

UJI TOKSISITAS AKUT EKSTRAK MAHKOTA DEWA PADA HEWAN COBA

Lucie Widowati, Pudjiastuti, Budi Nuratmi*

Abstrak

Telah dilakukan uji toksisitas akut infus biji, infuse daging buah serta ekstrak daging buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff) Boerl). Uji menggunakan cara Weill, dengan hewan uji mencit jantan dan betina. Ekstrak etanol dibuat dengan cara prokolasi menggunakan etanol 70%.

Uji toksisitas dilakukan dengan mengamati jumlah kematian setelah 24 jam pemberian bahan uji, serta mengamati gelagat atau perilaku hewan uji.

Data keamanan buah mahkota dewa menunjukkan harga LD_{50} infus biji adalah 3,835 mg/10 g bb ip mencit; LD_{50} infus daging buah adalah 67,04 mg/10 g bb ip mencit dan harga LD_{50} ekstrak daging buah adalah 36,53 mg/10 g bb ip mencit. Dengan ekstrapolasi menggunakan cara Paget dan Barnes, dan kriteria Gleason, buah mahkota dewa tanpa biji, termasuk dalam katagori tidak toksik, namun biji mahkota dewa menunjukkan adanya efek-efek toksik. Karena itu perlu perhatian bagi masyarakat yang menggunakannya, untuk sama sekali tidak mengkonsumsi biji dan buah Mahkota Dewa, kecuali untuk pemakaian luar.

Dari data pengamatan perilaku atau gelagat hewan uji, dapat diperkirakan arah penelitian farmakodinami lanjut adalah pada efek blockade sensorik, adrenergic namun terlihat adanya efek iritasi pada pemberian oral.

Pendahuluan

Tanaman mahkota dewa *Phaleria papuana* wichanni (Val) Back sinonim *Phaleria macrocarpa* (scheff) Boerl, suku Thymelaceae yang dikenal juga dengan nama pusaka dewa, makuta dewa, derajat, makuto dewo, makuto rojo atau simalakama merupakan tanaman yang banyak tumbuh di daerah Papua, Indonesia.^{1,2} Tanaman ini disebut juga dapat mengobati berbagai jenis penyakit seperti lever, kanker, kencing manis, sakit jantung, asam urat, rematik, ginjal, tekanan darah tinggi, eksim, jerawat, luka gigitan. Pemakaiannya dikatakan sebagai obat dalam dengan cara diminum atau sebagai obat luar dengan cara dioleskan atau dilulurkan.^{3,4}

Akhir-akhir ini kemanjuran mahkota dewa untuk pengobatan semakin sering diberitakan dan digunakan oleh masyarakat. Pemanfaatan dalam bentuk ramuanpun sudah dilakukan. Buahnya yang berwarna merah menggiurkan ini sangat beracun bila dimakan langsung dalam keadaan mentah. Di Jawa Barat buah ini disebut sebagai buah simalakama, hal ini cukup beralasan karena jika dimakan melebihi takaran, buah ini akan

menyebabkan efek negatif yang tidak diharapkan, mulai dari sariawan hingga pusing, serangan kantuk dan mual mual.^{5,6,7} Sementara ini masalah yang timbul adalah makin meluasnya penggunaan tanaman mahkota dewa dalam pengobatan berbagai penyakit dari yang ringan sampai yang berat yaitu seperti disentri, gout, rematik, penyakit kulit, hepatitis, kencing manis, hiperlipidemia, aterosklerosis, tekanan darah tinggi, hingga kanker cukup mengkhawatirkan terutama penyakit degeneratif dan bersamaan dengan hal itu keamanannya pun diperdebatkan. Sementara itu pembuktian ilmiah berupa data khasiat tanaman ini; data toksisitas akut; toksisitas subkronis dan kandungan kimianyapun belum diketahui.

Bahan dan Cara Penelitian Simplisia

Buah mahkota dewa (*Phaleria papuana* Warb (Val) Back) diperoleh dari BPTO Tawangmangu dan akan dideterminasi di herbarium Bogoriense, bidang Botani Pusat Penelitian -LIPI Bogor. Buah yang dimaksud dalam penelitian ini adalah daging buah dan kulit

* Puslitbang Farmasi dan Obat Tradisional
Badan Litbangkes, Depkes Jakarta

buah yang telah dikeluarkan bijinya, diangin angin sampai kering tanpa pemanasan sinar matahari. Setelah dibebaskan dari kotoran dan benda asing, buah kemudian dipotong halus

Hewan Coba

Untuk uji toksisitas akut dan uji gelagat/perilaku, digunakan hewan coba mencit putih jantan dan betina, strain Wesbter, bobot 20-25 gram, berasal dari Badan POM. Pembuatan ekstrak kental buah mahkota dewa dengan etanol 70% secara perkolasi.⁸

Pengujian Toksisitas Akut

Uji toksisitas akut dengan penentuan harga LD₅₀ dari infuse biji dan buah mahkota dewa serta ekstrak buah mahkota dewa, menggunakan 200 ekor mencit putih jantan, menurut cara Weill. Pemberian bahan dilakukan secara oral. Percobaan melalui dua tahap yaitu tahap peninjakan dan tahap penentuan LD₅₀.

Tahap I. Peninjakan

Enam kelompok mencit @ 3 ekor diberi bahan uji dengan dosis antara 10-100 mg/10 g bb, dengan menggunakan satu faktor kelipatan tertentu, dan bahan diberikan secara intra-peritoneal, observasi dilakukan selama 24 jam dengan melihat adanya kematian mencit. Bila seluruh mencit mati maka dosis pada tahap II berada lebih besar dari 100 mg/10 g bb, dan jika tidak yang mati maka dosis tahap berikutnya berada lebih kecil dari 10 mg/10 g bb. Kemungkinan lain apabila terlihat adanya kematian antara 0% dan 100% maka dosis tahap II berada pada batas keduanya.

Tahap II. Penentuan LD₅₀

Cara kerja seperti yang tertera pada tahap peninjakan dengan menggunakan 6 kelompok mencit @ 5 ekor. Dosis bahan uji yang diberikan, berdasarkan hasil pada tahap peninjakan dengan menggunakan satu faktor kelipatan tertentu, dan bahan diberikan secara intra peritoneal. Observasi dilakukan selama 24 jam dengan melihat adanya kematian. Apabila ada yang mati, jumlah kematian dicocokkan dengan tabel yang tersedia. Apabila jumlah yang mati belum cocok dengan tabel, maka percobaan diulangi kembali beberapa kali hingga didapatkan angka kematian

yang cocok dengan daftar tabel. Harga LD₅₀ dapat dicari melalui rumus sebagai berikut.

$$\begin{aligned} \text{Log LD}_{50} &= \text{Lod D} + t(1 + \delta f) \\ \text{Log D} &= \text{Log dosis terkecil pada} \\ &\quad \text{kematian mencit} \\ T &= \text{Log faktor kelipatan} \\ \Delta f &= \text{angka yang tertera dalam tabel} \end{aligned}$$

Uji Gelagat

Dilakukan terhadap ekstrak buah mahkota dewa terhadap 6 kelompok mencit yang terdiri dari 3 kelompok jantan dan 3 kelompok betina @ 1 ekor. Hewan tersebut diberi bahan uji dengan dosis di bawah harga LD₅₀. Dosis yang diberikan adalah 1,43 mg/10 g bb; 7,30 mg/10 g bb dan 24,33 mg/10 g bb. Bahan diberikan secara intra peritoneal (ip) dan pengamatan dilakukan 24 jam selama 3 hari. Gejala toksik: susunan syaraf pusat; susunan syaraf autonomi; pernapasan; jantung; saluran pencernaan dan lain-lain diamati mulai 5 menit sampai 240 menit setelah perlakuan. Hasil yang didapat dimasukkan pada tabel gelagat dan dianalisa.

Hasil Uji Toksisitas Akut

Dari hasil perhitungan di dapat harga : LD₅₀ infus buah mahkota dewa = 67,04 / 10 g bb ip; LD₅₀ biji buah mahkota dewa = 3.835 mg/10 g bb.ip ; LD₅₀ekstrak etanol buah mahkota dewa = 36,53 mg/10 g bb.ip

Hasil Uji Gelagat

Dilakukan terhadap ekstrak buah mahkota dewa. Terhadap 6 ekor mencit terdiri dari 3 ekor mencit jantan dan 3 ekor mencit betina. Hewan tersebut diberi bahan uji dengan dosis berada di bawah harga LD₅₀. bahan diberikan secara intra peritoneal dan pengamata dilakukan 24 jam selama 3 hari. Gejala toksik ; susunan syaraf pusat; susunan syaraf otonom; pernapasan jantung; saluran pencernaan dan lain lain diamati mulai menit ke 5 dan menit ke 20 setelah perlakuan.

Pembahasan

Uji toksisitas akut dilakukan terhadap infus biji dan buah mahkota dewa serta ekstrak buah mahkota dewa menggunakan hewan uji mencit putih. Dengan menggunakan dosis "peninjakan" dan percobaan untuk mendapatkan harga LD₅₀,

Tabel I. Hasil Uji Gelagat Ekstrak Buah Mahkota Dewa

Behavioral Profile

Hewan	Jantan						Betina					
	2,43		7,30		24,33		2,43		7,30		24,33	
Grooming (-/0/+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Spontan (-/0/+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Touch (-/0/+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pain	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-

Neurological Profile

Eksitasi Sentral

Hewan	Jantan						Betina					
	2,43		7,30		24,33		2,43		7,30		24,33	
Straub (-/0/+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Trenor (-/0/+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Convulsion (-/0/+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Inkoordinasi Motorik

Hewan	Jantan						Betina					
	2,43		7,30		24,33		2,43		7,30		24,33	
Abduksi (-/0/+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ataksia (-/0/+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting (-/0/+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Hewan	Jantan						Betina					
	2,43		7,30		24,33		2,43		7,30		24,33	
Pina (-/0/+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kornea (-/0/+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Epsilateral (-/0/+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Autonomic Profile

Indra Penglihatan

Hewan	Jantan						Betina					
	2,43		7,30		24,33		2,43		7,30		24,33	
Pupil (-/0/+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pelpebra (-/0/+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eksophtalamus (-/0/+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Secretoric

Hewan	Jantan						Betina					
	2,43		7,30		24,33		2,43		7,30		24,33	
Urination (-/0/+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation (-/0/+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
LAcrimation (-/0/+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

General Sign (Gejala Umum)

Hewan	Jantan						Betina					
	2,43		7,30		24,33		2,43		7,30		24,33	
Writhing (-/0/+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloereksi (-/0/+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Warna Kulit (-/0/+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Kematian

Hewan	Jantan						Betina					
	2,43		7,30		24,33		2,43		7,30		24,33	
24 Jam (-/0/+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
48 Jam (-/0/+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
72 Jam (-/0/+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

maka didapatkan harga LD₅₀ untuk infus biji sebesar 3,835 mg/ 10g bb; infuse sebesar 67,04 mg / 10g bb ip dan untuk ekstrak sebesar 36,53 mg/10g bb ip. Harga ini jika diekstrapolasikan ke penggunaan secara oral menurut Paget dan Barnes pada tikus¹¹, untuk infuse biji adalah 2,684 mg/kg bb; infus buah adalah 46.925 mg/kg bb, sedangkan pada ekstrak sebesar 25.570 mg/kg. Kategori aman atau toksik, dapat menggunakan beberapa dasar patokan. Menurut katagori Gleason,¹² biji buah mahkota dewa termasuk bahan yang toksik dan buah mahkota dewa tanpa biji termasuk tidak toksik (*practically non toxic*). Oleh karena mempunyai daya racun dibandingkan buahnya, maka perlu diwaspadai untuk penggunaan biji. Pemanfaatan tanaman mahkota dewa harus tanpa biji. Dengan demikian perlu diingatkan pada masyarakat agar berhati hati mengkonsumsi dengan mengetahui cara pengolahan simplisia dengan benar.

Mengingat bahwa tanaman mahkota dewa merupakan tanaman yang baru mulai dikenal di Indonesia, maka penelitian farmakodinami terhadap tanaman ini khususnya buahnya, sudah mulai dilakukan oleh beberapa instansi penelitian maupun perguruan tinggi. Namun penapisan khasiat perlu dilakukan untuk menggali potensi dari buah mahkota dewa sehingga dapat ditentukan arah penelitian selanjutnya yang dibutuhkan di kemudian hari. Penapisan dilakukan dengan menggunakan mencit dengan 2 jenis kelamin dan 3 macam dosis. Pengamatan dilakukan selama 24 jam dan 3 hari. Dari kolom pengujian, nampak ada atau tidaknya efek setelah 15 menit pemberian bahan uji.

Dari uji behavioral profile, tidak adanya reaksi dari jepitan arteri clip menunjukkan adanya sifat analgesia, sedasi, atau depresan sentral. Sedangkan dari uji SSP yang lain tidak terlihat. Pada uji neurological profile, terlihat pada mencit betina dengan gejala straub (keadaan ekor yang tegang), sedangkan gejala yang lain tidak terlihat. Pada uji inkoordinasi motorik, terhadap kedua jenis kelamin jantan dan betina, tidak terdapat perubahan, sedangkan pada uji reflek terdapat gejala kurangnya gerakan menghindari rangsangan pada telinga. Hilangnya reflek ini dapat menunjukkan adanya blokade bagian sensorik. Gejala pada syaraf otonom ditunjukkan dengan adanya penyempitan pupil mata membesar, yang merupakan tanda efek mata adrenergic. Uji lain adalah gejala umum yang berupa menggeliatnya hewan percobaan (writhing). Suatu tanda adanya sifat adrenergik. Dengan mengetahui gambaran gejala gejala yang timbul, maka dapat menjadi arahan penelitian farmakodinami lanjut.

Dari analisa hasil pengamatan behavioral profile, arah penelitian dapat dilanjutkan pada efek adrenergik, antara lain: perangsangan jantung, perangsangan SSP misalnya peningkatan kewaspadaan, aktivitas psikomotor, efek metabolik misalnya peningkatan glikogenolisis di hati dan otot, efek endokrin, misalnya mempengaruhi sekresi insulin.¹³ Gejala lain adalah adanya geliat pada peritoneum yang menunjukkan adanya rasa iritasi pada perut. Hal ini dapat menjadi perhatian, bahwa ada pengaruh iritasi pada lambung, kemungkinan karena kandungan saponin yang cukup tinggi pada buah mahkota dewa (20,4%). Pada pengamatan selama

3 hari, ketiga dosis yang dicoba tidak menimbulkan kematian. Hal tersebut juga menunjukkan keamanan dari buah mahkota dewa.

Kesimpulan

Data keamanan buah mahkota dewa menunjukkan LD₅₀ infus biji adalah, 3,835 mg/10 bb ip mencit; LD₅₀ infus buah adalah 67,04 mg/10g bb ip mencit dan harga LD₅₀ ekstrak buah adalah 36,5 mg/10 g bb ip mencit. Dengan ekstrapolasi menggunakan cara Paget dan Barnes, dan criteria gleason, buah mahkota dewa tanpa biji termasuk dalam katagori tidak toksik, namun biji mahkota dewa menunjukkan adanya efek toksik.

Data pengamatan dapat diperkirakan arah penelitian farmakodinami lanjut adalah pada efek blockade sensorik, adrenergic namun terlihat adanya efek iritasi pada pemberian oral.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih saya sampaikan kepada kawan-kawan di laboratorium Farmakolgi Eksperimental Puslitbang Farmasi dan Obat Tradisional yang telah membantu hingga penelitian ini selesai.

Daftar Pustaka

1. Besker, CA et al, Flora of Java Voll Wotelnordhofin, V, Groninger, Netherlands, 1968; 268
2. Balakrisnan, NP, and NK Krauvasudewa. The Dwindling Plant Species of Andaman and Microbar Island : An Assessment of Threatened plant of India. NABA Mudran Private Limited. Calcuta, 1983; 186—202.

3. Ning Harmanto. Mahkota Dewa, obat Pusaka Para Dewa. Agro Media Pustaka, Oktober 2001.
4. Syamsuhidayat SS dan HUTapea J.R., Inventaris Tanaman Obat, Jilid V, Departemen Kesehatan RI, 1998; 147—48
5. Anonym, Medical Herb Index in Indonesia, PT Eisai Indonesia, Second Edition 1995.
6. Anonim, Mahkota Dewa “Sang” Pendatang Baru yang Potensial . Bulletin APTOI, No. 3, 1995.
7. Anonim. Musuh Baru Aneka Penyakit., Intisari, Januari 2002
8. Departemen Kesehatan RI. Farmakope Indonesia, Edisi III, Jakarta 1979.
9. Weill CS. Tables of Convenient Calculations of Median effective Dose ED₅₀ or LD₅₀ and instruction on Their Use Biometric 8, 1952; 249—63
10. Dzulkarnaen, B Wahjoedi, B Arifin, Z. Derajat Keamanan dan Pengaruh Ekstrak Tanaman Obat terhadap Kelakuan Mencit. Buletin Penelitian Kesehatan Volume 2 Nomor 2, 1977; 515-29
11. Paget dan Barnes dalam Laurence DR and Bacharach AL. Evaluating of Drug Activities. Pharmacometrics. Academic Press. London, New York, 1964; 160—62
12. Gleason MN et al. Clinical Toxicology of Commercial Product. William and Wilkins Co., Baltimore, 1969; 3—4
13. Setiawati, A. Adrenergik dalam Sulista Gan, Farmakologi dan Terapi, Bagian Farmakologi Universitas Indonesia, 195; 57