

Toksisitas Akut per Oral Ekstrak Etanol Daun Dewa (*Gynura pseudochina* (Lour.) DC) terhadap Kondisi Lambung Tikus Jantan dan Betina Galur Wistar

Yesi Astri,¹ Truly Sitorus,² Joseph I. Sigit,³ Muchtan Sujatno²

¹Unit Pendidikan Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang,

²Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Bandung,

³Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung

Abstrak

Toksisitas oral akut merupakan efek samping yang terjadi dalam waktu singkat melalui pemberian tunggal per oral ataupun dengan dosis berulang dalam waktu 24 jam dan dapat terjadi pada setiap organ tubuh. Traktus gastrointestinal sangat potensial terhadap paparan agen toksik yang tampak sebagai gambaran erosi dan tukak. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental uji toksisitas akut per oral dan dilakukan di laboratorium Farmakologi Klinik RS Dr. Hasan Sadikin Bandung pada bulan Juli–September 2009. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui toksisitas akut ekstrak etanol daun dewa terhadap lambung dengan menghitung indeks tukak ekstrak etanol daun dewa (*Gynura pseudochina* (Lour.) DC) pada tikus galur Wistar. Untuk mengatasi dampak negatif, tindakan penelitian ini dilakukan dengan pendekatan 3R (*reduction, refinement, dan replacement*). Indeks tukak dinilai dengan menentukan jumlah dan diameter tukak melalui pembedahan hewan coba pada hari ke-15 dan dilakukan pemeriksaan secara mikroskopis dengan penilaian histopatologi. Data dianalisis dengan uji Kolmogorov-Smirnov yang dilanjutkan dengan *one sample t-test* pada *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) *for windows* versi 13.0 pada derajat kepercayaan 95%. Indeks tukak antar kelompok tikus jantan dan betina menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dan kelompok ekstrak etanol dosis $\geq 1,625$ g/kgBB ($p \leq 0,05$). Simpulan, pemberian ekstrak etanol daun dewa pada tikus galur Wistar menyebabkan tukak lambung pada dosis $\geq 1,625$ g/kgBB. [MKB. 2012;44(1):38–43].

Kata kunci: *Gynura pseudochina* (Lour.) DC, indeks tukak, toksisitas oral akut

Acute Oral Toxicity of Ethanol Extract of Dewa Leaf (*Gynura pseudochina* (Lour.) DC) to Male and Female Wistar Rats' Gaster Mucosa

Abstract

Acute oral toxicity is the adverse effects occurring within a short time of oral administration of a single dose of a substance or multiple doses given within 24 hours through body's organs. Gastrointestinal tract potentially influenced by toxic materials exposure, shown as gastric erosion and ulcer. This is an acute oral toxicity experimental research, held in Pharmacology laboratory of Dr. Hasan Sadikin Hospital on July–September 2009. This research aims to determine ethanol extract of Dewa leaf acute toxicity to gaster by measuring ulcer index of ethanol extract of Dewa leaf (*Gynura pseudochina* (Lour.) DC) in Wistar rats. This research approached with 3R (*reduction, refinement and replacement*) to overcome negative impact. Ulcer index determined by ulcer's quantity and diameter due to rats necropsy at 15th day, and histopathology examined. The results are statistically analyzed using Kolmogorov-Smirnov test and then continued with one sample T-test on Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for windows version 13.0, at 95% confidence interval level. Ulcer index significantly different between control group and ethanol extract of Dewa leaf group dose ≥ 1.625 g/kgBB ($p \leq 0.05$). In conclusion, ethanol extract of Dewa leaf on Wistar rats cause gastric ulcer at dose ≥ 1.625 g/kgBB. [MKB. 2012;44(1):38–43].

Key words: Acute oral toxicity, *Gynura pseudochina* (Lour.) DC, ulcer index

Korespondensi: Yesi Astri, dr., M.Kes, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang, jalan KH Bhalqi 13 Ulu Plaju Palembang Indonesia 30263, telepon (0711-520045, faks (0711) 516899

Pendahuluan

Obat tradisional yang merupakan obat bahan alam telah banyak digunakan dan tercatat keberhasilannya oleh masyarakat. Penelitian obat tradisional telah banyak dilakukan dan terbukti manfaat terapinya.¹ Banyak yang beranggapan bahwa penggunaan obat tradisional relatif lebih aman dibandingkan dengan obat sintesis, bukan berarti bahwa obat tradisional ini tidak memiliki efek samping dan efek toksik. Kedua efek tersebut mungkin terdapat pada senyawa aktifnya.¹⁻³ Efek samping yang ditimbulkan oleh obat sintesis menjadikan perlunya dicari alternatif obat baru dengan efektivitas yang sama dan efek samping yang lebih kecil.

Penelitian dalam bidang obat bahan alam sebenarnya telah banyak dilakukan di Indonesia, namun masih terfokus pada taraf penapisan fitokimia dan farmakologi yang masih tersimpan di laboratorium sehingga belum dapat digunakan secara klinis guna pencegahan atau penyembuhan penyakit.⁴ Sesuai dengan perkembangan dan tuntutan zaman, obat-obat tradisional diharapkan berkembang menjadi golongan obat fitofarmaka. Syarat mutlak obat tradisional dapat diterima sebagai fitofarmaka yaitu jaminan mutu, khasiat (*efficacy*), dan keamanan (*safety*).^{2,4} Optimalisasi hasil penelitian obat bahan alam ini membutuhkan kerjasama antara klinisi, farmakolog, toksikolog, dan teknologi farmasetika.⁴ Banyak penelitian telah dilakukan terkait khasiat obat tradisional, tetapi sampai sejauh ini belum banyak yang meneliti mengenai toksisitasnya.³

Toksisitas merupakan kemampuan suatu zat untuk menimbulkan kerusakan pada organisme hidup. Pada dasarnya, semua zat, bahan dan sediaan kimia baru yang akan digunakan pada manusia, hewan dan lingkungannya perlu diuji keamanannya, kemungkinan terdapat bahaya bagi kesehatan.⁵ Sebagai langkah awal untuk mengetahui potensi toksik suatu zat, maka dilakukan uji toksisitas akut.⁶

Uji toksisitas oral akut merupakan uji efek samping yang terjadi dalam waktu singkat melalui pemberian tunggal per oral ataupun dengan dosis berulang dalam waktu 24 jam.⁶ Hasil uji ini akan memberikan informasi bahaya yang ditimbulkan bahan kimia terhadap kesehatan apabila langsung masuk ke dalam traktus gastrointestinal.⁶ Gaster merupakan tempat penampungan makanan untuk selanjutnya mengalami proses digesti. Toksisitas terhadap gaster yang tampak sebagai gambaran erosi dan ulkus disebabkan oleh senyawa yang merusak permukaan membran gaster.⁷

Di antara banyak tanaman obat, daun dewa (*Gynura pseudochina* (Lour.) DC) merupakan salah satu tanaman obat yang banyak digunakan.

Tanaman obat ini merupakan tanaman yang penting dalam pengobatan tradisional yang terkenal akan manfaatnya.⁸ Manfaat daun dewa yang digunakan oleh masyarakat antara lain untuk bengkak akibat terbentur, tuberkulosis (TB) paru, bronkitis, pertusis, batu ginjal, radang mata, sakit gigi, radang tenggorok, radang sendi, perdarahan kandungan, payudara bengkak, kencing manis, hipertensi, tidak menstruasi, ganglion, kista, tumor, dan gigitan binatang berbisa.⁹ Penapisan fitokimia daun dewa menunjukkan senyawa golongan flavonoid, tanin, katekat, saponin, kuersetin, triterpenoid, dan steroid.¹⁰ Beberapa hasil penelitian menunjukkan senyawa flavonoid menghambat lipoksigenase dan siklooksigenase. Golongan flavonoid memiliki efek terhadap peroksidase asam arakidonat. Luteolin, morin, galangin, serta katekin merupakan inhibitor terhadap siklooksigenase. Flavon, apigenin, dan fletetin menghambat aktivitas siklooksigenase serta agregasi trombosit.¹¹ Inhibisi terhadap siklooksigenase akan menurunkan efek protektif prostaglandin terhadap mukosa gaster.¹² Tujuan penelitian ini untuk mengetahui toksisitas akut per oral ekstrak etanol daun dewa (*Gynura pseudochina* (Lour.) DC) terhadap lambung dengan menghitung indeks tukak pada tikus galur Wistar.

Metode

Penelitian ini dilakukan di laboratorium Farmakologi Klinik Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung, pada bulan Juli–September 2009. Bahan-bahan yang digunakan yaitu, tikus putih jantan dan betina galur Wistar sebagai subjek penelitian, ekstrak etanol daun dewa (*Gynura pseudochina* (Lour.) DC), *carboxyl methyl cellulosae* 1% (CMC 1%), akuades, dan makanan tikus.

Jumlah sampel ditentukan mempergunakan formula uji hipotesis dua rata-rata, dan didapatkan jumlah hewan coba satu kelompok (n) 6 ekor. Teknik pengambilan sampel yang digunakan yaitu *random allocation* secara *random block permutation*.

Masing-masing hewan coba dikelompokkan menjadi 7 kelompok, kemudian diadaptasikan selama 7 hari di laboratorium. Pada hari ke-8, hewan coba diberikan ekstrak etanol daun dewa dosis tunggal. Kelompok I diberikan larutan CMC 1%, kelompok II diberikan ekstrak etanol daun dewa 1,625 g/kgBB, kelompok III diberikan ekstrak etanol daun dewa 3,25 g/kgBB, kelompok IV diberikan ekstrak etanol daun dewa 7,5 g/kgBB, kelompok V diberikan ekstrak etanol daun dewa 15 g/kgBB, kelompok VI diberikan ekstrak

etanol daun dewa 25 g/kgBB, dan kelompok VII diberikan ekstrak etanol daun dewa 30 g/kgBB. Ekstrak diberikan dalam dosis tunggal.

Pada hari ke-15 dilakukan pembedahan untuk mengamati kondisi mukosa lambung hewan coba dan dilakukan penghitungan indeks tukak. Bila terdapat hewan coba yang mati, langsung dilakukan pembedahan. Pengamatan dilakukan dengan membersihkan lambung kemudian dibentangkan pada nampan bedah, selanjutnya diamati dengan menggunakan kaca pembesar untuk melihat kondisi mukosa lambung berupa banyaknya tukak dan lebar tukak, jika terdapat tukak. Penghitungan dilakukan dengan metode pemberian skor, selanjutnya ditentukan indeks tukak yang terjadi.^{2,7} Sediaan lambung juga dikirimkan ke laboratorium untuk dibuat preparat dan diamati secara mikroskopis.

Skor atau nilai berdasarkan jumlah tukak, yaitu lambung normal=1, bintik perdarahan=2, jumlah tukak 1-3 buah=3, jumlah tukak 4-6 buah=4, jumlah tukak 7-9 buah=5, jumlah tukak >9 buah atau perforasi=6, dan berdasarkan diameter tukak, yaitu lambung normal=1, bintik perdarahan=2, tukak dengan diameter 0,5-1,5 mm=3, tukak dengan diameter 1,6-4,0 mm=4, tukak dengan diameter >4 mm=5, perforasi=6.⁷

Kemampuan terjadinya tukak dinyatakan dengan indeks tukak yang dihitung berdasarkan skor jumlah tukak, diameter tukak, dan jumlah hewan coba yang mengalami tukak dalam satu kelompok, yang dinyatakan dengan persamaan:

$$IT = RSJT + RSDT + 0,1 PHMT$$

Keterangan:

IT: indeks tukak

RSJT: rata-rata skor jumlah tukak

RSDT: rata-rata skor diameter tukak

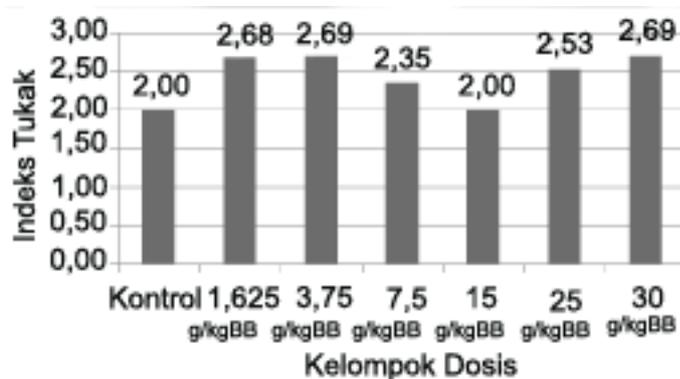
PHMT: persentase hewan mengalami tukak

Hasil

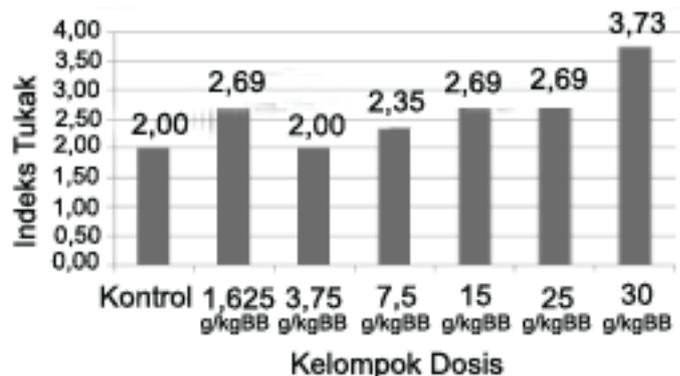
Berdasarkan penelitian yang dilakukan setelah 14 hari pemberian ekstrak etanol daun dewa terhadap tikus jantan dan betina galur Wistar, tampak bahwa tukak terjadi pada dosis mulai dari 1,625 g/kgBB (Gambar 1).

Berdasarkan data indeks tukak kelompok tikus jantan, terdapat perbedaan indeks tukak antar kelompok. Dengan menggunakan uji *one sample Kolmogorov Smirnov*, didapatkan data indeks tukak tikus jantan memiliki distribusi normal ($p > 0,05$).

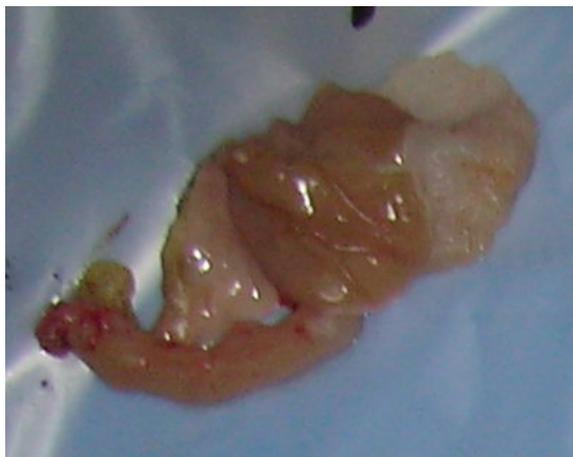
Untuk mengetahui perbedaan secara statistik,



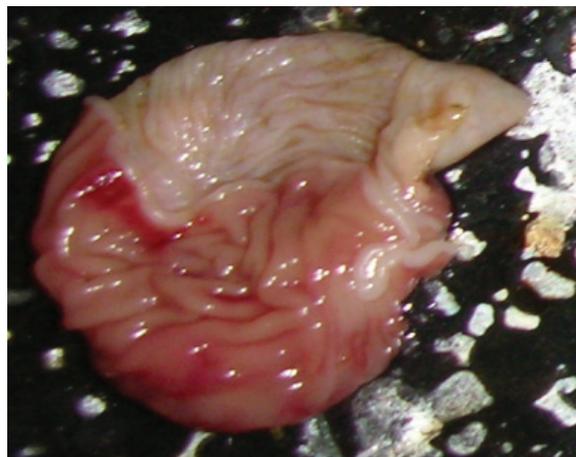
Gambar 1 Indeks Tukak Tikus Jantan



Gambar 2 Indeks Tukak Tikus Betina



A



B

Gambar 3A Mukosa Lambung Tikus Normal dan Gambar 3B yang Mengalami Tukak

maka dilakukan uji *one sample T*. Didapatkan nilai *t* hitung 20,386 dan $p \leq 0,05$, maka terdapat perbedaan indeks tukak yang bermakna antar kelompok. Dalam hal ini indeks tukak paling besar terdapat pada kelompok III (dosis 3,75 g/kgBB) dan kelompok VII (dosis 30 g/kgBB).

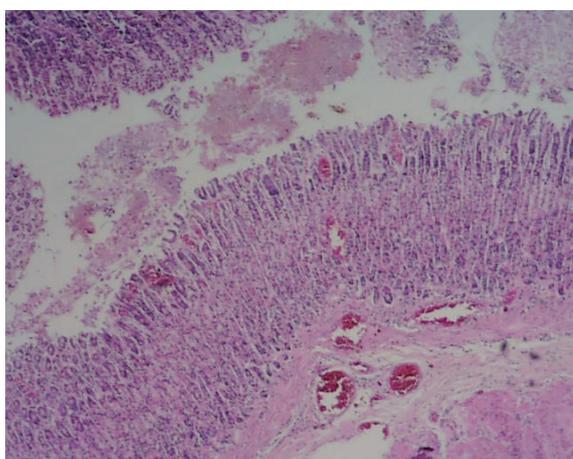
Pada kelompok tikus jantan ini, dosis ekstrak etanol daun dewa optimal yang masih dapat ditoleransi tanpa menimbulkan tukak lambung dengan dosis 15 g/kgBB.

Berdasarkan data indeks tukak kelompok tikus betina, terdapat perbedaan indeks tukak antar kelompok. Dengan mempergunakan uji *one sample Kolmogorov Smirnov test*, didapatkan data indeks tukak tikus betina memiliki distribusi

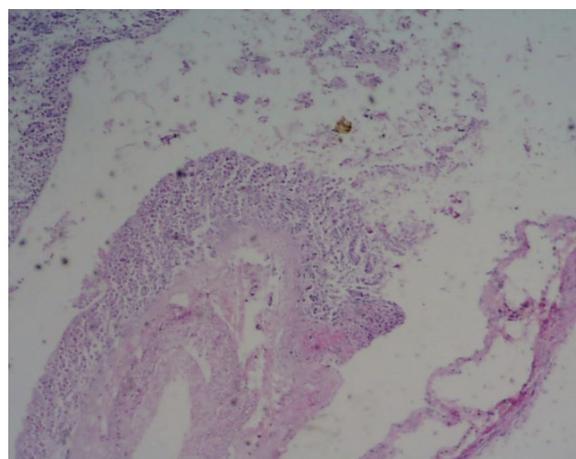
normal ($p > 0,05$). (Gambar 2)

Untuk mengetahui perbedaan secara statistik, maka dilakukan uji *one sample T*. Didapatkan nilai *t* hitung 11,612 dan $p \leq 0,05$, maka terdapat perbedaan indeks tukak yang bermakna antar kelompok. Dalam hal ini indeks tukak paling besar terdapat pada kelompok VII (dosis 30 g/kgBB). Pada kelompok tikus betina ini, dosis ekstrak etanol daun dewa optimal yang masih dapat ditoleransi tanpa menimbulkan tukak lambung dengan dosis 3,75 g/kgBB (Gambar 2).

Pengamatan makroskopis dan mikroskopis juga dilakukan terhadap lambung hewan coba yang mendapatkan ekstrak etanol daun dewa (Gambar 3A, B dan 4A, B).



A



B

Gambar 4A Mukosa Lambung Tikus yang Mengalami Erosi Disertai Bendungan Perdarahan dan Gambar 4B yang Mengalami Tukak

Pembahasan

Kandungan flavonoid pada daun dewa memiliki efek penghambatan terhadap lipoksigenase dan siklooksigenase.¹¹ Sebagai salah satu produk dari jalur siklooksigenase, prostaglandin memiliki efek protektif terhadap lambung. Berkurangnya prostaglandin akan menyebabkan penurunan produksi mukus, fosfolipid, sekresi HCO_3^- , proliferasi sel mukosa, dan aliran mikrovaskular lambung. Hal ini menyebabkan diskontinuitas di epitel mukosa lambung atau bahkan lebih dalam, yang dikenal dengan tukak (ulkus) lambung.¹² Mekanisme tersebut mungkin sebagai penyebab tukak lambung setelah pemberian ekstrak etanol daun dewa.

Kelompok tikus jantan dan tikus betina menunjukkan perbedaan indeks tukak yang bermakna antar kelompok dosis. Tampak bahwa kelompok dosis 30 g/kgBB tikus jantan dan tikus betina memiliki indeks tukak paling besar dibandingkan dengan kelompok dosis lainnya. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun dewa dengan dosis $\geq 1,625$ g/kgBB dapat menyebabkan tukak lambung dan bermakna secara statistik. Hal ini disebabkan karena inhibisi terhadap siklooksigenase oleh senyawa flavon, apigenin, dan floretin akan menurunkan efek protektif prostaglandin terhadap mukosa gaster.¹²

Perbedaan dosis optimal ekstrak etanol daun dewa yang masih dapat ditoleransi tanpa menimbulkan tukak lambung berbeda antara kelompok tikus jantan dan tikus betina. Pada kelompok tikus jantan sebesar 15 g/kgBB dan tikus betina 3,75 g/kgBB. Hal ini memperlihatkan perbedaan sensitivitas organ, yaitu lambung antara kedua kelompok jenis kelamin, dan tikus betina memiliki kerentanan yang lebih besar dibandingkan dengan tikus jantan.

Faktor hormonal, dalam hal ini estrogen mungkin bersifat protektif terhadap lambung, namun hal ini tidak mengurangi angka kejadian tukak lambung pada kedua jenis kelamin.^{13,14} Pada manusia, lebih dari 50% kasus perforasi tukak lambung terjadi pada wanita.¹⁵

Gambaran hasil penghitungan indeks tukak yang disebabkan oleh pemberian oral ekstrak etanol daun dewa pada tikus jantan dan tikus betina galur Wistar ini membuktikan bahwa kejadian tukak tidaklah *dose dependent*. Indeks tukak tidak meningkat secara linear dengan penambahan dosis (Gambar 1 dan 2).

Hal ini disebabkan karena senyawa-senyawa yang terkandung di dalam tanaman obat tidak bekerja sendiri-sendiri untuk menghasilkan efek kumulatif (tidak paralel).¹⁶

Toksisitas gaster yang tampak sebagai erosi dan ulkus disebabkan oleh karena senyawa yang

merusak permukaan membran gaster (Gambar 3B), berupa mukosa yang hiperemis. Kerusakan terhadap dinding traktus gastrointestinal dapat dinilai dengan melakukan pembedahan terhadap hewan coba dan mengamati lesi pada mukosa. Metode ini didasarkan pada pengamatan area perdarahan yang diakibatkan kerusakan sel dan rusaknya pembuluh darah.¹³ Untuk memastikan kerusakan yang terjadi, dilakukan pemeriksaan histopatologi dan tampak kerusakan yang terjadi terbatas pada tunika mukosa (Gambar 4A), sehingga disebut sebagai erosi. Kerusakan yang terjadi telah menembus lapisan mukosa gaster yang lebih dalam disebut ulkus (tukak) (Gambar 4B).

Berdasarkan hasil uji toksisitas akut per oral ekstrak etanol daun dewa terhadap kondisi mukosa lambung tikus jantan dan tikus betina galur Wistar, dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol daun dewa dosis tinggi dengan pemberian oral pada tikus jantan dan tikus betina galur Wistar menyebabkan tukak lambung.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kami sampaikan pada Laboratorium Farmakologi Klinik RSHS dan Unit Penelitian Kesehatan (UPK) RSHS Bandung atas segala fasilitas yang diberikan selama penelitian ini, serta semua pihak yang telah membantu hingga penelitian ini dapat berjalan lancar.

Daftar Pustaka

1. Soemardji A. Etnofarmakologi dalam pengembangan obat bahan alam. Simposium Tanaman Obat. Bandung, 10 Februari 2007.
2. Qawiyah A. Uji toksisitas subkronis kombinasi ekstrak etanol rimpang jahe merah (*Zingiber officinale* Rose. Var sunti Val.) dan buah mengkudu (*Morinda citrifolia* Linn) pada tikus galur Wistar [Tesis]. Bandung: Sekolah Farmasi ITB; 2006.
3. Katno, Pramono S. Tingkat manfaat dan keamanan tanaman obat dan obat tradisional. Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM; 2002.
4. Kelompok Kerja Phyto Medica. Pedoman pengujian dan pengembangan fitofarmaka: penapisan farmakologi, pengujian fitokimia dan pengujian klinik. Jakarta: Yayasan Pengembangan Obat Bahan Alam Phyto Medica; 2001.
5. WHO Publications. Acute oral toxicity-acute toxic class method. Geneva: WHO; 2004.
6. DiPasquale LC, Hayes AW. Acute toxicity and eye irritancy. Dalam: Hayes W, penyunting. Principles and methods of toxicology. Edisi ke-4. Philadelphia: Lippincott Williams and

7. Wilkins; 2001. hlm. 853–75.
7. Walsh CT. Methods in gastrointestinal toxicology. Dalam: Hayes W, penyunting. Principles and methods of toxicology. Edisi ke-4. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins; 2001. hlm. 1215–39.
8. Winarto WP. Daun dewa: budi daya & pemanfaatan untuk obat. Jakarta: Swadaya; 2005.
9. Dalimarta S. Atlas tumbuhan obat Indonesia. Jilid ke-1. Jakarta: Trubus Agriwidya; 2005.
10. Herwindriandita, Kusmardiyani Siti, Nawawi As'ari. Telaah fitokimia daun dewa (*Gynura pseudochina* (Lour.) DC)[Skripsi]. Bandung: Sekolah Farmasi ITB; 2006.
11. Middleton Elliot JR, Kandaswami C. The effect of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Am Soc Pharmacol Exp Ther.* 2000;52(4):673. [diunduh 14 Juli 2009]. Tersedia dari: <http://www.pharmrev.aspejournals.org>.
12. Scheinman JM. The impact of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy. *Am J Managed Care.* 2001;7(1) [diunduh 20 Agustus 2009]. Tersedia dari: www.ajmc.com/files/articlefiles/A01_122_2001febSchiem10_14.pdf.
13. Huether SE. Alterations of digestive function. Dalam: McCance KL, Huether SE, penyunting. Pathophysiology the basis for disease in adults and children. Edisi ke-5. Volume II. Amerika Serikat: Mosby, Inc; 2006. hlm. 1385–470.
14. Hadi S. Gastroenterologi. Bandung: PT. Alumni; 2002.
15. Mervyn S, Zena S. Civilization and peptic ulcer. *Inter J Epidemiol.* 2002;31:13–7. [diunduh 2 Oktober 2009]. Tersedia dari: <http://ije.oxfordjournals.org/cgi/content/short/31/1/13>.
16. Kingsbury JM. Phytotoxicology. Dalam: Cassaret LJ, penyunting. Toxicology: the basic science of poisons. Amerika Serikat: Macmillan Publishing Co., Inc; 2001. hlm. 591–603.