

Toksisitas akut dan khronis
akibat pemakaian jamu yang dipakai
sebagai penghilang rasa nyeri

R
615.4072
Pmi
t.

Pharmacy



WAHJO DYATMIKO
HAMZAH
KOESOEMOWARDOJO MERTOWIDJOJO
GUNAWAN INDRAYANTO

FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
1979

Pendahuluan.

Suatu kenyataan bahwa dewasa ini eksistensi pemakaian jamu dalam ikut membina kesehatan masyarakat tidak bisa dipungkiri. Penggunaannya oleh masyarakat dan peredarannya mengalami kemajuan yang amat pesat, terlihat dari distribusinya yang makin merata mulai dari kota besar sampai ke pelosok pedesaan dan dari volume penjualannya yang makin meningkat dari tahun ketahun.

Kemajuan lain yang dialami oleh jamu ialah dalam cara penyediaan yang sudah mengalami modernisasi umpamanya ada yang sudah berbentuk kapsul sebagai akibat penerapan kemajuan dalam bidang teknik dan ilmu pengetahuan.

Ada beberapa segi yang harus dikaji dari meningkatnya penggunaan jamu oleh masyarakat luas. Pertama, khasiat farmakologis, perlu kita ketahui apakah benar jamu tertentu atau komponen -enyusunnya memiliki khasiat. Kedua, makin meningkatnya pemakai jamu karena promosi pabrik yang makin intensif dan ekstensif menyebabkan langkanya beberapa bahan baku jamu. Ketiga, bahaya penggunaan bisa berupa efek samping, keracunan akut, keracunan kronis dan reaksi alergi.

Seperti halnya obat disamping khasiat farmakologis sering kali di ikuti oleh gejala yang merugikan. Gejala ikutan ini bisa cepat nampak tetapi sering kali berjalan perlahan dan bila dibiarkan akan menimbulkan problema serius pada kesehatan masyarakat.

Ditinjau dari tiga aspek, a) aspek distribusi, mudahnya konsumen mendapatkan jamu, b) aspek pengawasan dokter, c) aspek pengawasan kualitas, maka gejala yang merugikan kesehatan konsumen amat mudah terjadi.

Dalam pelita tahap ketiga, bidang pembangunan kesehatan, masalah standarisasi dan penelitian obat asli yang meliputi segi medis dan pengolahannya telah dan akan mendapat perhatian utama disamping pengawasan obat dan makanan dari segi distribusi terus-menerus dilakukan untuk melindungi keselamatan masyarakat.

Penelitian ini terutama ditujukan pada efek samping penggunaan jamu terutama mengenai segi keracunan akut dan kronis.

Studi tentang toksisitas akut dan kronis penggunaan jamu merupakan lanjutan dari penelitian terdahulu mengenai cara analisa mikroskopis dan kimia jamu. Penelitian selanjutnya akan ditujukan pada khasiat farmakologis untuk menjawab pertanyaan yang meragukan khasiat jamu.

I. Masalah dan lingkup penelitian.

Motivasi masyarakat untuk menggunakan jamu sebagai alat pemelihara kesehatan adalah karena tradisi dan kepercayaan akan warisan yang telah diturunkan oleh generasi terdahulu, disamping itu ada beberapa keadaan dimana obat sudah tidak dapat menanggulangi misalnya : kanker, jamu galian singset, jamu habis bersalin, dsb.

Jamu biasanya terdiri dari beberapa simplisia nabati, diperdagangkan ada yang berbentuk serbuk, cacahan ataupun kapsul dan cara pemakaiannya dengan digodok atau disedu.

Obat adalah racun demikian pula jamu, tetapi ada beberapa hal yang menarik mengenai jamu. Oleh karena komponen jamu adalah simplisia nabati dimana di dalamnya terkandung banyak bahan kimia ada hipotesa yang menyebutkan bahwa : masing-masing komponen kimia bersama-sama meningkatkan khasiat farmakologis, komponen satu dan lainnya saling menghilangkan efek sampingan, komponen satu dan lainnya saling meningkatkan efek sampingan bahkan sampai menimbulkan keracunan.

Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa ditemukannya bermacam-macam cendawan pada jamu yang beredar di pasaran. Cendawan tersebut a.l. *Aspergillus sp.*, *Fusaria sp.*, dimana dari studi kepustakaan cendawan tersebut menghasilkan myco-toxin yang memberikan problema kesehatan (Carcinogenic/hipatogoxic).

Berbeda dengan obat, jamu belum memiliki data : a) takaran pemakaian, b) percobaan klinis, c) efek samping, d) kontra indikasi, e) takaran maksimal.

Studi tentang keracunan terutama ditujukan pada pemeriksaan organ dan fungsi organ yang terlibat dalam pemakaian jamu : a) hati sebagai organ yang berfungsi memetabolisir dan detoksifikasi bahan yang masuk kedalam tubuh, b) ginjal organ tempat diekskresikannya sisa metabolisme, c) limpa sebagai organ pembuat sel darah.

Tujuan penelitian.

- 1) Mencari data takaran pemakaian yang dapat menimbulkan keracunan akut.
- 2) Mencari data kelainan patologis dari organ yang penting (hepar, ginjal, limpa) dan fungsi hepar akibat dari pemakaian jamu yang terus-menerus.

II. Bahan penelitian dan metoda penelitian.

1. Bahan penelitian.

Jamu pegel linu dari pabrik X dengan komposisi sebagai berikut :

- Equiseti herba 10%
- Phyllanthi herba 5%
- Baccheae folia 10%
- Blumeae folia 5%
- Retrofacti fructus 10%
- Piperis nigri fructus 5%
- Smilacis tubera 5%
- Galangae rhizoma 10%
- Zingiberis aromaticae Rhizoma 10%

Berat rata-rata tiap bungkus : ± 7,5 g

2. Cara penyiapan sediaan untuk penelitian.

Sediaan untuk penelitian ini dibagi menjadi :

- A. Dibuat suspensi dari jamu dengan cara penambahan aquadest sampai konsentrasi tertentu.
- B. Dibuat ekstrak dalam air dengan cara seperti pada pembuatan infus/dekok.
Ekstrak air 10% dipekatan menjadi 40% dengan penguapan dengan alat Rota vapour (penurunan tekanan).

3. Hewan percobaan -- Cara percobaan.

A. Keracunan akut.

Dipakai mencit yang diperoleh dari Departemen Farmasi Institut Teknologi Bandung dengan berat antara 25-30 g atau rata-rata 28 g.

Pada tiap percobaan digunakan kelompok mencit dengan jumlah 10 ekor. Semua mencit yang digunakan adalah mencit jantan, kecuali satu kelompok yang terdiri dari 10 ekor mencit betina untuk membandingkan apakah ada perbedaan yang berarti antara mencit jantan dan betina.

Cara percobaan.

Terlebih dahulu dilakukan "range finding test" untuk mencari konsentrasi yang sesuai yang dapat menyebabkan kematian.

Berdasarkan hasil percobaan range finding test dilakukan penelitian toksisitas akut jamu pegel linu.

Untuk suspensi jamu dipakai konsentrasi 125 mg/ml, 12,5 mg/ml dan 1,25 mg/ml ; sedangkan untuk ekstrak air digunakan konsentrasi 40% , 30% , 20% dan 10%. Pemberian dilakukan dengan secara oral masing-masing sebanyak 1 ml.

Sebagai kriteria akut digunakan angka kematian binatang percobaan dalam waktu 2 x 24 jam sesudah pemberian bahan. Walaupun sesudahnya juga dilakukan pengamatan-pengamatan. LD₅₀ dari penelitian ini dihitung dengan menggunakan "Logaritma probability method" dan penentuan letak bahan tersebut pada "toxicity rating" dapat dilihat pada Tabel I dan Tabel II.

TABEL I
"TOXICITY RATING" DENGAN DOSIS YANG
DIPERHITUNGAN DENGAN KONSENTRASI.--

"Toxicity Rating"	Istilah yang lazim digunakan	LD ₅₀ pemberian orang tunggal 1 ml.	LD ₅₀ pemberian tunggal I.V., I.P., S.C., I.M., 1 ml.
1	toksik luar-biasa	0,112% atau kurang	< 0,00002%
2	Sangat toksik	0,002% - 0,1%	0,00002% - 0,002%
3	Toksik sedang	0,1% - 1%	0,002% - 0,1%
4	agak toksik	1% - 10%	0,1% - 1%
5	praktis tidak toksik	10% - 30%	1% - 10%
6	relatif tidak berbahaya	30% atau lebih	> 10%

TABEL II
 COMBINED TABULATION OF TOXICITY CLASSES*, VARIOUS ROUTES OF ADMINISTRATION.

Toxicity Rating	Commonly Used Term	LD ₅₀ Single Oral Dose Rats	LD ₅₀ I.V., I.P. S.C., I.M. Rats	Inhalation 4 Hr Vapor Exposure Mortality of 2/6 - 4/6 Rats	LD ₅₀ Skin, Rabbits	Probable Lethal Dose for Man
1	Extremely Toxic	1 mgm or less/kg.	10/mg/kg	< 10 ppm	5 mgm or less/kg	4 taste 1 grain
2	Highly Toxic	1-50 mgm/kg	10/mg-1 mgm	10-100 ppm	5-43 mgm	1 teaspoon 4 cc
3	Moderately Toxic	50-500 mgm/kg	1-50 mgm	100-1000 ppm	44-340 mgm	1 ounce 30 gm
4	Slightly Toxic	0.5-5 gm/kg	50-500 mgm	1000-10,000 ppm	0.35-2.81 gm/kg	1 pint 250 gm
5	Practically Non-toxic	5-15 gm/kg	0.5-5 gm	10,000 - 100,000 ppm	2.82-22.59 gm/kg	1 quart
6	Relatively Harmless	15 gm and more kg	> 5 gm	> 100,000 ppm	22.6 or more	> 1 quart

* Schedule suggested by the A.I.H.A. (American Industrial Hygiene Association)
 Dikutip dari Syllabus kuliah "Toxicology 105 M" University of California.
 Sanfransisco 1963.

B. Keracunan khronis/subkhronis.

Sebagai hewan percobaan dipakai *Rattus novogilus* (Rat/tikus putih) berasal dari Departemen Farmasi I.T.B. dengan berat badan 230 - 270 g. Rata-rata 250 g. Hewan percobaan dibagi menjadi 4 kelompok, 1 kelompok kontrol, sedang 3 kelompok yang lain diberikan 3 macam dosis. Masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor dan semuanya jantan.

Cara percobaan.

1. Pola penelitian adalah "Complete Randomized Design" dengan analisa Varians F test dan LSD test.

2. Pemberian rangsum.

Setiap kelompok diberikan sejumlah rangsum yang sama dimana pada percobaan ini ini tiap-tiap kelompok diberikan rangsum berlebih, sisa makanan ditimbang, sehingga jumlah makanan yang diperlukan per hari masing-masing kelompok bisa diketahui. Pengamatan jumlah rangsum dilakukan selama satu minggu.

Pemberian jamu dilakukan dengan cara mencampur dengan makanan dengan jumlah yang berbeda untuk masing-masing kelompok. Dosis jamu untuk satu kelompok disesuaikan dengan dosis untuk manusia dengan memperhitungkan berat badan hewan percobaan.

Setelah dilakukan perhitungan didapatkan dosis 40 mg/hewan percobaan. Dosis kedua dan dosis ketiga masing-masing 80 mg dan 120 mg. Lama pemberian 6 bulan.

3. Perubahan berat badan hewan percobaan.

Berat badan hewan percobaan diamati setiap bulan dan dihitung prosentase kenaikan/penurunan baik tiap bulan maupun pada akhir penelitian.

4. Pemeriksaan organ.

Setelah penelitian berlangsung selama 6 bulan, tikus dibunuh dimana sebelumnya darah diambil secara intra kardial 5 cc/tikus untuk pemeriksaan fungsi hati.

Organ yang vital antara lain hati, ginjal dan limpa setelah dicuci dengan saline diawetkan dengan larutan formalin yang telah di buffer. Kemudian dilakukan pemeriksaan mikroskopis setelah diberi pengecatan Hematoxylin - eosin.

5. Pemeriksaan fungsi hati.

Sebagai interpretasi dari pengaruh yang ditimbulkan oleh pemakaian jamu dilakukan pemeriksaan fungsi hati yaitu dengan memeriksa enzim transaminase yang terdapat dalam serum. Enzim transaminase ini terdiri dari enzim Glutamat Piruvat Transaminase (GPT) dan enzim Glutamat Oksaloasetat Transaminase (GOT).

A. Pemeriksaan GPT. (Colorimetric test/Reitman-Frankel).

Prinsip.

Glutamat pyruvat transeminase (GPT) mengkatalisa reaksi :



Pyruvat yang terbentuk bereaksi dengan 2,4 dinitrophenyl hidrazin dalam larutan alkalis. Hasil reaksi tersebut ditentukan secara fotometris pada 500 - 560 nm.

Sample :

Serum (bebas hemolisa) atau plasma.

Reagensia : (Mercko test)

- Larutan Buffer - Substrat
- Pereaksi warna : 2,4 dinitrophenyl hidrazin
- Larutan Natrium hidroksida
- Larutan standart

Prosedur :

Pipet kedalam tabung reaksi

	Sample	Blanko
Larutan Buffer-substrat	0.5 ml	0.5 ml

Tempatkan dalam Waterbath 37°C selama 5 menit.

	Sample	Blanko
Serum segar bebas hemolisa	0,1 ml	---
Campur, inkubasikan pada 37°C selama 30 menit		
Pereaksi warna	0,5 ml	0,5 ml
Serum	---	0,1 ml
Campur biarkan 15°-25° selama 20 menit (temp. kamar)		
0,4 N Natrium hidroksida	5,0 ml	5,0 ml
Campur, sesudah 5 - 30 menit ukurlah adsorbance sample terhadap blanko pada panjang gelombang 500 - 560 nm. Cuvet yang dipakai ukuran 1 cm dipakai Coleman Junior Spektroskopi.		

Pembuatan kurva kalibrasi.

Buatlah satu seri pengenceran dengan mencampurkan larutan standard dengan larutan Buffer substant dengan perbandingan volume sebagai berikut :

Nomor tab. reaksi.	Larutan standard	Larutan Buffer subs.	Metode u.v U/l
1	0.00	1.00	0
2	0.10	0.90	14
3	0.20	0.80	32
4	0.30	0.70	51
5	0.40	0.60	69
6	0.50	0.50	92

Campur, kemudian tambahkan 1.0 ml pereaksi warna kedalam tiap tabung reaksi, campurkan lagi,

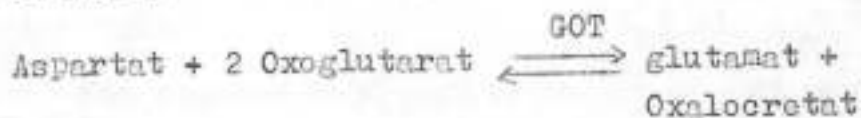
kemudian biarkan 20 menit pada 15° - 25° . Tambahkan 10 ml 0.4 NaOH kedalam tiap tabung dan campur baik-baik. Sesudah 5 - 20 menit ukurlah absorbensi dari tiap larutan kedalam tabung reaksi no. 2 s.d. 6 terhadap larutan dalam tabung reaksi no. 1 pada 500 - 560 nm.

Nilai absorbensi pada ordinat (Y) dan nilai U/l pada absis (X).

B. Pemeriksaan GOT (Colorimetric test/Reitman-Frankel)

Prinsip.

Glutamat oxaloacetat transeminase (GOT) mengkatalisa reaksi :



Oxaloacetat yang terbentuk bereaksi dengan 2,4 nitrophenyl hidrazin dalam larutan alkalis.

Hasil reaksi ditentukan secara fotometris pada 500 - 560 nm.

Sample.

Serum bebas hemolisa atau plasma

Reagensia : (Margotest)

- Larutan Buffer substrat
- Pereaksi warna : 2,4 dinitrophenylhidrazin
- Larutan Natrium hidroksida
- Larutan standart

Campur, kemudian tambahkan pereaksi warna 1.0 ml ke dalam tiap tabung reaksi, campur lagi, kemudian di biarkan 20 menit pada 15-25°C. Tambahkan 10 ml larutan NaOH 0.4 N ke dalam tiap tabung reaksi.

Sesudah 5-20 menit, absorbance diukur dari tiap larutan dalam tabung reaksi No.2 sampai No.6 terhadap larutan dalam tabung reaksi No.1 pada 500-560 nm.

Nilai absorbance tersebut pada ordinat (Y) dari nilai U/1 dari tabel diatas pada absis (X).

III. Hasil Penelitian.

1. Keracunan akut.

Dari penelitian LD₅₀ jamu pada mencit sampai dengan "Toxicity Rating" kelima yaitu "Practically non toxic" (5 g/kg) belum didapatkan kematian dari seekor mencit untuk kedua macam sediaan, suspensi jamu dan ekstrak air. (Tabel I dan II).

Dari pengamatan kelakuan mencit tidak ditemukan perubahan kelakuan yang menonjol yang dapat diamati.

2. Keracunan khronis.

2.1. Perubahan berat badan.

Terjadi kenaikan \pm 51% pada kelompok kontrol, sedang pada kelompok tikus yang diberi perlakuan terjadi kenaikan berat badan dalam 3 bulan pertama yang kemudian menurun sampai bulan yang

ke enam. Secara keseluruhan ada kenaikan berat badan dari kelompok I, II dan III masing-masing $\pm 23\%$, $\pm 24\%$ dan 31% . (Tabel III)

2.2. Pemeriksaan GPT.

Pada kelompok tikus yang diberikan perlakuan terjadi penurunan harga GPT dibandingkan dengan kontrol kecuali kelompok ketiga terjadi sedikit kenaikan. (Tabel IV)

2.3. Pemeriksaan GOT.

Pada kelompok tikus yang diberikan perlakuan terjadi penurunan harga GOT dibandingkan dengan kontrol kecuali kelompok ketiga terjadi sedikit kenaikan. (Tabel IV)

2.4. Pemeriksaan organ.

Tidak dijumpai keadaan patologis dari hati, ginjal dan limpa dari kelompok yang diberi perlakuan dibandingkan dengan kontrol

TABEL III

PERUBAHAN BERAT BADAN HEWAN PERCOBAAN

Bulan Penelitian	B.B. Kontrol	Perubahan % kenaikan B.B. an B.B.	Dosis D I	Perubahan % kenaikan B.B. an B.B.	Dosis D II	Perubahan % kenaikan B.B. an B.B.	Dosis D III	Perubahan % kenaikan B.B. an B.B.
1	1180 g	14,41	1295 g	13,51	1335 g	17,98	1200 g	24,17
2	1350 g	5,56	1470 g	6,12	1575 g	4,13	1490 g	6,38
	1425 g	8,07	1560 g	4,81	1640 g	4,26	1585 g	4,10
	1540 g	8,44	1635 g	=	1710 g	-	1650 g	-
	1670 g	4,79	1620 g	1,23	1690 g	1,17	1620 g	1,82
	1750 g		1600 g		1660 g	1,78	1575 g	2,78

CATATAN : B.B. adalah jumlah B.B. 5 ekor binatang percobaan (B.B. per grup).

TABEL IV

HARGA S G P T - S G O T

Hewan percobaan	S G P T			S G O T				
	kontrol	D I	D II	D III	kontrol	D I	D II	D III
1	92.00	26.25	27.50	37.75	97.50	73.00	78.50	105.25
2	30.00	25.00	30.75	42.50	101.25	72.00	70.25	112.25
3	29.25	24.75	25.25	45.00	97.50	68.75	65.75	106.00
4	37.75	23.50	33.75	38.50	107.00	68.75	77.50	116.00
5	30.25	21.25	19.25	36.00	99.75	61.00	75.00	120.00
\bar{X}	31.85	24.15	27.3	39.95	100.6	68.7	73.4	111.90

Analisa Variance

Kesimpulan : D I D II K D III

S G P T : 24.15 27.3 31.85 39.95

S G O T : 68.70 73.40 100.60 111.90

IV. Pembicaraan.

Setelah dilakukan penelitian pada mencit dan tikus putih akibat pemberian jamu pegel linu, terlihat bahwa tidak dapat diketemukan harga LD₅₀. Ini menunjukkan bahwa keracunan akut dari jamu pegel linu yang dapat menimbulkan kematian sulit terjadi hanya saja efek samping akibat jamu pegel linu sangat mungkin terjadi dan ini memerlukan penelitian lanjutan. Sedang pada penelitian khronis terutama pengaruhnya terhadap fungsi hati dijumpai hal-hal yang memerlukan penelitian lanjutan oleh karena harga GOT dan GPT yang seharusnya meningkat 10 - 20 kali dari harga normal justru untuk kelainan fungsi hati akut dan khronis menunjukkan penurunan harga, kecuali pada kelompok ketiga dimana diberikan dosis yang jumlahnya tiga kali lebih besar dari dosis pertama menunjukkan harga yang menaik tetapi masih dalam batas kewajaran meskipun secara statistik ada perbedaan yang bermakna.

Dengan melihat hasil pemeriksaan GOT dan GPT timbul suatu pertanyaan bahwa pada komposisi jamu pegel linu mungkin ada komponen simplisia yang dapat menghambat aktivitas enzim transaminase, sehingga mungkin dapat dipakai sebagai pengobatan gangguan fungsi hati. Dari perubahan berat badan selama 6 bulan nampak bahwa kelompok kontrol unggul dalam kenaikan berat badan, prosentase kenaikan pada kontrol hampir dua kali dibandingkan dengan

kelompok yang diberi perlakuan .

Jamu pegel linu rupanya cukup aman dari efek samping terhadap hati oleh karena selain harga GOT dan GPT yang praktis stabil juga pada pemeriksaan mikroskopis ternyata tidak dijumpai kelainan patologis.

V. Kesimpulan.

1. Jamu pegel linu dari pabrik X praktis tidak toksik.
2. Pemakaian jamu pegel linu selama 6 bulan terus-menerus pada tikus putih tidak menimbulkan pengaruh jelek yang menonjol pada hati.
3. Pemakaian jamu pegel linu selama 6 bulan memberikan efek pada penambahan berat badan tikus putih.

VI. Saran.

1. Perlunya dilakukan penelitian tentang khasiat jamu pegel linu (percobaan farmakologis).
2. Penelitian lanjutan mengenai toksisitas antara lain pengaruhnya terhadap fungsi ginjal dan pembentukan sel darah.

Terima kasih kami ucapkan kepada dr. Harjoso (Bag. Farmakologi Fak. Kedokteran Unair), dr. Wayan Giri (Bag. Patologi Fak. Kedokteran Unair), dr. Budianto (Bag. Patologi-Klinik RS. Dr. Sutomo), Drs. Sutarjadi (Bag. Farmakognosi Fak. Farmasi Unair) dan segenap pihak yang telah membantu terlaksananya penelitian ini.

Abstrak.

Telah dilakukan penelitian tentang keracunan akut dan kronis dari jamu yang dipakai sebagai penghilang rasa nyeri. Data yang diperoleh pada keracunan akut yang diperoleh dengan hewan percobaan mencit menunjukkan bahwa harga LD_{50} tidak berhasil ditemukan sampai pada "Toxicity Rating" kelima, hal ini menunjukkan bahwa jamu praktis tidak toksik.

Pemeriksaan keracunan kronis pada hewan percobaan rat (tikus putih) yang diberi perlakuan selama enam bulan menunjukkan tidak adanya kelainan patologi pada organ hati, limpa dan ginjal. Pemeriksaan SGOT dan SGPT untuk melihat fungsi hati diperoleh harga yang menunjukkan tidak ada kelainan fungsi hati yang diakibatkan karena hepatitis akut/kronis.

Kepustakaan.

1. Doner, FR 1971, Animal experiments in Pharmacological Analysis. Charks & Thomson, Springfield.
2. Dzulkarnain, Dermansyah : Pentingnya penilaian toksisitas bagi jamu/obat asli. Simposium Penelitian Tanaman Obat I, Desember 1975.
3. B.Dzulkarnain : LD₅₀ beberapa tanaman obat. Bulletin ISFI Jatim. No.3, 1975.
4. Farris E.J., Griffith J.Q., The rat in Laboratory investigation, Sec. Ed. 1949, Lippincott, London.
5. Lestari M., Noor Cholisa : Penyelidikan tentang cendawan dari jamu yang sudah ditarik dari peredaran. Simposium Obat Tradisionil I, Semarang 9 - 11 Desember 1976.
6. Muhilal : Mycotoxin.
Nutrien Research & Development Centre, Bogor.
7. Rencana Pembangunan Lima Tahun Kedua.
(1974/1975 - 1978/1979) : Buku ke III.
8. Soewarni Mansjoer : Penyelidikan daya kerja zat pahit yang terdapat dalam Semen Sw otenia Macrophylla terhadap gula - darah dan toksisitasnya. Bulletin ISFI Jatim. No. 5 - 6 tahun 1973.
9. Thomson H., Well C. 1952. Biometris.
10. Turner, R.A., Screening Methods in Pharmacology 1965.
Academic Press ed. I. 1965.

---0---

