

**UJI TOKSISITAS SUBKRONIS VALERIAN
(*Valeriana officinalis*) TERHADAP
GASTER TIKUS WISTAR**

*SUBCHRONIC TOXICITY TEST OF VALERIAN (Valeriana officinalis) ON
GASTER OF WISTAR RAT*

**LAPORAN AKHIR HASIL PENELITIAN
KARYA TULIS ILMIAH**

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

**HANIF ANDHIKA WARDHANA
G2A 006 076**

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

Uji Toksisitas Subkronis Ekstrak Valerian (*Valeriana officinalis*) Terhadap Gaster Tikus Wistar

Hanif Andhika Wardhana¹, Neni Susilaningsih²

ABSTRAK

Latar Belakang: Valerian (*Valeriana officinalis*) merupakan salah satu obat tradisional yang memiliki beberapa kandungan senyawa kimia aktif. Salah satu kandungan senyawa kimianya adalah tannin. Dosis tinggi tannin dapat mengiritasi mukosa gastrointestinal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek subkronis ekstrak valerian terhadap gaster tikus wistar.

Metode: Penelitian eksperimental dengan rancangan *Post Test Only Controlled Group Design*. Sampel berupa 20 ekor tikus wistar 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 dosis 9,18,32 mg per tikus. Tiga bulan kemudian dilakukan terminasi, gaster diambil, dan dibuat preparat histopatologi.

Hasil: Data makroskopis gaster dianalisa dengan uji *Kruskal-Wallis* dan didapatkan $p=0,392$. Data histopatologi gaster dianalisa menggunakan uji *Kruskal-Wallis* didapatkan $p=0,007$ dan dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*, diperoleh hasil bahwa terdapat perbedaan bermakna antara K-P1($p=0,033$), K-P2($p=0,008$), K-P3($p=0,014$), dan P1-P2($p=0,032$).

Kesimpulan: Pemberian ekstrak valerian secara subkronis tidak memberikan pengaruh signifikan terhadap gambaran makroskopis namun memberikan pengaruh signifikan terhadap gambaran histopatologi gaster tikus wistar

Kata kunci: Valerian, tannin, histopatologi gaster

¹ Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

² Staf Pengajar Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Hanif Andhika Wardhana¹, Neni Susilaningsih²

Abstract

Background: Valerian (*Valeriana officinalis*) is one of traditional medicine that has some active chemical compounds. One of the chemical compounds is tannin. High dose of tannin might cause irritation on gastrointestinal mucous membrane. This study aimed to examine the subchronic effect of valerian extract on gaster of wistar rat.

Method: This research was an experimental study using The Post Test Only Controlled Group Design. 20 male Balb/c mice were divided into 1 control group and 3 treatment groups. The extract is given orally for three months. The control group was given aquadest, P1, P2, P3 were given doses of 9,18,32 mg valerian extract per rat. Three months later rats were terminated, and gaster were made into slides.

Result: Gastric macroscopic data were analyzed using Kruskal-Wallis test and obtained $p = 0.392$. Gastric histopathology data were analyzed using the Kruskal-Wallis test and showed $p = 0.007$ and continued with the Mann-Whitney test showed that there were significant differences between the K-P1 ($p = 0.033$), K-P2 ($p = 0.008$), K-P3 ($p = 0.014$), and P1-P2 ($p = 0.032$).

Conclusion: The subchronic administration of valerian extract has no significant influence on the macroscopic of gaster but exerts significant influence on gastric histopathological of rats.

Keywords: Valerian, tannin, gastric histopathological

¹ Undergraduate Student, medical faculty of Undip, Semarang

² Lecturer of Hystology Department, medical faculty of Undip, Semarang

PENDAHULUAN

Dewasa ini perkembangan pengobatan tradisional yang merupakan salah satu pengobatan dan perawatan cara lain di luar ilmu kedokteran telah begitu pesat. Fenomena ini terutama terjadi di Indonesia yang sejak dahulu dikenal memiliki kekayaan alam berupa tanaman obat tradisional yang melimpah. Oleh karena itu, obat tradisional ini harus dikembangkan dan diteliti agar dapat dipertanggungjawabkan manfaat dan keamanannya.^{1,2}

Uji toksisitas subkronis adalah uji ketoksikan suatu bahan kimia setelah pemberiannya dalam dosis berulang dalam kurun waktu antara satu sampai tiga bulan (90 hari).³ Salah satu dari obat tradisional yang patut diteliti adalah valerian (*Valeriana officinalis*). Tanaman ini telah dikenal sebagai obat sejak zaman Yunani dan Romawi kuno yang diantaranya disebutkan oleh Hippocrates dan Galen.⁴

Manfaat utama valerian yang telah dikenal luas adalah untuk mengatasi gangguan tidur, namun selain itu valerian juga dapat berfungsi sebagai hipnotik, anti-anxietas, spasmolitik dan dilator koroner serta antiaritmia.⁵

Bagian yang diekstrak adalah bagian akar. Lebih dari 150 senyawa terkandung dalam valerian dan sebagian besar adalah senyawa yang aktif secara fisiologis.⁵ Senyawa aktif dalam valerian antara lain minyak esensial volatil (valeric acid), valepotriates, pyridine alkaloids, furanofuran lignans, dan asam amino bebas seperti GABA, tyrosine, arginine, dan glutamine.⁶

Semua obat herbal memiliki potensi toksisitas yang disebabkan oleh pestisida, herbisida, logam berat maupun kandungan aktif herbal itu sendiri. Toksisitas dari valerian tergolong rendah dan tidak ditemukan efek samping yang berat. Efek samping yang telah diketahui berupa sakit kepala, pruritus, dan gangguan gastrointestinal berupa mual. Valerian juga masuk dalam daftar FDA sebagai obat aman dan diperbolehkan untuk dikonsumsi sebagai makanan.⁵

Obat akan mengalami beberapa proses di dalam tubuh yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme dan eliminasi. Gaster adalah salah satu organ tubuh yang akan mengabsorpsi senyawa atau bahan yang diberikan peroral.⁷

Berdasarkan hal-hal yang telah diuraikan pada di atas, maka dapat dirumuskan masalah yaitu apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak valerian (*Valeriana officinalis*) secara subkronis terhadap gambaran makroskopis dan mikroskopis gaster tikus wistar?

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek toksisitas subkronis ekstrak valerian (*Valeriana officinalis*) terhadap gaster tikus wistar.

METODE

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmakologi dan Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang pada bulan Desember 2009 hingga bulan Juni 2010. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan desain yang *Post Test-Only Controlled Group Design*. Data yang dikumpulkan dalam penelitian ini adalah data primer hasil penilaian terhadap gambaran makroskopis dan mikroskopis dari organ gaster tikus.

Dua puluh ekor tikus wistar mengalami masa adaptasi selama 7 hari sebelum perlakuan dengan dikandangkan dan diberi ransum pakan standard dan minum secara *ad libitum*. Sampel kemudian dibagi secara acak menjadi 4 kelompok yang masing – masing terdiri dari 5 ekor mencit yaitu kelompok kontrol (K), perlakuan 1 (P1), perlakuan 2 (P2) dan perlakuan 3 (P3). Kelompok kontrol (K) hanya diberi aquadest per oral. Kelompok perlakuan 1 (P1) diberi dosis ekstrak valerian 9 mg. Kelompok perlakuan 2 (P2) diberi dosis ekstrak valerian 18 mg. Kelompok perlakuan 3 (P3) diberi dosis ekstrak valerian 36 mg.

Pemberian ekstrak valerian (*Valeriana officinalis*) pada tikus dilakukan melalui sonde setiap hari selama tiga bulan. Setelah tiga bulan dilakukan terminasi pada tikus, kemudian organ gaster diambil, dibersihkan dan diamati secara makroskopis dengan menggunakan kaca pembesar untuk menilai tingkat kerusakan mukosa menggunakan skor.

Gaster selanjutnya dibuat preparat yang diproses dengan metode baku histologi dengan pewarnaan HE. Tiap preparat dibaca dalam 5 lapangan pandang dengan perbesaran 100x. Sasaran yang dibaca adalah perubahan struktur epitel mukosa gaster tikus yang diamati setiap lapangan pandang dengan menilai skor integritas epitel mukosa berdasarkan modifikasi penilaian Manja Barthel.⁹

Data dari lima kelompok perlakuan dianalisis dengan uji normalitas uji *Saphiro-Wilk* kemudian diteruskan dengan uji non parametrik *Kruskal-Wallis* dan uji *Mann-Whitney*.

Hasil pengamatan makroskopis gaster tikus wistar setelah 3 bulan perlakuan dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Nilai median, minimum, dan maximum makroskopis gaster

Kelompok	N	Median	Minimum	Maximum
K	5	0,00	0,00	0,00
P1	5	0,00	0,00	1,00
P2	5	0,00	0,00	0,00
P3	5	0,00	0,00	0,00

Tabel menunjukkan bahwa makroskopis permukaan mukosa gaster pada hampir seluruh sampel dari tiap kelompok memperoleh skor 0 (makroskopis normal), hanya satu tikus pada kelompok P1 yang memperoleh skor 1. Data kemudian diuji dengan uji non parametrik *Kruskal-Wallis*. Hasilnya tidak didapatkan perbedaan makroskopis permukaan mukosa gaster yang bermakna ($p=0,392$).

Hasil penilaian mikroskopis gaster tikus wistar setelah 3 bulan perlakuan dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Nilai median, minimum, dan maximum skor integritas epitel mukosa gaster

Kelompok	N	Median	Minimum	Maximum
K	5	1,00	0,60	1,00
P1	5	1,40	1,00	2,00
P2	5	2,00	1,00	2,00

P3	5	1,40	1,00	3,00
----	---	------	------	------

Median skor integritas epitel mukosa gaster pada kelompok P2 (2,00) paling tinggi dibandingkan kelompok lain, sedangkan median paling rendah terdapat pada kelompok K (1,00).

Gb.1 Box plot skor integritas epitel mukosa gaster

Pada uji *Kruskal-Wallis*, diperoleh nilai $p=0,007$ yang artinya paling tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara dua kelompok. Analisis data diteruskan menggunakan uji *Mann-Whitney* untuk menilai perbedaan masing-masing kelompok dan diperoleh hasil sebagai berikut.

Tabel 5. Hasil uji statistik perbandingan antar kelompok

Kelompok	K	P1	P2	P3
K	-	0,033*	0,008*	0,014*
P1	0,033*	-	0,032*	0,743
P2	0,008*	0,032*	-	0,163
P3	0,014*	0,743	0,163	-

*Hasil uji *Mann-Whitney* bermakna jika $p<0,05$

Dari uji *Mann-Whitney*, diperoleh hasil bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dengan perlakuan 1 ($p=0,033$), kontrol dengan perlakuan 2 ($p=0,008$), kontrol dengan perlakuan 3 ($p=0,014$), dan perlakuan 1 dengan perlakuan 2 ($p=0,032$).

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak valerian secara subkronis pada gambaran makroskopis gaster memberikan

hasil yang tidak bermakna ($p=0,392$), namun pada skor integritas epitel mukosa gaster memberi hasil yang bermakna ($p=0,007$).

Hal ini menunjukkan bahwa pemberian valerian secara subkronis dalam berbagai dosis memberi pengaruh berupa kerusakan secara mikroskopis, namun tidak memberi dampak yang nyata terhadap kondisi makroskopis gaster yang diamati dari mukosanya. Hasil ini selaras dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan ekstrak valerian memang mampu memberikan efek yang merusak terhadap epitel mukosa gaster.¹⁰

Kemungkinan besar faktor penyebab kerusakan mukosa gaster adalah zat kimia yang terkandung dalam tanaman herbal semacam valerian. Kandungan zat kimia seperti tannin dan senyawa-senyawa yang bersifat basa lemah dapat menjadi faktor agresif sehingga menimbulkan efek samping yang dapat merusak jaringan.

Patogenesis tersering timbulnya efek merusak dari tanaman herbal adalah terjadinya iritasi pada mukosa. Senyawa-senyawa yang merusak mukosa lambung juga dapat mengubah permeabilitas sawar epitel lambung ini, sehingga memungkinkan difusi balik asam klorida yang mengakibatkan kerusakan jaringan. Salah satu senyawa kimia yang terkandung di dalam valerian adalah tannin. Tannin akan bereaksi dan berikatan dengan protein pada mukus dan sel epitel mukosa ketika ia melewati membran mukosa traktus gastrointestinal. Proses ini disebut astringensi. Dosis tinggi tannin akan menyebabkan astringensi berlebihan sehingga berpotensi menyebabkan iritasi mukosa.¹¹

Dosis tinggi tannin tidak hanya berikatan dengan protein tetapi mampu membentuk presipitasi dengan protein yang terdapat dalam mukus tersebut sehingga menyebabkan gangguan terhadap keutuhan membran sel, selain itu tannin mampu melakukan penetrasi melewati membran sel epitel mukosa. Tannin juga dapat mengurangi sekresi mukus yang merupakan barier protektif. Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa komponen dari

kondensasi tannin dapat merusak mukosa tractus gastrointestinal sehingga mudah teriritasi.¹⁰

Derajat beratnya iritasi, tergantung respon mukosa yang bervariasi dari deskuamasi sel sampai erosi dan perdarahan. Erosi merupakan daerah yang kehilangan sebagian mukosa sedangkan ulserasi adalah hilangnya seluruh tebal mukosa.¹²

SIMPULAN

Pemberian ekstrak valerian secara subkronis menghasilkan perbedaan tidak bermakna pada gambaran makroskopis gaster tikus wistar antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol berdasarkan kriteria peneliti, namun hasil perhitungan skor integritas epitel mukosa gaster berdasarkan modifikasi kriteria Barthel Manja menunjukkan adanya perbedaan bermakna pada gambaran mikroskopis gaster pada masing - masing kelompok dosis ekstrak Valerian yang bertingkat dibandingkan dengan kelompok kontrol.

SARAN

Meskipun tidak menimbulkan kerusakan yang nyata secara makroskopis, namun penggunaan valerian dalam jangka waktu subkronis harus diperhatikan terutama efeknya terhadap epitel gaster.

UCAPAN TERIMA KASIH

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

DAFTAR PUSTAKA

1. Katno, Pramono S. Tingkat manfaat dan keamanan tanaman obat dan obat tradisional. [homepage on the Internet]. [cited 2010 August 21]. Available from: http://Cintaialam.tripod.com/keamanan_obat%20tradisional.pdf.
2. Keputusan Menkes RI no.0584/Menkes/SK/VI/1995. Sentra pengembangan dan penerapan pengobatan tradisional. [serial on the Internet]. 1995 [cited 2009 Des 29]. Available from: http://www.pom.go.id/public/hukum_perundangan/pdf/SK_Menkes_0584.pdf
3. Klaassen CD, Eaton DL. Cassaret's and Doull's Toxicology: The basic science of poison. North America: The McGraw-Hill Companies, Inc. ; 2001
4. Valerian. [homepage on the Internet] 2008 [cited 2009 Des 29]. Available from: <http://www.ods.od.nih.gov/factsheets/valerian.asp>
5. Kemper KJ. Valerian (*Valeriana officinalis*). Longwood Herbal. [serial on the Internet] 1999. [cited 2009 Des 29]. Available from: <http://www.longwoodherbal.org/valerian/valerian.pdf>
6. Hadley S, Petry JJ. Valerian. [homepage on the Internet] 2003 [cited 2009 Des 29]. Available from: <http://www.aafp.org/afp/2003/0415/p1755.html>
7. Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. Farmakologi ulasan bergambar. Edisi 2. Jakarta: Widya Medika, 2001
8. Eroschenko VP. Atlas histologi di fiore dengan korelasi fungsional. Edisi 9. Jakarta: EGC; 2003
9. Barthel M, 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. [cited 2010 Feb 3]. Available from: <http://iai.asm.org/cgi/content/full/71/5/2839>
10. Lestari N. Uji toksisitas akut ekstrak Valerian (*Valeriana officinalis*) terhadap gastrointestinal mencit Balb/c [Karya Tulis Ilmiah S1]. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; 2009
11. Cannas A. Tannins: fascinating but sometimes dangerous molecules. [homepage on the Internet] 2008 [cited 2010 August 21]. Available from: <http://www.ansci.cornell.edu/plants/toxicagents/tannin.html>

12. Robbins SL, Kumar V. Staf pengajar laboratotium PA FK Unair, tulisan editor. Buku ajar patologi II. 4th ed. Jakarta: EGC; 1995