

**UJI TOKSISITAS AKUT dan SUBKRONIS PADA
KOMBINASI RIMPANG KUNYIT (*Curcuma longa l*) dan TANAMAN PEGAGAN
(*Centella asiatica*)**

Laporan Tugas Akhir

**Delia Nurfadillah
11161075**



**Universitas Bhakti Kencana
Fakultas Farmasi
Program Strata I Farmasi
Bandung
2020**

LEMBAR PENGESAHAN

**UJI TOKSISITAS AKUT dan SUBKRONIS PADA
KOMBINASI RIMPANG KUNYIT (*Curcuma longa* L) dan TANAMAN PEGAGAN
(*Centella asiatica*)**

Laporan Tugas Akhir

Diajukan untuk memenuhi syarat kelulusan Program Strata I Farmasi

**Delia Nurfadillah
11161075**

Bandung, Agustus 2020

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Serta,



(Dr.apt. Yani Mulyani, M.Si)



(Dr.apt. Patonah Hasimun, M.Si)

ABSTRAK

UJI TOKSISITAS AKUT dan SUBKRONIS PADA KOMBINASI RIMPANG KUNYIT (*Curcuma longa l*) dan TANAMAN PEGAGAN (*Centella asiatica*)

Oleh :

**Delia Nurfadillah
11161075**

Rimpang kunyit dan tanaman pegagan merupakan rimpang yang sudah lazim digunakan oleh masyarakat sebagai obat tradisional termasuk antihipertrigliserida, anti oksidan, anti kanker, analgesik, anti depresan, antimikroba, antivirus, immunomodulatory dan antihipertensi. Banyaknya khasiat yang dimiliki oleh kedua rimpang tersebut menjadi dasar dilakukannya pengujian toksisitas akut dan toksisitas subkronik untuk memastikan keamanan penggunaannya. Pengujian toksisitas dilakukan pada hewan uji tikus galur Wistar putih jantan dan betina dengan penggunaan dosis yang merujuk pada OECD dan Badan Pengawas Obat dan Makanan yaitu 300, 2000, 5000mg/kg untuk uji toksisitas akut dan 50, 100, 200mg/kg untuk uji toksisitas subkronik. Dalam penelitian ini digunakan dosis kombinasi 1:1 untuk masing-masing sampel uji. Pengamatan gejala toksik dilakukan selama 14 hari untuk uji toksisitas akut dan 28 hari untuk uji toksisitas subkronik kemudian dilakukan penimbangan organ, pengujian biokimia pada uji toksisitas akut dan penambahan pengujian hematologi dan hispatologi pada uji toksisitas subkronis. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak kunyit dan pegagan tidak menyebabkan toksik, kenaikan kadar SGOT dan penurunan kadar SGPT pada toksisitas subkronis masih dalam kadar rentang normal sehingga penelitian ini dapat disimpulkan bahwa kombinasi ekstrak kunyit dan pegagan aman digunakan.

Kata kunci: kunyit, pegagan, toksisitas akut, toksisitas subkronik, antihipertensi.

ABSTRACT

ACUTE AND SUBCHRONIC TOXICITY TEST ON COMBINATION OF RIMPANG KUNYIT (*Curcuma longa* L.) And PEGAGAN PLANTS (*Centella asiatica*)

By :

Delia Nurfadillah

11161075

Turmeric and gotu kola plants are rhizomes that are commonly used by the community as traditional medicine including antihypertriglycerides, anti-oxidants, anti-cancer, analgesics, anti- depressants, antimicrobial, antiviral, immunomodulatory and antihypertensive. The many properties possessed by the two rhizomes are the basis for testing acute toxicity and subchronic toxicity to ensure the safety of their use. Toxicity testing was performed on male and female white Wistar strain rats with the use of doses that refer to the OECD and the Food and Drug Monitoring Agency which are 300mg / kg, 2000mg / kg, 5000mg / kg for acute toxicity tests and 50mg / kg, 100mg / kg, 200mg / kg for subchronic toxicity tests. In this study a 1: 1 combination dose was used for each test sample. Observation of toxic symptoms was carried out for 14 days for acute toxicity testing and 28 days for subchronic toxicity testing then organ weighing, biochemical testing in acute toxicity testing and addition of hematology and hispatology testing in subchronic toxicity tests. The results showed that the combination of turmeric extract and gotu kola did not cause toxic, an increase in SGOT levels and a decrease in SGPT levels in subchronic toxicity were still in the normal range so that this study could be concluded that the combination of turmeric and gotu kola extract was safe to use.

Keywords: turmeric, gotu kola, acute toxicity, subchronic toxicity, antihypertension.

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur peneliti ucapkan dan panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas segala rahmat dan karunianya peneliti dapat menyelesaikan penelitian guna untuk memenuhi syarat tugas akhir untuk mendapatkan gelar Sarjana Farmasi di Universitas Bhakti Kencana Bandung ini dengan baik. Peneliti juga menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam penelitian ini karena keterbatasan kemampuan yang peneliti miliki, maka dari itu dengan segala kerendahan hati peneliti mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk penyempurnaan penelitian ini.

Selama melakukan penelitian, peneliti banyak mendapatkan dukungan dan bantuan dari berbagai pihak secara langsung ataupun tidak langsung dan dalam bentuk materil maupun non-materil. Untuk itu peneliti menyampaikan ucapan terimakasih yang sebesar- besarnya kepada semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan penelitian ini, khususnya kepada:

1. Dr.apr. Yani Mulyani, M.Si selaku Dosen Pembimbing Utama yang telah banyak mendukung penuh serta membantu dalam penyelesaian penelitian ini dan telah meluangkan banyak waktunya untuk membimbing dalam penyelesaian penelitian dan penyusunan laporan tugas akhir.
2. Dr.apr. Patonah Hasimun, M.Si selaku Dosen Pembimbing Serta yang telah banyak mendukung penuh serta membantu dalam penyelesaian penelitian ini dan telah meluangkan banyak waktunya untuk membimbing dalam penyelesaian penelitian dan penyusunan laporan tugas akhir.
3. Dr.apr. Entris Sutrisno, S.Farm, MH Kes selaku Rektor di Universitas Bhakti Kencana Bandung.
4. Segenap Dosen lainnya yang telah memberikan banyak ilmu kepada peneliti.
5. Ibu peneliti Yuliani dan ayah peneliti Ade Witana serta adik peneliti Sigit Anggara yang peneliti cintai, yang senantiasa selalu memberikan do'a, semangat serta dukungan secara langsung maupun tidak langsung, baik dengan materil dan non-materil telah menjadi motivasi peneliti

sehingga peneliti dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan laporan tugas akhir ini dengan baik.

6. Suami yang peneliti cintai, Gugun juga selalu mendorong peneliti agar tetap fokus dan memberikan dukungan serta semangat penuh untuk menyelesaikan penelitian ini, tidak lupa memberikan do'a dan dukungan langsung dan tidak langsung baik secara materil maupun non-materil sehingga peneliti dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan laporan tugas akhir ini dengan baik dan penuh semangat.
7. Keluarga serta rekan peneliti yang senantiasa memberikan do'a dan dukungan sehingga peneliti dapat menyelesaikan penelitian ini dengan baik dan penuh semangat.
8. Seluruh civitas akademika dan staf serta bagian Laboratorium di Universitas Bhakti Kencana Bandung.

DAFTAR ISI

ABSTRAK	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR LAMPIRAN	viii
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG	x
BAB I. PENDAHULUAN	1
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	4
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	14
BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN	17
BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN	24
BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN	39
DAFTAR PUSTAKA	39
LAMPIRAN	43

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Kategori Toksisitas menurut LD50.....	11
Tabel 2.2. Kriteria Penggunaan Hewan Uji.....	12
Tabel 4.1. Skrining Fitokimia Kunyit (<i>Curcuma longa l</i>).....	17
Tabel 4.2. . Skrining Fitokimia Pegagan (<i>Centella asiatica</i>).....	18
Tabel 4.3. Tabel Hasil Uji Kuantitatif Tanaman Kunyit.....	18
Tabel 4.4 Tabel Hasil Uji Kuantitatif Tanaman Pegagan.....	19
Tabel 5.1. Tabel Hasil Pengamatan LD50.....	25
Tabel 5.2. Tabel Monitoring Berat Badan Akut.....	26
Tabel 5.3. Tabel Parameter Ketoksikan.....	27
Tabel 5.4. Tabel Rata-Rata Kreatinin Akut.....	28
Tabel 5.5. Tabel Rata-rata BUN Akut.....	29
Tabel 5.6. Tabel Rata-rata SGOT Akut.....	30
Tabel 5.7. Tabel Rata-rata SGPT Akut.....	31
Tabel 5.8. Tabel Rata-rata Indeks Organ Akut.....	31
Tabel 5.9. Tabel Monitoring Berat Badan Subkronik Jantan.....	32
Tabel 5.10. Tabel Monitoring Berat Badan Subkronik Betina.....	33
Tabel 5.11 Tabel Rata-rata Kreatinin Subkronik.	33
Tabel 5.12. Tabel Rata-rata BUN Subkronik.....	34
Tabel 5.13. Tabel Rata-rata SGOT Subkronik.....	35
Tabel 5.14. Tabel Rata-rata SGPT Subkronik.....	35
Tabel 5.15. Tabel Rata-rata Uji Hematologi Subkronik	36
Tabel 5.16. Tabel Indeks Organ Subkronik Jantan.....	37
Tabel 5.17. Tabel Indeks Organ Subkronik Jantan.....	38

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Rimpang Kunyit.....	4
Gambar 2.2 Senyawa Kimia Kurkuminoid.....	6
Gambar 2.3. Senyawa Desmetoksikumin.....	6
Gambar 2.3. Senyawa Bidesmetoksikurkumin.....	6
Gambar 2.4. Tanaman Pegagan.....	7
Gambar 2.5. Senyawa Asam Amino.....	8
Gambar 2.6. Senyawa Karbohidrat.....	8
Gambar 2.7. Senyawa Terpenoid.....	9
Gambar 2.8. Senyawa Asiatilkosida.....	9

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Hasil Analisis SPSS Uji Biokimia	43
Lampiran 2 Hasil Analisis SPSS Uji Hematologi.....	44
Lampiran 3 Hasil Analisis SPSS Indeks Organ (Hewan Uji Akut).....	45
Lampiran 4 Hasil Analisis SPSS Indeks Organ (Hewan Uji Subkronis Jantan).....	46
Lampiran 5 Hasil Analisis SPSS Indeks Organ (Hewan Uji Subkronis Betina).....	47
Lampiran 6 Bagan Alir Prosedur Penelitian.....	48
Lampiran 7 Hasil Skrining Fitokimia Rimpang Kunyit (<i>Curcuma longa l</i>).....	51
Lampiran 8 Hasil Skrining Fitokimia Pegagan (<i>Centella asiatica</i>).....	52
Lampiran 9 Surat Determinasi Rimpang Kunyit (<i>Curcuma longa l</i>).....	53
Lampiran 10 Hasil Determinasi Pegagan (<i>Centella asiatica</i>).....	54
Lampiran 11 Surat Pembebasan Etik.....	55
Lampiran 12 Kondisi Kandang Hewan dan Hewan Uji.....	56
Lampiran 13 Sediaan Uji Rimpang Kunyit dan Pegagan.....	57
Lampiran 14 Pemberian Sediaan Uji Menggunakan Rute Oral.....	58
Lampiran 15 Proses Pembedahan Hewan Uji.....	59
Lampiran 16 Proses Penimbangan Organ Hewan Uji.....	60
Lampiran 17 Proses Pengambilan Darah Melalui Sinus Orbitalis Mata.....	61
Lampiran 18 Berat Badan Hewan Uji Tikus Toksisitas Akut (Kontrol).....	62
Lampiran 19 Berat Badan Hewan Uji Tikus Toksisitas Akut (5000mg/kg).....	63
Lampiran 20 Berat Badan Hewan Uji Tikus Toksisitas Subkronis (Kontrol).....	64
Lampiran 21 Berat Badan Hewan Uji Tikus Toksisitas Subkronis (50mg/kg).....	65
Lampiran 22 Berat Badan Hewan Uji Tikus Toksisitas Subkronis (100mg/kg).....	66
Lampiran 23 Berat Badan Hewan Uji Tikus Toksisitas Subkronis (200mg/kg).....	67

Lampiran 24 Berat Organ Hewan Uji Akut (Kontrol).....	68
Lampiran 25 Berat Organ Hewan Uji Akut (Kombinasi 5000mg/kg).....	69
Lampiran 26 Berat Organ Hewan Uji Tikus Subkronis Kontrol Jantan).....	70
Lampiran 27 Berat Organ Hewan Uji Tikus Subkronis Kombinasi Jantan).....	71
Lampiran 28 Berat Organ Hewan Uji Tikus Subkronis Kontrol Betina).....	72
Lampiran 29 Berat Organ Hewan Uji Tikus Subkronis Kombinasi Betina).....	73

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

SINGKATAN	MAKNA
BUN	Blood Urea Nitrogen
SGOT	Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase
SGPT	Serum Glutamic Pyruvic Transaminase

BAB I. PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Obat herbal atau obat tradisional merupakan sediaan yang bahan bakunya berasal dari alam atau tanaman, baik bahan mentah atau sudah mengalami proses lebih lanjut terhadap bahan baku tersebut (WHO, 2001). WHO memperkirakan 80% orang yang tinggal di negara berkembang sangat bergantung pada praktik kesehatan tradisional (Patil & Gaikwad, 2010) tidak menutup kemungkinan bahwa adanya penggunaan obat herbal pada praktik kesehatan tradisional, hal ini menunjukkan bahwa tingginya penggunaan tanaman obat sebagai salah satu reaksi masyarakat yang aktif dalam menyelesaikan masalah kesehatan. WHO juga menyebutkan bahwa penggunaan tanaman obat atau obat herbal dianjurkan sebagai pemeliharaan kesehatan masyarakat untuk pencegahan dan pengobatan penyakit (Dwisatyadini, 2010)

Rimpang kunyit (*Curcuma longa* L.) berasal dari keluarga Zingiberaceae. Kunyit biasa digunakan sebagai bumbu masakan atau sebagai bahan utama hidangan dari negara Bangladesh dan India. Selain itu Kunyit juga digunakan dalam acara sosial seperti upacara keagamaan dan pengobatan Aryuvedic untuk mengobati penyakit lambung, hati dan penyakit menular lain (Tanvir et al., 2017). Di beberapa negara Asia kunyit digunakan untuk mengobati peradangan dan keseleo (Sukandar et al., 2010). Kunyit memiliki zat aktif utama yaitu kurkuminoid yang diketahui memiliki aktivitas anti hipertrigliserida (Patonah, Yuniarto, & Nurhandayati, 2014). Kurkuminoid juga memiliki aktivitas sebagai antioksidan dan antikanker (Sukandar et al., 2010). *Curcuma longa* juga memiliki aktivitas farmakologis yang dapat meningkatkan sekresi insulin, menghambat enzim alfa-glukosidase (Hasimun, Adnyana, Valentina, & Lisnasari, 2016), selain itu rimpang kunyit juga telah dilaporkan dalam berbagai kegiatan pengujian farmakologis bahwa kunyit memiliki potensi sebagai antihipertensi (Hasimun, Mulyani, Sulaeman, & Embas Sara, 2019).

Tanaman Pegagan (*Centella asiatica*) merupakan rimpang yang berasal dari keluarga *Apiaceae*. Tanaman ini telah digunakan sebagai pengobatan aryuvedic dan biasa digunakan sebagai ramuan obat di berbagai negara berkembang. *Centella asiatica* juga digunakan untuk mengobati masalah kulit, menyembuhkan luka, merevitalisasi saraf dan sel-sel otak (Tripathi, Sciences, & Hindu, 2015). Selain itu Pegagan juga memiliki

kandungan senyawa asam asetat, *asiaticoside*, *asam madacassic* dan *madecassoside* sebagai analgesik, antidepresan, antimikroba, antivirus dan imunomodulator di negara Asia Tenggara dan India (Trisnawati, Anasrulloh, Rianawati, Ali, & Susetya, 2019). *Centella asiatica* juga mengandung senyawa flavonoid yang berpotensi memiliki manfaat sebagai antihipertensi (Hasimun et al., 2019)

Rimpang dan tanaman di atas sering digunakan oleh masyarakat sebagai pengobatan tradisional namun sebagian masyarakat meresahkan adanya efek samping dari penggunaannya, selain itu kombinasi kedua tanaman tersebut juga memiliki potensi untuk mengatasi masalah hipertensi, tetapi belum diketahui terhadap peningkatan kekakuan arteri yang dapat berpengaruh terhadap hipertensi (Hasimun et al., 2019). Oleh karena itu, diperlukan pengujian toksisitas terhadap obat tradisional untuk memastikan efek samping yang akan ditimbulkan setelah penggunaan obat tradisional tersebut.

Uji toksisitas merupakan uji untuk mendeteksi adanya efek toksik suatu zat pada sistem biologi dari sediaan uji sehingga dapat diperoleh informasi derajat bahaya yang ditimbulkan dari penggunaan suatu zat tersebut dan dapat menghasilkan dosis aman penggunaannya (Kepala BPOM, 2014). Evaluasi uji toksikologis dari ekstrak tanaman dapat ditentukan dengan secara klinis maupun praklinis untuk menghasilkan penilaian efek toksikologis yang potensial (Porwal, Khan, & Maheshwari, 2017). Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk memastikan keamanan melalui uji toksisitas akut dan subkronik kombinasi rimpang Kunyit (*Curcuma longa l.*) dan tanaman Pegagan (*Centella asiatica*) untuk mengobati berbagai penyakit terutama antihipertensi dan penggunaannya secara aman.

1.2 . Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti ingin melihat efek toksisitas yang ditimbulkan dari kombinasi rimpang kunyit (*Curcuma longa l*) dan tanaman Pegagan (*Centella asiatica*) sebagai obat tradisional untuk pengobatan hipertensi dan kerusakan arteri terhadap hewan uji tikus putih jenis galur Wistar melalui uji toksisitas akut dan subkronis.

1.3. Tujuan dan manfaat penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Mengetahui efek toksisitas yang ditimbulkan oleh kombinasi rimpang Kunyit (*Curcuma longa l*) dan rimpang Pegagan (*Centella asiatica*) berdasarkan nilai LD50.
2. Mengetahui efek toksik yang ditimbulkan oleh hewan uji tikus putih galur Wistar.
3. Toksisitas Akut, dilakukan pengamatan Biokimia, Indeks organ meliputi (jantung, hati, paru-paru dan limpa).
4. Toksisitas Subkronik, dilakukan pengamatan Biokimia, Indeks organ meliputi (organ jantung, hati, paru-paru dan limpa) pemeriksaan hematologi yang meliputi pemeriksaan (Eritrosit, Leukosit, Trombosit, Hematokrit, Hemoglobin, MCH, MCHC dan MCV) serta pemeriksaan histopatologi.

Dari hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi mengenai keamanan penggunaan kombinasi rimpang Kunyit (*Curcuma Longa L*) dan tanaman Pegagan (*Centella Asiatica*) sebagai obat herbal untuk pengobatan hipertensi sehingga dapat menjamin keamanan penggunaannya.

1.4. Hipotesis penelitian

Diduga senyawa yang terkandung dalam kombinasi sediaan uji tidak menyebabkan toksik pada penggunaannya sebagai obat antihipertensi.

1.5. Tempat dan waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung dengan waktu selama bulan Februari sampai dengan bulan April.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Monografi Tanaman Kunyit (*Curcuma Longa L*)

2.1.1. Klasifikasi

Berdasarkan Farmakope Herbal Indonesia tahun 2013 Tanaman kunyit atau Rimpang Kunyit merupakan rimpang yang berasal dari keluarga *Zingiberaceae* yang mengandung kurkumin sebanyak tidak kurang dari 6,60%. Tanaman Kunyit memiliki taksonomi sebagai berikut:

Divisi	:Spermatophyta
Subdivisi	:Angiospermae
Kelas	:Monocotyledonae
Bangsa	:Zingiberales
Suku	: <i>Zingiberaceae</i>
Marga	: <i>Curcuma</i>
Spesies	: <i>Curcuma longa</i> Linn



Gambar 2.1. Rimpang Kunyit

(Diambil tanggal 3 Juni 2020 melalui Google)

2.1.2. Nama Daerah

Curcuma longa l memiliki nama yang berbeda-beda dari setiap daerah yang ditumbuhinya. Di daerah Batak Sumatra kunyit dikenal dengan sebutan Hunik, tanaman kunyit juga dikenal dengan sebutan Hunik Kunir di daerah Timor Nusa Tenggara, kemudian di daerah Wandamen Irian dikenal dengan sebutan Mingguai sedangkan di daerah Sunda kunyit disebut dengan Kunyir dan Kunir dikenal di daerah Jawa (Mutiah, 2015).

2.1.3. Morfologi

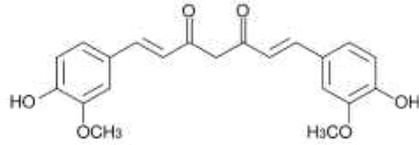
Kunyit (*Curcuma longa l*) memiliki bunga kuning dengan daun lebar berwarna hijau, tanaman berasal dari keluarga jahe yang biasa tumbuh di iklim tropis sehingga kondisi geografis, fitur tanah tempat tanaman ini tumbuh akan mempengaruhi kualitas tanaman dan juga nutrisi yang terkandung pada tanaman ini (Kocaadam & Şanlıer, 2017). Menurut Winarto 2004 tanaman kunyit memiliki batang semu yang basah tersusun dari kelopak daun yang saling menutupi. Tanaman kunyit memiliki daun dengan panjang antara 31-83 cm dengan lebar daun antara 10-18 cm. Rimpang kunyit bercabang berbentuk bulat panjang dan membentuk cabang rimpang berupa batang yang terdapat di dalam tanah. Kunyit memiliki warna jingga kecoklatan atau terang agak kuning kehitaman dengan warna daging kunyit yang berwarna kekuningan. Dalam Farmakope Herbal Indonesia tahun 2013 kunyit memiliki bau yang khas, rasa agak pahit, agak pedas dan lama kelamaan menimbulkan rasa tebal.

2.1.4. Efek Farmakologi

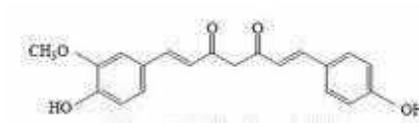
Penggunaan Tradisional pada rimpang kunyit sudah sejak lama digunakan, tanaman kunyit biasanya digunakan oleh masyarakat untuk pengobatan Aryuvedic untuk penyakit lambung, hati dan penyakit menular lainnya (Tanvir et al., 2017). Selain itu rimpang kunyit juga digunakan secara tradisional untuk mengobati peradangan dan juga digunakan untuk mengobati masalah keseleo (Sukandar et al., 2010). Selain itu, rimpang yang berasal dari keluarga *Zingiberaceae* sering digunakan sebagai jamu untuk mengobati berbagai macam penyakit seperti antidiabetes, anti- inflamasi, hepatoprotektor, pembersih darah, antioksidan, antitumor, anti hipertensi dan anti hipertrigliseridemia (Hasimun et al., 2016).

2.1.5. Kandungan Kimia

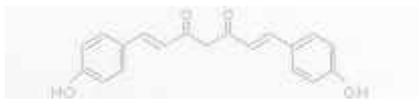
Selain mengandung senyawa metabolit sekunder yang terkandung didalam *Curcuma longa l* juga memiliki senyawa kimia yang berkhasiat sebagai obat, diantaranya adalah mengandung kurkumin 77%, desmetoksikumin sebanyak 17% dan mengandung bidesmetoksikurkumin sebanyak 3%.



Gambar 2.2. Senyawa Kimia Kurkuminoid
(Diambil tanggal 20 November 2019 melalui Google)



Gambar 2.3. Senyawa Desmetoksikumin
(Diambil tanggal 20 November 2019 melalui Google)



Gambar 2.4. Senyawa Bidesmetoksikurkumin
(Diambil tanggal 20 November 2019 melalui Google)

2.2. Monografi Tanaman Pegagan (*Centella Asiatica*)

2.2.1. Klasifikasi

Tanaman Pegagan (*Centella Asiatica*) merupakan tanaman yang berasal dari keluarga *Umbeliferae*. Tanaman Pegagan memiliki aktivitas farmakologis seperti anti infeksi, anti racun, penurun panas, peluruh air seni, anti lepra dan anti sipilis (Kristina, Kusumah, & Lailani, 2009). Tanaman pegagan merupakan tanaman liar yang biasanya banyak tumbuh di sekitar ladang, perkebunan atau tepi jalan.

Adapun taksonomi dari tanaman pegagan menurut BPOM RI (2010) adalah sebagai berikut:

Divisi : Magnoliophyta
Kelas : Magnoliopsida
Subkelas : Rosidae
Bangsa : Apiales
Suku : Apiaceae
Marga : Centella
Jenis : *Centella asiatica* (L.) Urban



Gambar 2.5. Tanaman Pegagan
(Diambil tanggal 21 November 2019 melalui Google)

2.2.2. Nama Daerah

Tanaman Pegagan memiliki nama daerah atau nama lokal, diantaranya adalah antanan yang sudah biasa dikenal di daerah sunda, Tikusan (Madura), Kaki Kuda (Sumatra), Kori Kori (Halmahera), Taiduh (Bali). Sedangkan di luar Indonesia yaitu di Sri Lanka dan India tanaman pegagan dikenal dengan nama Gotu Kola, sedangkan di Cina Pegagan disebut dengan Ji Xue Cao kemudian di Prancis tanaman Pegagan dikenal dengan nama Bevilaque.

2.2.3. Morfologi

Centella asiatica memiliki daun yang menjalar dengan ketinggian biasanya mencapai 15 cm tetapi tanaman pegagan juga bias mencapai ketinggian 25 cm. tangkai pada tanaman ini memiliki panjang dan lebar sekitar 1,5-5 cm. Tanaman ini juga memiliki bunga yang bertumpuk terdiri dari tiga hingga empat bunga berwarna putih keunguan atau kemerahan. Buah dari tanaman pegagan akan

terlihat pada musim tertentu pada musim tanam, buah pegagan memiliki bentuk panjang, lonjong, bulat dan memiliki buah yang tebal (Chandrika & Prasad Kumara, 2015).

2.2.4. Efek Farmakologi

Secara Tradisional *Centella asiatica* biasa digunakan oleh masyarakat sebagai lalapan untuk santapan makanan, tetapi pegagan juga digunakan sebagai ramuan yang digunakan untuk pengobatan masalah kulit, menyembuhkan luka, merevitalisasi saraf dan sel-sel otak (Trisnawati et al., 2019).

2.2.5. Kandungan Kimia

Centella asiatica memiliki kandungan kimia yang cukup banyak seperti asam amino, karbohidrat, fenol terpenoid dan vitamin (Tripathi et al., 2015). Dalam Farmakope Herbal Indonesia edisi I tahun 2008 menyebutkan bahwa *Centella asiatica* juga mengandung asiatikosida < 0,90%.



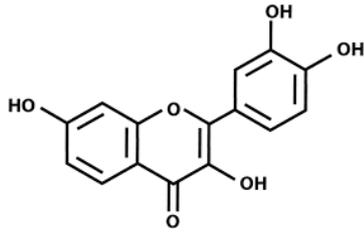
Gambar 2.6. Senyawa Asam Amino

(Diambil tanggal 21 November 2019 melalui Google)

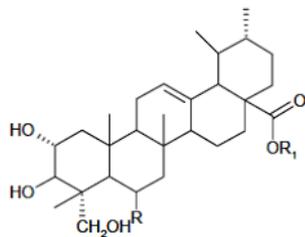


Gambar 2.7. Senyawa Karbohidrat

(Diambil tanggal 21 November 2019 melalui Google)



Gambar 2.8. Senyawa Terpenoid
(Diambil tanggal 21 November 2019 melalui Google)



Gambar 2.9. Senyawa Asiatilkosida
(Diambil tanggal 21 November 2019 melalui Google)

2.3. Toksikologi

Toksikologi merupakan disiplin ilmu yang mempelajari tentang efek-efek merugikan atau toksik dari suatu zat. Toksikologi analitis dapat dilakukan untuk mengidentifikasi dan mengukur obat atau senyawa asing dan metabolitnya pada spesimen biologis, senyawa yang dapat dianalisis diantaranya adalah bahan kimia, pestisida, obat-obatan, penyalahgunaan obat atau racun alami. Selain itu, toksikologi juga dapat mendiagnosis dan manajemen dalam pencegahan keracunan. Dalam Toksikologi banyak dikenal istilah seperti racun, toksin dan toksikan. Racun merupakan bahan atau zat yang dalam jumlah tertentu bila masuk kedalam tubuh akan menimbulkan reaksi kimia yang dapat menyebabkan penyakit bahkan kematian. Toksin merupakan zat berbahaya terhadap organisme hidup sedangkan toksikan adalah produk yang dibuat atau dihasilkan oleh manusia yang dapat berbahaya bagi organisme hidup (Rahayu & Solihat, 2018).

2.3.1. Uji Toksisitas

Toksisitas adalah kemampuan racun menyebabkan timbulnya gejala keracunan. Toksisitas dapat ditetapkan di laboratorium menggunakan hewan uji dengan melihat beberapa parameter yang ditunjukkan oleh hewan uji (Rahayu & Solihat, 2018). Uji toksisitas merupakan pengujian yang dilakukan untuk mengetahui atau mendeteksi efek toksik suatu zat pada sistem biologi sehingga diperoleh data yang dapat memberikan informasi bahaya yang akan ditimbulkan pada sediaan uji tersebut, dengan demikian akan didapatkan dosis yang aman apabila sediaan uji digunakan oleh manusia. Pengujian toksisitas biasanya dilakukan terhadap hewan uji untuk melihat reaksi toksisitas yang ditimbulkan (Kepala BPOM, 2014). Berdasarkan Peraturan Kepala BPOM RI, Uji toksisitas dibagi menjadi 3, diantaranya adalah:

1. Uji Toksisitas akut Oral

Pengujian yang dilakukan secara singkat dengan pemberian sediaan uji pada dosis tunggal atau berulang selama 24 jam. Prinsip pengujian toksisitas akut oral adalah pemberian sediaan uji dengan beberapa tingkatan pada beberapa kelompok hewan uji dengan satu dosis per kelompok, selanjutnya hewan di otopsi untuk melihat toksisitas suatu zat, memperoleh informasi bahaya sehingga nantinya didapatkan dosis aman yang dapat digunakan tanpa menyebabkan toksik.

2. Uji toksisitas Subkronis

Pengujian untuk mengetahui efek toksik yang ditimbulkan setelah pemberian dosis berulang selama sebagian umur hewan tetapi tidak lebih dari 10% hidup hewan. Prinsip pengujian ini yaitu pemberian sediaan uji dengan beberapa tingkat dosis yang diberikan setiap hari selama 28 atau 90 hari pada hewan uji, pengamatan pada hewan uji dilakukan setiap hari dengan memperhatikan efek yang ditimbulkan sehingga pada akhir periode dapat dilakukan pengujian histologi, hematologi dan klinis untuk memperoleh informasi adanya efek toksik yang ditimbulkan, efek toksik reversible dan informasi dosis yang tidak menimbulkan toksik.

3. Uji Toksisitas Kronis

Uji toksisitas kronis merupakan pengujian efek toksik yang ditimbulkan setelah pemberian sediaan uji dengan dosis berulang sampai seluruh hidup hewan uji. Pengujian toksisitas kronis berprinsip sama seperti pengujian toksisitas sub kronis tetapi pada pengujian toksisitas kronis pemberian sediaan uji tidak kurang dari 12 bulan yang bertujuan untuk melihat efek toksik yang ditimbulkan setelah pemberian sediaan uji dalam jangka yang panjang, sehingga dapat diperoleh informasi mengenai NOAEL dan informasi toksisitas secara umum.

2.3.2. Lethal Dose 50 (LD50)

Lethal Dose (LD50) merupakan konsentrasi dari suatu senyawa yang dapat menyebabkan 50% kematian pada hewan uji yang dinyatakan dengan mg/kgBB, semakin tinggi nilai LD50 maka semakin rendah risiko toksisitasnya. Adapun Toksisitas menurut LD50: (Rahayu & Solihat, 2018).

Tabel 2.1. Kategori toksisitas menurut LD50

Kategori	LD50
Super Toksik	< 50 mg/kg
Amat Sangat Toksik	5-50 mg/kg
Sangat Toksik	50-500 mg/kg
Toksik Sedang	0,5-5 g/kg
Toksik Ringan	5-15 g/kg
Praktis Tidak Toksik	> 15g/kg

2.3.1. Rancangan Uji Toksisitas

2.3.1.1. Pemilihan Hewan Uji

Pemilihan hewan percobaan pada penelitian digunakan hewan percobaan yang sehat dan bebas dari mikroorganisme patogen sehingga hasil penelitian yang didapatkan maksimal dan dapat dipertanggung jawabkan. Hewan percobaan yang sering digunakan yaitu mencit, tikus, hamster dan kelinci (Tolistiawaty, Widjaja, & Sumolang, 2014). Pemilihan hewan percobaan juga bergantung pada kemudahan penanganan, kemudahan mendapatkan dan dapat memberikan hasil

yang baik dan relevan atau dapat bergantung pada pemilihan pedoman sebagai acuan untuk pemilihan hewan percobaan. Berikut ini merupakan kriteria hewan uji yang digunakan berdasarkan pedoman BPOM RI:

Tabel 2.2. Kriteria Penggunaan Hewan Uji

Hewan uji	Bobot minimal	Rentang umur
Mencit	20 g	6-8 minggu
Tikus	120 g	6-8 minggu
Marmut	250 g	4-5 minggu
Kelinci	1800 g	8-9 minggu

2.3.2.1. Cara Pemberian

Sediaan uji yang diberikan pada hewan uji yaitu diberikan menggunakan cara yang sama pada pemberian terhadap manusia seperti peroral (PO), topikal, injeksi intravena (IV), injeksi intraperitoneal (IP), injeksi subkutan (SK), injeksi intrakutan (IK), inhalasi atau melalui rektal sedangkan untuk dosis sediaan uji yang diberikan bergantung pada metode yang akan digunakan (Kepala BPOM, 2014). Penggunaan metode yang akan digunakan untuk penelitian dapat berdasarkan persyaratan yang tertera dalam Farmakope Indonesia yaitu:

1. Menggunakan seri dosis dengan pengenceran berkelipatan tetap.
2. Jumlah hewan percobaan atau jumlah biakan jaringan dalam tiap kelompok harus sama.
3. Dosis diatur sedemikian rupa, sehingga dosis yang digunakan memberikan efek kematian dari 0% sampai 100% dan perhitungan dibatasi oleh kelompok percobaan yang memberikan efek dari 0% sampai 100%.

2.3.2.2. Metode Penentuan LD50 Berdasarkan Farmakope Indonesia

Menurut Farmakope Indonesia LD50 dihitung dengan rumus:

$$m = a - b (\sum p_i -$$

Keterangan: $m = \log LD50$

a = log dosis terkecil yang masih menyebabkan jumlah kematian 100% pada hewan uji

b = beda log dosis yang berurutan

p_i = jumlah hewan yang mati menerima dosis dibagi dengan jumlah hewan seluruhnya yang menerima dosis.

BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Metode Uji

3.1.1. Uji Toksisitas Akut Oral

Uji toksisitas akut oral dilakukan berdasarkan Peraturan Badan Pengawasan Obat dan Makanan (BPOM) dan OECD 420 sebagai pedoman uji. Pengujian dilakukan menggunakan metode Fixed Dose. Hewan uji yang digunakan dalam pengujian ini adalah 10 ekor hewan uji tikus putih jenis galur Wistar sehat yang berumur 8-12 minggu dan 10 ekor hewan uji tikus untuk kelompok kontrol yang hanya diberikan Na-CMC 0,5%. Hewan uji yang digunakan dalam uji toksisitas akut adalah tikus betina. Sebelum dilakukan pengujian, hewan uji diaklimatisasi terlebih dahulu sekurang-kurangnya selama 5 hari, kemudian dipuasakan terlebih dahulu selama 14-18 jam tetapi air minum masih dapat diberikan. Setelah dipuasakan, hewan uji ditimbang dan diberikan ekstrak kombinasi *Curcuma longa l* dan *Centella asiatica* dengan dosis kombinasi antara keduanya 1:1 yaitu masing-masing 150 mg/kg yang diberikan secara oral menggunakan sonde kemudian diamati selama 4 jam sebagai uji pendahuluan dengan memperhatikan tanda-tanda toksik yang ditimbulkan oleh hewan uji dan kematian yang mungkin terjadi. Setelah dilakukan uji pendahuluan selama 4 jam, selanjutnya diamati selama 24 jam pada hewan uji, apabila terjadi kematian pada hewan uji dosis keduanya diturunkan menjadi masing-masing 25 mg/kg tetapi pada tikus yang

masih hidup dosis ditingkatkan menjadi masing-masing 1000 mg/kg, jika tidak terjadi kematian pada hewan uji dosis dapat ditingkatkan kembali menjadi masing-masing 2500 mg/kg. Setiap peralihan pada peningkatan dosis pada hewan uji dilakukan dengan interval waktu peralihan selama 3 hari atau lebih jika masih meragukan. Setelah perlakuan selesai dilakukan pakan dapat diberikan 3-4 jam setelah perlakuan selesai. Dilakukan observasi pada hewan uji sekurang- kurangnya 30 menit pertama setelah perlakuan selesai dilakukan dan secara periodik setiap 4 jam selama 24 jam dan sehari sekali setelah itu dilanjutkan selama 14 hari dengan memperhatikan tingkah laku hewan dengan parameter yang telah ditentukan. Pengamatan tambahan juga perlu dilakukan jika hewan uji menunjukkan gejala toksisitas dengan memperhatikan kulit, bulu, mata, membran mukosa, sistem pernafasan, sistem saraf otonom, sistem saraf pusat, aktivitas somatomotor, tingkah laku, gemetar, kejang, salivasi, diare, lemas, tidur dan koma tetapi jika terdapat hewan uji dengan kondisi sekarat harus dikorbankan dan hewan uji yang mati dicatat waktu kematiannya sehingga dapat diperoleh nilai LD50. Pada hari ke 15 semua hewan uji yang masih hidup di anastesi menggunakan gas CO₂ kemudian diambil darahnya untuk pengujian biokimia dan hematologi selanjutnya hewan uji dikorbankan menggunakan gas CO₂ kembali untuk dibedah dan diambil organ-organnya seperti hati, ginjal, paru-paru dan limpa untuk dilakukan penimbangan organ.

3.1.1. Uji Toksisitas Subkronik Singkat Oral 28 hari pada Rodensia

Uji toksisitas subkronik singkat oral 28 hari pada hewan uji tikus dilakukan berdasarkan Peraturan Badan Pengawasan Obat dan Makanan (BPOM) dan OECD sebagai pedoman uji. Hewan uji tikus menggunakan tikus putih galur Wistar sehat berumur 6-8 minggu. Hewan uji pada pengujian ini menggunakan 40 hewan uji tikus yang dibuat 1 kelompok kontrol yang hanya diberikan Na-CMC 0,5% dan 3 kelompok uji masing-masing 10 ekor tikus yang dibagi atas 5 ekor jantan 5 dan 5 ekor betina yang dibagi secara acak sehingga berat badan tikus dapat bervariasi tetapi tidak melebihi 20% dari rata-rata berat badan tikus. Kelompok hewan uji menggunakan 3 kelompok sebagai kelompok uji yang masing-masing diberikan ekstrak *Curcuma longa* dan ekstrak *Centella asiatica* dengan dosis kombinasi antara keduanya 1:1 yaitu masing-masing 25mg/kg, 50mg/kg, 100mg/kg, keduanya diberikan melalui rute oral menggunakan sonde. Sebelum dilakukan percobaan hewan uji diaklimatisasi terlebih dahulu kurang lebih selama 7 hari. Pemberian sediaan uji diberikan setiap hari dalam seminggu selama 28 hari dan

monitoring kenaikan berat badan dilakukan selama 1 kali dalam seminggu. Pengamatan dilakukan setiap hari selama 28 hari dengan memperhatikan gejala toksik dan gejala klinis seperti perubahan kulit, mata, membran mukosa, sekresi, ekskresi, perubahan cara jalan (jalan mundur, jalan menggunakan perut) dan kejang. Pada hari ke 29 seluruh hewan uji di anastesi menggunakan gas CO₂ selanjutnya darah diambil yang akan digunakan untuk pemeriksaan hematologi yang meliputi pemeriksaan konsentrasi hemoglobin, jumlah eritrosit (*RBC/Red Blood Cell*), jumlah leukosit (*WBC/White Blood Cell*), diferensial leukosit, hematokrit, jumlah platelet (trombosit), perhitungan tetapan darah dan penetapan diferensial leukosit dan pengujian biokimia klinis (nitrogen urea, kreatinin, GPT dan GOT). Kemudian hewan dikorbankan menggunakan gas CO₂ kembali untuk dilakukan pembedahan guna pengambilan organ-organ seperti paru-paru, jantung, hati, ginjal, limpa untuk pemeriksaan indeks organ dan organ lain seperti testis, kantong kemih dan lainnya yang diketahui secara spesifik untuk dilakukan pengujian histopatologi.