

**UJI TOKSISITAS SUBKRONIS EKSTRAK VALERIAN
(*Valeriana officinalis*) PADA TIKUS WISTAR :
Studi Terhadap Gambaran Histologis Duodenum**

*SUBCHRONIC TOXICITY TEST OF VALERIAN EXTRACT (*Valeriana officinalis*) ON WISTAR RAT : Study of Duodenum Histologycal Appearance*

ARTIKEL ILMIAH

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai derajat sarjana strata-1 kedokteran umum**

**ANDRIANI WIDYA AYU KARTIKA
G2A006016**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
TAHUN 2010**

Uji Toksisitas Subkronis Ekstrak Valerian (*Valeriana Officinalis*)

Pada Tikus Wistar :

Studi Terhadap Gambaran Histologis Duodenum

Andriani Widya Ayu Kartika¹, Neni Susilaningsih²

ABSTRAK

Latar Belakang: Valerian (*Valeriana officinalis*) merupakan obat herbal yang banyak digunakan sebagai obat insomnia karena dapat menginduksi tidur dan salah satu kandungannya adalah tannin. Dosis tinggi tannin dapat menyebabkan iritasi membran mukosa pada duodenum tikus. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis adanya perbedaan gambaran histologis duodenum tikus wistar setelah pemberian ekstrak valerian (*Valeriana officinalis*) secara subkronis antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol

Metode: Penelitian eksperimental dengan rancangan *Post Test Only Controlled Group Design*. Sampel berupa 20 ekor tikus wistar jantan yang dibagi menjadi 1 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan. Pemberian ekstrak dilakukan secara per oral melalui sonde selama 3 bulan. K diberi aquades. P1, P2, P3 diberi ekstrak valerian dengan dosis berturut-turut 9, 18, dan 36 mg/ekor. Setelah tiga bulan dilakukan terminasi, diambil duodenum dan dibuat preparat histopatologi.

Hasil: Rerata skor kerusakan epitel pada kelompok K=1.16; P1=1.24; P2=1.92; P3=2.20. Hasil uji *Oneway Anova* terdapat perbedaan skor kerusakan epitel antar kelompok ($p=0,020$) dan hasil uji *post hoc* terdapat perbedaan bermakna antara K-P2($p=0,042$), K-P3($p=0,008$), dan P1-P3($p=0,013$).

Kesimpulan: Pemberian ekstrak valerian subkronis memberikan pengaruh terhadap gambaran histopatologi duodenum berupa kerusakan epitel mukosa mulai dari deskuamasi, erosi sampai dengan ulserasi. Hasil perhitungan skor integritas epitel mukosa duodenum pada kelompok perlakuan menunjukkan bahwa semakin tinggi dosis yang diberikan, semakin tinggi tingkat kerusakan epitel.

Kata kunci: Valerian, *Valeriana officinalis*, histologi duodenum

¹ Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

² Staf Pengajar Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

SUBCHRONIC TOXICITY TEST OF VALERIAN EXTRACT (*Valeriana officinalis*) ON WISTAR RAT : Study of Duodenum Histological Appearance

Andriani Widya Ayu Kartika¹, Neni Susilaningsih²

ABSTRACT

Background: Valerian (*Valeriana officinalis*) is a herbal medicine which used to insomnia therapy because it can induce sleep and one of compound is tannin. High dose of tannin cause irritation on wistar's duodenum mucous membrane. The aim of this study was to analyze the different of duodenum histological appearance after sub chronic treatment by valerian extract between treatment groups and control group.

Method: This research was an experimental study using The Post Test Only Controlled Group Design. Twenty male wistar rat were divided into 1 control group and 3 treatment groups. The treatment was given during 3 months. The control group was given aquadest. The treatment groups: P1, P2, P3 was given consecutively with 9, 18, 36 mg/rat of valerian extract. After three months, the wistar rat were terminated, duodenum were made into slides.

Result: The mean score of epithelial damage in the group K=1.16; P1=1.24; P2=1.92; P3=2.20. The results of Oneway Anova test there were differences in epithelial damage score between groups ($p=0,020$) and the post hoc tests found significant difference between the K and P2($p=0,042$), K and P3($p=0,008$), and P1 and P3($p=0,013$).

Conclusion: Subchronic treatment of valerian extract affect duodenum histological appearance as mucous epithelial damage from desquamation, erosion, until ulceration. The calculation result of integrity score of the duodenum mucosa epithelium in threatment groups indicate more higher dosage that given, more higher epithelial damage degree.

Keywords: Valerian, *Valeriana officinalis*, duodenum histological

¹ Undergraduate Student of Faculty of Medicine, Diponegoro University

² Lecturer of Histological Department, Faculty of Medicine, Diponegoro University

PENDAHULUAN

Organisasi Kesehatan Dunia memperkirakan 80% dari orang-orang di seluruh dunia bergantung pada obat-obatan herbal untuk kesehatan. Dua dekade terakhir di Amerika Serikat, peningkatan ketidakpuasan publik dengan biaya obat resep, digabungkan dengan minat kembali ke alam atau organik remedies, menyebabkan peningkatan dalam penjualan obat-obatan herbal dari 59% pada 1997.¹ Obat herbal diartikan sebagai obat-obatan yang di buat dari bahan tumbuhan, baik yang tumbuh liar ataupun dibudidayakan.² Salah satu kekayaan alam yang digunakan dalam obat herbal adalah valerian (*Valeriana officinalis*). Valerian mempunyai kandungan aktif berupa senyawa valepotriate, berbagai jenis alkaloida (aktinidin, katinin, valerianin, dan valerin), senyawa isovaleramida, senyawa GABA (gamma-aminobutyric acid), asam valerat, minyak atsiri, dan senyawa flavanon (hesperidin, 6-metilapigenin, dan linarin).³ Efek valerian ini dapat berupa depresif, sedatif, anti anxietas, anti kejang/spasme, relaksasi otot, dan anti ulcer. Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa valerian dapat digunakan untuk menginduksi tidur. Efek samping yang ditimbulkan oleh valerian berupa pusing, penglihatan kabur, nausea, cemas pada pagi hari, gangguan irama jantung, dilatasi pupil, dan eksitabel.^{4,5} Penggunaan dosis yang berlebih merupakan penyebab terjadinya efek samping tersebut.

Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kandungan tannin yang dimiliki oleh tanaman yang termasuk kelas dicotyledons dapat bereaksi dengan protein yang terdapat pada mucus dan permukaan sel epitel mukosa.⁶ Hasil dari reaksi antara tannin dengan permukaan sel epitel mukosa ini menyebabkan terbentuknya lapisan pelindung di epitel mukosa. Kadar tannin yang tinggi justru menyebabkan iritasi membran mukosa.⁷ Valerian termasuk dalam kelas dicotyledons memiliki kandungan tannin tersebut.

Penelitian secara keseluruhan terhadap efek valerian pada tubuh setelah penggunaan jangka panjang perlu dikembangkan, salah satunya mengenai mekanisme yang menyebabkan gangguan intestinal bagian atas. Pengamatan terhadap gambaran histopatologi dari mukosa intestinal bagian atas terutama

duodenum perlu dilaksanakan untuk mengetahui sejauh mana iritasi yang terjadi setelah penggunaan valerian dalam jangka lama (subkronis).

Berdasarkan hal-hal yang telah diuraikan pada di atas, maka dapat dirumuskan masalah, yaitu adakah perbedaan gambaran histologis duodenum tikus wistar setelah pemberian ekstrak valerian (*Valeriana officinalis*) secara subkronis antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol?

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis adanya perbedaan gambaran histologis duodenum tikus wistar setelah pemberian ekstrak valerian (*Valeriana officinalis*) secara subkronis antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

METODE

Penelitian dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, di Laboratorium Farmakologi dan Terapi untuk pemeliharaan, pemberian perlakuan, pengamatan, dan di Laboratorium Histologi untuk pemeriksaan gambaran histologis duodenum dan berlangsung selama kurang lebih lima bulan. Penelitian ini merupakan studi eksperimental laboratorik dengan *post test only controlled group design* yang menggunakan tikus Wistar sebagai hewan percobaan.

Perlakuan dilakukan setelah 20 ekor tikus Wistar diaklimatisasi di Laboratorium Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang dengan dikandangkan secara individual dan diberi ransum pakan standar dan minum selama satu minggu secara *ad libitum*. Tikus-tikus tersebut kemudian dibagi menjadi empat kelompok, yang masing-masing terdiri dari lima ekor tikus yang ditentukan secara acak. Setiap kelompok diberikan perlakuan pemberian ekstrak etanol valerian secara peroral menggunakan sonde lambung selama tiga bulan dengan dosis kontrol (K) hanya diberi aquadest, kelompok Perlakuan 1 (P1), kelompok Perlakuan 2 (P2), kelompok Perlakuan 3 (P3) diberi ekstrak etanol valerian berturut-turut 9, 18, 36mg/ekor.

Tikus diterminasi setelah akhir perlakuan. Organ duodenum diambil setelah tikus diterminasi, kemudian dibuat preparat histopatologi dengan pewarnaan Hematoksilin-Eosin (lampiran 2).

Tiap preparat dibaca dalam 5 lapangan pandang dengan perbesaran 400x. Sasaran yang dibaca adalah perubahan struktur epitel mukosa duodenum tikus Wistar yang diamati setiap lapangan pandang dengan penilaian menggunakan skor integritas epitel mukosa Barthel Manja.⁸

Data dari lima kelompok perlakuan dianalisis dengan uji normalitas Saphiro-Wilk, diteruskan dengan uji parametrik *Oneway Anova* dan dilanjutkan dengan analisis *post hoc*.

HASIL

Hasil pengamatan histologis duodenum setelah perlakuan selama tiga bulan terdapat pada tabel 1.

Tabel 1. Nilai rerata dan standar deviasi skor integritas epitel mukosa duodenum

Kelompok	N	Rerata	Standar deviasi
K	5	1.16	0.59
P1	5	1.24	0.43
P2	5	1.92	0.69
P3	5	2.20	0.42

Rerata skor integritas epitel mukosa duodenum P3 (2,2) lebih tinggi dibandingkan kelompok lain, sedangkan mean paling rendah terdapat pada kelompok K (1,16).

Uji *oneway anova* diperoleh nilai $p=0,020$, yang artinya terdapat perbedaan yang bermakna pada paling tidak 2 kelompok perlakuan.

Analisis data diteruskan menggunakan analisis *post hoc* untuk menilai perbedaan masing-masing kelompok dan diperoleh hasil sebagai berikut.

Tabel 2. Hasil uji statistik perbandingan antar kelompok

Kelompok	P1	P2	P3
K	0.819	0.042*	0.008*
P1	-	0.066	0.013*
P2		-	0.429

*Hasil analisis *post hoc* bermakna jika $p<0,05$

Dari analisis *post hoc*, diperoleh hasil bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dengan perlakuan 2 ($p=0,042$), kontrol dengan perlakuan 3 ($p=0,008$), dan perlakuan 1 dengan perlakuan 3 ($p=0,013$).

Gambar 2. Epitel mukosa duodenum mengalami deskuamasi

Gambar 1. Epitel mukosa duodenum normal

Gambar 4. Epitel mukosa duodenum mengalami ulserasi

Gambar 3. Epitel mukosa duodenum mengalami erosi

PEMBAHASAN

Semua obat yang masuk dalam tubuh melalui organ pencernaan akan diabsorpsi oleh tubuh. Proses absorpsi salah satunya dilakukan oleh organ duodenum. Duodenum berperan penting dalam masuknya zat-zat yang diperlukan oleh tubuh. Bahan obat termasuk dalam bahan eksogen. Bahan obat yang masuk dalam tubuh dapat menyebabkan kerusakan pada epitel permukaan duodenum.^{9,10}

Uji statistik terhadap efek valerian yang diberikan secara subkronis terhadap histopatologi epitel duodenum menunjukkan perbedaan setiap kelompoknya sesuai tingkatan dosis yang diberikan. Perbedaan ini mulai ditunjukkan pada kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan 2. Peningkatan kerusakan tersebut sesuai dengan konsep hubungan konsentrasi dan efek yang ditimbulkan. Konsentrasi tertentu dapat menimbulkan efek terapi namun juga dapat menimbulkan efek kerusakan pada jaringan. Semakin tinggi konsentrasi maka respon yang ditimbulkan semakin besar.¹¹

Kerusakan yang terjadi pada organ gastrointestinal terutama duodenum bisa disebabkan oleh banyak faktor. Faktor tersebut antara lain bahan eksogen dalam hal ini adalah valerian. Valerian memiliki banyak kandungan yang berperan menimbulkan efek terapi maupun efek toksik. Salah satu kandungan yang terdapat dalam valerian adalah tannin. Condensed Tannin (CT) tidak diabsorpsi oleh traktus gastrointestinal. Toksisitas CT yang terdapat pada tannin menyebabkan kerusakan dari traktus gastrointestinal termasuk duodenum sehingga mudah teriritasi. Tannin akan bereaksi dan berikatan dengan protein pada mukus dan sel epitel mukosa (astringensi). Proses astringensi menyebabkan mukosa akan mengikat lebih kuat dan menjadi kurang permeabel. Tingginya dosis tannin akan meningkatkan proses astringensi yang menyebabkan iritasi pada mukosa.⁵

Tingkat kerusakan epitel mukosa duodenum berupa erosi mukosa yaitu kehilangan sebagian dari ketebalan mukosa dan ulserasi mukosa yaitu hilangnya seluruh tebal mukosa dan sering menembus lapisan yang lebih dalam.¹⁰ Penurunan produksi mukus di duodenum dapat terjadi akibat penghambatan kelenjar penghasil mukus duodenum yang disebut kelenjar Brunner. Aktivasi kelenjar Brunner dihambat oleh stimuli simpatis. Stimuli simpatis meningkat pada keadaan stress kronis, sehingga terdapat hubungan antara stress kronis dan pembentukan ulkus.¹²

Penelitian sebelumnya didapatkan hasil perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok P4 (22,2 kali dosis lazim). Penelitian ini dilakukan secara akut sehingga perbedaan bermakna baru muncul pada kelompok perlakuan P4. Hal tersebut terjadi karena absorpsi valerian pada duodenum sedikit.¹³

Pemberian ekstrak valerian pada dosis 18 mg (P2) secara subkronis menunjukkan perubahan gambaran histopatologi epitel mukosa duodenum yang bermakna dibandingkan kelompok kontrol. Hal ini disebabkan oleh konsentrasi valerian yang tinggi dan lamanya pemberian valerian merusak epitel permukaan dari mukosa duodenum. Kemungkinan tikus mengalami stress akibat pemberian ekstrak valerian melalui sonde dapat juga mempengaruhi terjadinya kerusakan epitel duodenum.

Nilai rerata integritas epitel mukosa duodenum pada kelompok kontrol diperoleh angka 1,16. Hal ini menunjukkan sudah terjadi deskuamasi epitel pada kelompok kontrol. Hal ini dapat disebabkan karena banyak faktor, seperti stress pada tikus itu sendiri, pemberian obat dengan sonde yang kurang steril, dan lain sebagainya.

Pengamatan gambaran mikroskopis duodenum dilakukan oleh satu observer di bawah supervisi ahli Patologi Anatomi untuk menghindari bias pengamatan. Metode yang digunakan adalah *double blinded*, dimana kedua pengamat tidak mengetahui mana yang kelompok kontrol dan mana yang kelompok perlakuan.

SIMPULAN DAN SARAN

Penelitian ini menunjukkan adanya kerusakan lebih banyak secara bermakna pada kelompok perlakuan dibanding dengan kelompok kontrol menurut hasil perhitungan skor integritas epitel mukosa duodenum. Penelitian ini juga didapatkan hasil perhitungan skor integritas epitel mukosa duodenum pada kelompok perlakuan menunjukkan perubahan patologis sesuai tingkatan dosis yang diberikan. Semakin tinggi dosis yang diberikan, semakin tinggi tingkat kerusakan epitel yaitu sampai terjadinya ulserasi.

Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk meneliti potensi toksisitas dari ekstrak valerian secara kronis.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada PT Jamu Borobudur dan dr. Noor Wijayahadi, M.Kes, PhD yang telah mendukung pelaksanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Herbalis. [homepage on the Internet]. No date [cited 2009 Dec 29]. Available from : http://www.ezcobar.com/dokter-online/dokter15/index.php?option=com_content&view=article&id=67:tanaman-herbalism&catid=50:alternatif&Itemid=76

2. Gan S. Kewaspadaan dalam menggunakan obat herbal. Dalam: Seminar Obat Tradisional, Suplemen, dan Health Food. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2003
3. Valerian Obat Insomnia Alami. [homepage on the Internet]. No date [cited 2009 Dec 29]. Available from : <http://www.apoteker.info/Pojok%20Herbal/valerian.htm>
4. Valerian (*Valeriana officinalis*) – Oral. [homepage on the Internet]. No date [cited 2009 Dec 29]. Available from : http://www.medicinenet.com/valerian_valeriana_officinalis-oral/article.htm
5. Herbs At a Glance National Center For Complementary and Alternative Medicine. Valerian. [homepage on the Internet]. C2008 [cited 2009 Jan 16]. Available from : http://nccam.nih.gov/health/valerian/D272_Herbs.pdf
6. Cannas A. Tannins : fascinating but sometimes dangerous molecule. [homepage on the Internet] c2008 [cited 2010 Jan 16]. Available from : <http://www.ansci.cornell.edu/plants/toxicagents/tannin.html>
7. Yardley K. Herbs for Digestive Function. [homepage on the Internet] c2004 [cited 2010 Jan 16]. Available from : <http://clincancersreas.aacrjournals.org/cgi/reprint/9/8/3115.pdf>
8. Manja B, Hapfelmeier S, Quintanilla - Martinez L, Kremer M, Rohde M, Hogardt M, et al. Pretreatment of mice with streptomycin provides a *Salmonella enterica* serovar *typhimurium* colitis model that allows analysis of both pathogen and host. [homepage on the Internet] c2003 [cited 2009 Jan 31]. Available from <http://iai.asm.org/cgi/content/full/71/5/2839>
9. Robbins S, Kumar V. Basic Pathology ed 7 volume 1 terjemahan. Jakarta: EGC; 2007
10. Underwood JCE. General and systematic pathology ed 2 volume 1 terjemahan. Jakarta: EGC; 1999
11. Hadley S, Petry JJ. Valerian. [homepage on the Internet] c2003 [cited 2010 Jan 14]. Available from : <http://www.aafp.org/afp/2003/0415/p1755.html>
12. Corwin EJ. Handbook of pathophysiology ed 3 terjemahan. Jakarta : EGC; 2009
13. Lestari N. Uji toksisitas akut ekstrak valerian (*valeriana officinalis*) terhadap gastrointestinal mencit Balb/C. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro karya tulis ilmiah belum dipublikasikan; 2009