

TOKSISITAS AKUT BEBERAPA FORMULA JUS HERBAL DENGAN KOMPOSISI SARI BUNGA ROSELLA, NANAS BAWANG PUTIH, JAHE MERAH, JERUK NIPIS, CUKA APEL DAN MADU TERHADAP MENCIT PUTIH JANTAN GALUR SWISS WEBSTER

Sari Meisyayati¹, Ramona, Agnes Leorina, Geby Patriani, Ahmad Fatoni, Yunita Listiani Imanda, Yenni Sri Wahyuni

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Bhakti Pertiwi Palembang
Jl. Ariodillah III No. 22A Ilir Timur I Palembang, Sumatera Selatan
e-mail : ¹sari.meisyayati@gmail.com

ABSTRAK

Hasil penelitian beberapa formula jus herbal kombinasi sari bunga rosella, bawang putih, nanas, jahe merah, cuka apel dan madu pada tikus percobaan diketahui beberapa formula tersebut efektif menurunkan kolesterol. Sejumlah penelitian menunjukkan adanya bukti ketidakamanan sejumlah suplemen kesehatan berbahan herbal. Berdasarkan hal diatas maka perlu dilakukan penelitian lanjutan yaitu berupa uji toksisitas akut untuk memperoleh nilai LD₅₀ yang akan memberikan informasi tingkat keamanan dari formula bahan herbal tersebut. Pengujian toksisitas akut untuk setiap formula jus herbal dilakukan pada 44-60 ekor mencit betina yang terbagi menjadi 4-6 kelompok perlakuan. Terdapat 3 formula jus herbal yang diujikan yang masing-masing menggunakan 3-5 variasi dosis. Pada hari pengujian, tiap-tiap mencit diberikan sediaan formula jus herbal tertentu secara per oral Pemberian ini dilakukan secara bertahap dengan maksimal volume pemberian 0,5 ml dengan interval pemberian 30 menit. Pengamatan terhadap tanda-tanda toksisitas dilakukan pada 3-4 jam pertama setelah pemberian uji. Jumlah kematian dihitung maksimal 3× 24 jam. Pembedahan dilakukan pada hewan yang mati kurang dari 24 jam setelah pemberian sediaan uji. Dari hasil penelitian diperoleh nilai LD₅₀ untuk masing-masing formula adalah 109,88 ml/kgbb, 146,63 ml/kgbb dan 124,4 ml/kg. Ketiganya masuk dalam kriteria praktis tidak toksis. Terdapat tanda-tanda toksisitas yang muncul pada mencit yang diujikan berupa penurunan aktifitas gerak, peningkatan laju pernafasan, urinasi dan salivasi. Urinasi merupakan tanda toksisitas yang paling dominan muncul. Hal tersebut karena beberapa komponen jus herbal memiliki efek diuretik yang potensial.

Kata Kunci : toksisitas akut, LD₅₀, jus herbal kombinasi, hiperkolesterol

PENDAHULUAN

Pengembangan obat berbahan herbal sangat gencar dilakukan oleh sejumlah perusahaan farmasi. Hal tersebut karena trend masyarakat yang cenderung mempersepsikan obat berbahan herbal memiliki efek samping yang relatif lebih rendah meskipun sejumlah penelitian menunjukkan adanya bukti ketidakamanan sejumlah suplemen kesehatan berbahan herbal. Hal lain yang mendukung pengembangan obat berbahan herbal karena

pemerintah mengeluarkan kebijakan yang berhubungan dengan hal tersebut yaitu dikeluarkannya Permenkes RI No. 003/Menkes/Per/2010 tentang saintifikasi jamu yang mendorong penelitian dan pemanfaatan bahan herbal. Pengembangan tanaman obat memerlukan studi etnofarmakologi, studi praklinik dan klinik,

Salah satu pengembangan obat berbahan herbal yang sedang dilakukan yaitu diformulasikannya sejumlah bahan-bahan herbal seperti bawang putih, jeruk nipis, jahe

merah, bunga rosella, cuka apel dan madu merupakan bahan herbal yang memiliki efek dalam menurunkan kolesterol berdasarkan studi literatur sejumlah publikasi hasil penelitian. Bawang putih berdasarkan penelitian Mahmoodi,dkk (2011) mampu menurunkan kadar kolesterol total pasien hiperlipidemia ketika dikonsumsi 10 g/hari. Pemberian jahe merah pada wanita dislipidemia mampu menurunkan kadar kolesterol total disebabkan karena kandungan flavonoid dan polifenol yang menekan aktifitas enzim HMG-KoA reduktase berdasarkan penelitian oleh Sari dan Rahayuningsih (2014). Lebih lanjut, pada penelitian yang dilakukan oleh Elon dan Polancos (2015) diketahui jus jeruk nipis efektif menurunkan kadar kolesterol darah. Pada penelitian yang menggabungkan ekstrak rosella dan daun kucai untuk uji antihiperlipidemia, ekstrak rosella menunjukkan penurunan kadar kolesterol (Ningsih, D. dkk.2017). Cuka apel mampu meningkatkan kadar kolesterol HDL dan menurunkan trigliserida dan kolesterol LDL (Ajaykumar TV. dkk. 2012).

Penelitian tentang efek antihiperkolesterol jus herbal kombinasi dengan komposisi bawang putih, jahe merah, jeruk nipis, cuka apel dan madu pada sukarelawan pria yang telah dilakukan oleh Andariesta, (2015) menunjukkan terjadinya penurunan kadar kolesterol sukarelawan pria selama pemberian jus herbal selama 14 hari sebanyak 30 ml/hari dengan nilai rata-rata sebesar 21,4%. Hasil yang sama juga ditunjukkan dari penelitian yang dilakukan Pebriyanti (2015) pada sukarelawan wanita dengan nilai rata-rata sebesar 27,05%. Lebih lanjut, hasil penelitian beberapa formula jus herbal kombinasi sari bunga rosella, bawang putih, nanas, jahe merah, cuka apel dan madu pada tikus percobaan diketahui beberapa formula tersebut efektif menurunkan kolesterol total tikus percobaan (Meisyayati, S. dkk.2017). Adanya efek penurunan kolesterol total dari sejumlah formula tersebut memberikan peluang untuk dikembangkannya jus herbal kombinasi dengan sejumlah bahan di atas sebagai alternatif pengobatan

hiperkolesterol yang mampu dibuat oleh industri rumah tangga dan bahkan secara modern dapat diproduksi dalam skala industri. Tahapan selanjutnya yang diperlukan dalam pengembangan obat berbahan herbal ini adalah uji keamanan yang meliputi uji toksisitas akut, toksisitas subkronik dan kronik. Tahapan ini diperlukan untuk menjamin keamanan manusia yang menggunakannya serta sebagai salah satu syarat agar formula tersebut dapat dikembangkan menjadi fitofarmaka.

Berdasarkan hal diatas maka perlu dilakukan penelitian lanjutan yaitu berupa uji toksisitas akut untuk memperoleh nilai LD₅₀ yang akan memberikan informasi tingkat keamanan dari formula bahan herbal tersebut.

METODE PENELITIAN

Alat

Juicer, sonde oral, pisau bedah, papan bedah, beker glass, labu tentukur dan neraca.

Bahan

Bawang putih, bunga rosella, rimpang jahe merah, buah nanas, cuka apel, madu dan akuades

Hewan Coba

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit putih betina galur Swiss Webster berumur 2-3 bulan dengan berat badan 20-30 gram. Hewan uji yang digunakan untuk tiap formula jus herbal adalah 10-11 ekor per kelompok dosis yang diujikan. Jumlah hewan uji ditentukan dengan rumus Federer berdasarkan jumlah kelompok dosis uji yang digunakan.

Pembuatan Jus Herbal

Tiap-tiap bahan herbal yang digunakan dibersihkan kulitnya kemudian dicuci bersih dengan air mengalir selanjutnya dilakukan penimbangan sebanyak 1000 gram untuk masing-masingnya. Bahan-bahan herbal

tersebut kemudian diekstraksi secara terpisah dengan menggunakan juicer sehingga diperoleh sarinya. Masing-masing komponen selanjutnya ditakar sesuai formula untuk dibuat dalam volume tertentu. Seluruh bahan sesuai formula masing-masing kecuali cuka apel dan madu dimasukkan ke dalam beker

glass dan dihangatkan selama 5 menit pada suhu 40-50°C. Selama proses tersebut dilakukan pengadukan agar untuk meratakan suhu. Campuran tersebut didinginkan untuk kemudian dilakukan penambahan cuka apel dan madu.

Tabel 1. Formula jus herbal yang diujikan

Formula Jus Herbal					
Formula 1		Formula 2		Formula 3	
Bahan	Jumlah	Bahan	Jumlah	Bahan	Jumlah
SBP	10 ml	SBP	10 ml	SBR	20 ml
SJM	30 ml	SJM	30 ml	SBN	30 ml
SJ	10 ml	SJ	10 ml	SJ	10 ml
CA	10 ml	CA	10 ml	CA	10 ml
M	cukupkan hingga 150 ml	SBN	30ml	M	cukupkan hingga 150 ml
		M	cukupkan hingga 150 ml		

Keterangan :

SBP	: Sari bawang putih	SBN	: Sari buah nanas
SJM	: Sari jahe merah	CA	: Cuka apel
SJ	: Sari jeruk nipis	M	: Madu
SBR	: Sari bunga rosella		

Desain Penelitian

Pengujian toksisitas akut untuk setiap formula jus herbal dilakukan pada 44-60 ekor mencit betina yang terbagi menjadi 4-6 kelompok perlakuan. Kelompok perlakuan tersebut terdiri dari kelompok kontrol normal yang hanya diberi akuades dan 3-5 kelompok hewan yang diberi jus herbal dengan berbagai variasi dosis. Satu minggu sebelum pengujian, mencit diaklimatisasi terlebih dahulu untuk menyesuaikan lingkungan percobaan. Hewan uji yang sakit dan berperilaku tidak normal tidak diikutsertakan dalam penelitian. Dosis jus herbal yang digunakan dalam penelitian ini mengacu pada dosis yang memberikan efektifitas sebagai antihiperlipidemia yang kemudian dilipatgandakan serta diorientasikan ke hewan percobaan yang menghasilkan efek toksis berupa kematian.

Pada hari pengujian, tiap-tiap mencit diberikan sediaan formula jus herbal tertentu secara per oral menggunakan sonde sesuai dengan dosisnya masing-masing. Pemberian ini dilakukan secara bertahap dengan

maksimal volume pemberian 0,5 ml dengan interval pemberian 30 menit. Pengamatan terhadap tanda-tanda toksisitas dilakukan pada 3-4 jam pertama setelah pemberian uji. Jumlah kematian dihitung maksimal 3× 24 jam. Pembedahan dilakukan pada hewan yang mati kurang dari 24 jam setelah pemberian sediaan uji.

Tabel 2. Dosis tiap-tiap formula jus herbal

Dosis		
Formula 1	Formula 2	Formula 3
50 ml/kgbb	75 ml/kgbb	75 ml/kgbb
75 ml/kgbb	125 ml/kgbb	125 ml/kgbb
100 ml/kgbb	175 ml/kgbb	175 ml/kgbb
125 ml/kgbb	-	-
150 ml/kgbb	-	-

Analisa Data

Jumlah hewan yang mati pada tiap-tiap dosis ditabulasi dan dihitung persentase kematian (% r). Nilai LD50 selanjutnya ditentukan dengan metode Miller dan Tainter menggunakan nilai probit dengan rumus yaitu:

$$Y = a + bX$$

$$a = \frac{(\sum x^2 \cdot \sum y) - (\sum x \cdot \sum x \cdot y)}{n \cdot \sum x^2 - (\sum x)^2}$$

$$b = \frac{n \cdot \sum(x \cdot y) - \sum(x) \cdot \sum y}{n \cdot \sum x^2 - (\sum x)^2}$$

x = nilai logaritma dosis tertentu yang menimbulkan kematian
 y = nilai probit untuk % kematian yang timbul pada pemberian dosis tertentu
 Y = nilai probit untuk kematian 50%
 X = Log LD50

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari uji toksisitas akut dan pengamatan gejala toksisitas diperoleh hasil sebagai berikut :

Tabel 3. Hasil uji toksisitas akut dan nilai LD₅₀ tiap-tiap formula jus herbal

Jenis Formula	Perlakuan	Jumlah Mencit		% Kematian	Nilai LD ₅₀
		Hidup	Mati		
Formula 1	Kontrol	10	0	0	-
	50 ml/kgbb	9	1	10	
	75 ml/kgbb	8	2	20	
	100 ml/kgbb	7	3	30	109,88 ml/kgbb
	125 ml/kgbb	4	6	60	
	150 ml/kgbb	2	8	80	
Formula 2	Kontrol	11	0	0	-
	75 ml/kgbb	9	2	18,2	
	125 ml/kgbb	7	4	36,4	146,63 ml/kgbb
	175 ml/kgbb	4	7	63,6	
Formula 3	Kontrol	11	0	0	-
	75 ml/kgbb	8	3	27,3	
	125 ml/kgbb	5	6	54,5	124,4 ml/kg
	175 ml/kgbb	4	7	63,6	

Pada tabel di atas terlihat bahwa nilai LD₅₀ yang diperoleh dari ke-3 formula berada pada rentang 100-150 ml/kg bb yang apabila dikonversi menunjukkan berada pada rentang yang sama. Berdasarkan literatur, rentang nilai LD₅₀ yang diperoleh berada pada kriteria praktik tidak toksis yaitu > 15 g/kgbb oleh karena itu seluruh jenis formula jus herbal bersifat praktik tidak toksik dan memiliki tingkat keamanan yang tinggi.

Apabila dibandingkan dengan nilai LD₅₀ masing-masing komponen herbal tunggalnya,

terjadi penurunan nilai LD₅₀ yang besar. Bawang putih memiliki LD₅₀ 3034 mg/kgbb (Mikail,H.G. 2010), jahe merah memiliki nilai LD₅₀ 1887 mg/kgbb (Katrin, E. Dkk. 2014) dan rosella memiliki LD₅₀ 850,9 mg/kgbb (Sari, F.dkk.2016). Penurunan nilai LD₅₀ tersebut kemungkinan disebabkan karena komponen terbanyak dari jus herbal tersebut adalah madu (55-60%) sedangkan komponen jus masing-masing herbalnya 5-20% yang masih mengandung air sedangkan nilai LD₅₀ yang ada ditentukan dari ekstrak bukan jus.

Tabel 4. Hasil pengamatan gejala-gejala toksisitas hewan percobaan yang diberikan tiap-tiap formula jus herbal

Jenis Formula	Perlakuan	Penurunan Aktifitas Gerak	Gejala Toksik		
			Peningkatan Laju Pernafasan	Urinasi	Salivasi
Formula 1	Kontrol	0	0	0	0
	50 ml/kgbb	1	1	6	0
	75 ml/kgbb	2	2	7	0
	100 ml/kgbb	3	3	8	2
	125 ml/kgbb	6	6	8	5
	150 ml/kgbb	10	10	9	8
Formula 2	Kontrol	0	0	0	0
	75 ml/kgbb	2	2	6	0
	125 ml/kgbb	6	6	7	3
	175 ml/kgbb	11	9	9	7
Formula 3	Kontrol	0	0	0	0
	75 ml/kgbb	2	2	6	0
	125 ml/kgbb	6	6	7	3
	175 ml/kgbb	11	9	9	7

Pada penelitian ini tanda-tanda toksisitas juga diamati yang meliputi penurunan aktifitas gerak, peningkatan laju pernafasan, urinasi dan salivasi. Dari hasil pengamatan diperoleh fenomena bertambahnya jumlah hewan yang mengalami tanda-tanda toksisitas seiring dengan peningkatan dosis. Diantara ke 3 formula, gejala-gejala toksisitas lebih banyak timbul pada formula dengan komposisi bawang putih, jahe merah, jeruk nipis, cuka apel dan madu. Hal ini sejalan dengan LD50 dari kelompok jus herbal pada formula tersebut yang memiliki nilai lebih rendah. Jenis tanda-tanda toksisitas yang paling banyak muncul adalah urinasi. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian terdahulu yang menemukan adanya efek diuretik pada bawang putih (Pantoja, C.V. dkk.1991), jahe merah (Badore, M. Dkk. 2017), rosella (Sangnate, S.dkk.2011).

SIMPULAN

Formula jus herbal 1,2,3 dan 4 berturut-turut memiliki LD₅₀ 109,88 ml/kgbb, 104,95 ml/kgbb, 146,63 ml/kgbb dan 124,4 ml

Seluruh formula jus herbal termasuk kategori praktik tidak toksis sehingga memiliki tingkat keamanan paling tinggi.

Tanda-tanda toksisitas yang muncul adalah penurunan aktifitas gerak, peningkatan laju pernafasan, urinasi dan salivasi. Urinasi merupakan tanda toksisitas yang paling dominan muncul.

DAFTAR PUSTAKA

- Andariesta. Yopi. 2015. Efek penurunan kadar kolesterol total jus herbal kombinasi (bawang putih, jahe merah, jeruk nipis, cuka apel dan madu) pada pria hiperkolesterol. *Skripsi*. Palembang : STIFI Bhakti Pertiwi
- Febriyanti. 2015. Efek penurunan kadar kolesterol total jus herbal kombinasi (bawang putih, jahe merah, jeruk nipis, cuka apel dan madu) pada wanita hiperkolesterol. *Skripsi*. Palembang : STIFI Bhakti Pertiwi
- Mahmoodi, M.,Zijoud, S.M., Hassanshahi, G.H., Toghroli, M.A, Khaksari, M., Hazideh, M.R. dan Mirzajani, E., (2011). The effect of consumption of raw garlic on serum lipid level, blood sugar and number of effective hormones on lipid and sugar metabolism in hyperglycemic and/or hyperlipidemic individuals. *Advance in Biological Chemistry*, (1)

- Sari, R.P. dan Rahayuningsih, H.M.(2014). Pengaruh pemberian jahe merah (*Zingiber officinale* var *rubrum*) terhadap kadar kolesterol total wanita dislipidemia. *Journal of Nutrition College*, Vol 3(4).
- Ajaykumar,T.V., K. Anandara, R.A.M. Jainaf, N. Venkateshan dan R. Ananth. 2012. Antihiperlipidemics: Effect of Apple Cider Vinegar on Lipid Profiles. *International Journal of Biological & Pharmaceutical Research*.3(8).
- Ningsih, Dwi.,Samuel Budi Harsono, Anas Diah Kusumawati dan Dinda Nur Mahmudah. Efek Antihiperlipidemia Kombinasi Ekstrak Kelopak Bunga Rosella dan Ekstrak Daun Bawang Kucai. *Jurnal Farmasi Indonesia*, Maret 2017. Vol 14 (1).
- Mikail, H.G. 2010. Phytochemical Screening, Elemental Analysis and Acute Toxicity of Aqueous Extract of *Allium sativum* L. Bulbs in Experimental Rabbits. *Journal of Medicinal Plants Research*, Vol. 4(4).
- Katrin, E., Winarti Andayani, Susanto dan Hendig Winarno. 2014. Pengaruh Iradiasi Gamma Pada Toksisitas Akut Oral Ekstrak Etanol Jahe Merah (*Zingiber officinale*). *Jurnal Ilmiah Aplikasi Isotop dan Radiasi*. Vol. 10 No. 1
- Sari, F., Nurkhasanah, Moch Saiful Bahri. 2016. Acute Toxicity Test of Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) Calyx Ethanol Extract on Sprague Dawley Rats. *Majalah Obat Tradisional*. Vol. 21, No.1
- Pantoja, C.V., L.Ch.Ciang., B.C. Norris, J.B. Choncha.1991. Diuretic, Natriuretic and Hypotensive Effect Produced by *Allium sativum* (garlic) in anaesthetized dogs. *Journal of Ethnopharmacology*. Vol. 31. Issue 3.
- Badore,M., Pallavi Mahajan, Prabhat Das, Narendra Badore, Sujit Pillai. 2017. Preliminary Phytochemical And Diuretic Screening Of Ethanolic And Aqueous Extract Of *Zingiber officinale*. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. 7(7)
- Sangnate, S., Thitima W., dan Somkiat S. 2011. Diuretic Effects of Roselle (*Hibiscus sabdariffa*) – Stevia (*Stevia rebaudiana*) Tea Compared with Hydrochlorothiazide in Diabetic Patients with Hypertension. *Thai Pharmaceutical and Health Science Journal*. Vo.6 No.4