III
4. Burkill, I.H. (1966). A Dictionary of the Economic Products of the Malay Peninsula, p. 1768.
5. Lewis, W.H., Lewis.E (1977). Medical Potany, Plants Affecting Man's Health, A. Wiley - interscience Publication, New York.
6. Departemen Kesehatan R.I. (1980). Farmakope Indonesia ed.III
7. Ditjen.POM Dep.Kes. R.I. (1983). Pemanfaatan Tanaman Obat III
8. WHO Technical Report . Series (1975), no. 563 : 22
General guide to period of administration in toxicological studies.

Daftar 1

Rancangan percobaan penelitian toksisitas
Subkronik pada tikus

No.ke-lompok	Jumlah tikus/kelompok	Dosis bahan	Lama pemberian	Otopsi pada akhir bulan		
				ke-1	ke-2	ke-3
I	6	Dos.pertama	1 bulan	+		
II	6	Dos.Kedua	1 bulan	+		
III	6	Dos.Ketiga	1 bulan	+		
IV	6	Aquades	1 bulan	+		
V	6	Dos.Pertama	2 bulan		+	
VI	6	Dos.Kedua	2 bulan		+	
VII	6	Dos.Ketiga	2 bulan		+	
VIII	6	Aquades	2 bulan		+	
IX	6	Dos.Pertama	3 bulan			+
X	6	Dos.Ketiga	3 bulan			+
XI	6	Dos.Ketiga	3 bulan			+
XII	6	Aquades	3 bulan			+

Keterangan : Dos. = dosis

+ = berarti dibunuh/otopsi

Daftar 2

Penentuan Dosis Bahan Percobaan

No.	Bahan percobaan	Dosis I	Dosis II	Dosis III	Lit
1.	<u>Phyllanthus niruri</u> L	1 x DM (9,6 mg/100 g)	10 x DM (96 mg/100 g)	50 x DM (480 mg/100 g)	1
2.	<u>Plantago major</u> L	1 x DM (32 mg/100 g)	10 x DM (320 mg/100g)	40 x DM (1280 mg/100 g)	1
3.	<u>Orthosiphon stamineus</u> Benth	1 x DM (12 mg/100 g)	10 x DM (120 mg/100g)	50 x DM (600 mg/100 g)	1,2
4.	<u>Borreria hispida</u> Schum	10 mg/100 g	100 mg/100 g	500 mg/100 g	

Keterangan : DM = Dosis Manusia

Lit = 1 = Sudarman M, Harsono, R. (1968). Cabe Puyang warisan nenek moyang

2 = Dit.Jen.POM Dep.Kes. R.I. (1983). Pemanfaatan Tanaman Obat III.

Hasil pemeriksaan makroskopik organ tikus ♀
Percobaan Toksisitas Sub-kronik Meniran
(Phyllanthus niruri L)

Dosis	Pemeriksaan makroskopik setelah		
	1 bulan	2 bulan	3 bulan
1 x DM	Normal	Normal	Normal
10 x DM	Normal	Normal	Normal
50 x DM	Mati dan alat-alat tubuhnya mengalami otolisis (1)	Normal	Normal
Aquades	Perlekatan paru dengan pleura (1)	Normal	Normal

Keterangan : DM = Dosis Manusia

(..) = Jumlah hewan percobaan

Daftar 4

Hasil pemeriksaan mikroskopik organ tikus ♀
Percobaan Toksisitas Sub-kronik Meniran
(Phyllanthus niruri L)

Dosis Bahan	pemeriksaan mikroskopik setelah		
	1 bulan	2 bulan	3 bulan
1 x DM	Normal	Normal	Normal
10 x DM	Normal	Normal	Bronchopneumoni supurativa (1), dari 2 ekor tsb. di atas
50 x DM	Normal	Normal	Normal
Aquades	Normal	Normal	Radang granuloma tosa (1) dari 3 ekor tsb. diatas

Keterangan : - DM = Dosis Manusia
 - (.) = Jumlah hewan percobaan

Hasil pemeriksaan makroskopik organ tikus ♂
Percobaan Toksisitas Subkronik Daun Urat
(Plantago major L)

Dosis Bahan	Pemeriksaan makroskopik setelah		
	1 bulan	2 bulan	3 bulan
1 x DM	Normal	Pneumoni (1)	Normal
10 x DM	Normal	Pneumoni (1)	Sarang cacing hati (1) Abses paru (1)
40 x DM	Pneumoni (1)	Normal	Normal
Aquadest	Normal	Normal	Normal

keterangan : DM = Dosis Manusia

Daftar 6

Hasil pemeriksaan mikroskopik organ tikus

Percobaan Toksisitas Subkronik Daun Urat

(Plantago major L)

Dosis Bahan	Pemeriksaan mikroskopik setelah		
	1 bulan	2 bulan	3 bulan
1 x DM	Normal	Peradangan testes (1)	Normal
10 x DM	Bronchopneumoni supurativa (1)	Normal	Sarang abses dan radang bronchopneumoni yang tak ada bakteri/jamur/parasit (1)
40 x DM	Normal	Normal	Normal
Aquades	Normal	Abses paru yang sudah diselubungi jar.ikat (1)	radang testes (1)

Keterangan : - DM = Dosis Manusia

- (.) = Jumlah hewan percobaan

Daftar 7

Hasil pemeriksaan makroskopik organ tikus ♀
Percobaan Toksisitas Sub-kronik Kumis Kucing
(Orthosiphon stamineus Benth)

Dosis bahan	Pemeriksaan makroskopik setelah		
	1 bulan	2 bulan	3 bulan
1 x DM	Normal	Normal	Normal
10 x DM	Normal	Pneumoni (1) Kista Uterus (1)	Perdarahan paru kiri, akrena aspirasi (1) Meteoris (1)
50 x DM	Normal	Normal	Normal
Aquadest	Normal	Normal	Absces paru (1)

Keterangan : DM = Dosis Manusia

Daftar 8

Hasil pemeriksaan mikroskopik organ tikus ♀
Percobaan Toksisitas Sub-kronik Kumis Kucing
(Orthosiphon stamineus Benth)

Dosis bahan	Pemeriksaan mikroskopik setelah		
	1 bulan	2 bulan	3 bulan
1 x DM	Normal	Normal	Sarang abses paru yang tidak ada bakteri/jamur/parasit (1)
10 x DM	Hidrometra uterus (1)	Normal	Normal
50 x DM	Normal	Bronchopneumoni eksudativa (1) Hidrometra (1)	Normal
Aquades	Normal	Hidrometra (1)	Bronchopneumoni (1)

Keterangan : DM = Dosis Manusia

(.) = Jumlah hewan percobaan

Daftar 9

Hasil pemeriksaan makroskopik organ tikus ♂
Percobaan toksisitas Sub-kronik Gempur Batu
(*Borreria hispida* Schum)

Dosis bahan	Pemeriksaan makroskopik setelah		
	1 bulan	2 bulan	3 bulan
1 x DM	Normal	Sarang abses paru dan cacing pita (1)	Normal
10 x DM	Normal	Normal	Perlekatan paru dengan dinding thorax (1)
50 x DM	Sarang abses paru (1)	Normal	Normal
Aquades	Perlekatan paru dengan dinding thorax (1)	Normal	Cacing pita di hati (1) Sarang abses paru (1)

Keterangan : DM = Dosis manusia

(.) = Jumlah hewan percobaan

Daftar 10

Hasil pemeriksaan mikroskopik organ tikus ♂
Percobaan Toksisitas Sub-kronik Gempur Batu
(*Borreria hispida* Schum)

Dosis bahan	Pemeriksaan mikroskopik setelah		
	1 bulan	2 bulan	3 bulan
1 x DM	Normal	Radang abses paru (1) dari 4 ekor tsb. di atas	Normal
10 x DM	Normal	Normal	Normal
50 x DM	sarang abses di salah satu lobus (1), dari 4 ekor tsb. di atas Degenerasi tubulus seminiferus (1)	sarang milier granulomatosa (1) dari 5 ekor tsb.	Bronchopneumoni supurativa (1) dari 3 ekor tsb. di atas
Aquades	Normal	Normal	Bronchopneumoni supurativa (1), dari 5 ekor tsb. di atas

Keterangan : DM = Dosis Manusia

(.) = Jumlah hewan percobaan

