



**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK VALERIANA
OFFICINALIS DOSIS BERTINGKAT TERHADAP
GAMBARAN MIKROSKOPIS PARU TIKUS WISTAR**

THE EFFECT OF VALERIANA OFFICINALIS ON LUNG MICROSCOPIC
APPEARANCE OF WISTAR RAT

ARTIKEL ILMIAH

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

**YESI MARDHATILLAH
G2A 006 201**

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

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK VALERIANA OFFICINALIS
DOSIS BERTINGKAT TERHADAP GAMBARAN MIKROSKOPIS PARU
TIKUS WISTAR**

Yesi Mardhatillah¹, Ratna Damma Purnawati²

ABSTRAK

Latar Belakang: Valerian (*Valeriana officinalis*) merupakan salah satu tanaman alami yang memiliki efek sedatif yang kini mulai digunakan sebagai obat tradisional untuk mengatasi masalah gangguan tidur. Valerian mengandung logam Cd yang bersifat toksik terhadap paru. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak *Valeriana officinalis* per oral dosis bertingkat terhadap gambaran mikroskopis paru tikus wistar.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan *Post Test - Only Control Group Design*. Jumlah sampel 20 ekor tikus wistar dan dibagi menjadi 4 kelompok secara random, yaitu 1 kelompok kontrol (K) diberi pakan standar, dan 3 kelompok perlakuan (P1, P2, P3) masing-masing diberi ekstrak valerian dengan dosis 9 mg/kg BB, 18 mg/kg BB, dan 36 mg/kg BB melalui sonde lambung. Perlakuan selama 3 bulan. Pada hari terakhir, tikus dimatikan, paru diambil dan diamati gambaran mikroskopisnya. Data dianalisis dengan uji *Kruskal-Wallis* dilanjutkan uji *Mann-Whitney*.

Hasil: Hasil penelitian pemberian ekstrak valerian didapatkan gambaran mikroskopis paru berupa deskuamasi, erosi dan ulserasi pada epitel mukosa bronkiolus terminalis. Hasil uji statistik mikroskopis paru antara kontrol (K) dan perlakuan (P1,P2,P3) adalah terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$), namun antara P1-P2 tidak bermakna ($p > 0,05$).

Simpulan: Pemberian ekstrak akar valerian berpengaruh terhadap gambaran mikroskopis paru tikus wistar.

Kata kunci: Valerian, gambaran mikroskopis paru

¹Mahasiswa program pendidikan S-1 kedokteran umum FK Undip

²Staf pengajar bagian Histologi FK Undip, Jl. Dr. Sutomo No.18 Semarang

THE EFFECT OF VALERIANA OFFICINALIS ON LUNG MICROSCOPIC APPEARANCE OF WISTAR RAT

Yesi Mardhatillah¹, Ratna Damma Purnawati²

ABSTRACT

Background: *Valerian (Valeriana officinalis) is one of natural substances that has sedative effect and being use for solving insomnia as traditional medicine nowadays. Valerian contains metal cadmium that already known as toxic agent on lung. This study is aiming to know the effect of valerian on lung microscopic appearance of wistar rat.*

Methods: *This study is an experimental with design Post Test - Only Control Group Design. 20 rats divided into 4 groups randomly. 1 control group (K) that had been given standard food, and 3 treatment groups (P1, P2, P3) that had been given valerian in 9 mg/kg BB, 18 mg/kg BB, and 36 mg/kg BB dosages via gastric sonde. Treatment was given for 3 months. The termination was done on the last day, the lung was taken to be observed the microscopic appearance. Data were analyzed by Kruskal-Wallis and continued by Mann-Whitney test.*

Result: *The study showed that between control group (K) and treatment group (P1, P2, P3) there is microscopic appearance such as deskuamasi, erotion, ulceration. Statistic test on lung microscopic showed that between control group (K) and treatment group (P1, P2, P3) with $p < 0,05$, but between P1 and P2 with $p > 0,05$.*

Conclusion: *The treatment of valerian extract showed there is an effectt on lung microscopic appearance of wistar rat.*

Keywords: *Valerian, lung's microscopic appearance*

¹*Student of Medical Faculty S-1 programs, Diponegoro University, Semarang*

²*Lecturer of Histology Departement of Medical Faculty, Dr. Sutomo No.18 Semarang*

PENDAHULUAN

Baru-baru ini terjadi fenomena baru dalam masyarakat dalam bidang kesehatan yaitu makin banyaknya penggunaan tanaman alami berkhasiat sebagai pengobatan alternatif. Hal ini terjadi akibat beberapa masalah dalam bidang kesehatan antara lain karena pola pikir masyarakat yang menurun. Mereka berpikir bahwa obat alternatif merupakan obat yang aman dan hampir tidak ada efek samping karena berasal dari bahan alami dan mudah mendapatkannya. Penggunaan obat alternatif ini salah satunya dalam mengatasi gangguan tidur.¹

Gangguan tidur merupakan salah satu gangguan yang sangat menghambat produktivitas kerja seseorang, di mana jaman sekarang dituntut untuk memiliki stamina dan produktivitas yang tinggi. Kebanyakan dari para penderita gangguan tidur ini memilih untuk tidak menggunakan obat – obat keras seperti golongan psikotropika sebagai solusi gangguan mereka. Beberapa orang memilih jalan alami untuk mengatasi gangguan tersebut, yaitu dengan mengkonsumsi tanaman obat valerian.²

Valerian adalah tanaman obat yang memiliki sifat sedatif pada susunan saraf pusat. Obat ini juga memiliki efek mengurangi rasa nyeri (analgesik) dan menginduksi tidur.³ Selain untuk mengatasi gangguan tidur, valerian juga digunakan secara tradisional untuk mengobati nyeri pada gastrointestinal dan irritable bowel syndrome. Namun keamanan valerian bila digunakan dalam jangka waktu lama belum dibuktikan.⁴

Valerian terbukti mengandung logam Cd pada studi dengan menggunakan spektrofotometer.⁵ Cd merupakan logam berat yang berbahaya karena elemen ini beresiko tinggi terhadap pembuluh darah. Secara prinsipil pada konsentrasi rendah berefek terhadap gangguan pada paru, emfisema dan renal tubular disease yang kronis. Keracunan kronis terjadi bila memakan atau inhalasi dosis kecil Cd dalam waktu yang lama dan bisa menyebabkan kematian oleh karena terjadinya edema paru. Apabila pasien tetap bertahan, akan terjadi emfisema atau gangguan paru-paru yang jelas terlihat.⁶

Selain mengandung logam-logam tersebut valerian juga mengandung bahan lainnya salah satunya adalah GABA yang memberikan efek sedatif. Dalam suatu penelitian didapatkan bahwa valerian memberikan efek vasodilatasi pada pembuluh darah paru karena adanya respon pada reseptor GABA di paru terhadap ekstrak *valerian officinalis*.⁷

Paru sebagai organ vital memiliki respon toksisitas. Respon toksisitas tersebut adalah iritasi, sel nekrosis, fibrosis, emfisema, asma, dan kanker. Perubahan ini akan memberikan gambaran mikroskopik yang berbeda terhadap paru normal.⁸

Dengan dasar tersebut serta mempertimbangkan potensi herbal valerian yang cukup tinggi, maka penulis tertarik untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak *valerian officinalis* dengan dosis bertingkat terhadap gambaran histopatologi organ paru. Dengan memperhatikan uraian pada latar belakang masalah maka dapat dirumuskan masalah: Apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak *Valeriana officinalis* per oral dosis bertingkat terhadap gambaran

mikroskopis paru tikus wistar. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak *Valeriana officinalis* per oral dosis bertingkat terhadap gambaran mikroskopis paru tikus wistar. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memacu minat masyarakat pada umumnya dan para peneliti serta ilmuwan pada khususnya untuk lebih menghargai dan mengembangkan obat dari tanaman tradisional, mendukung dan melengkapi data ilmiah obat tradisional tentang penelitian efek *Valeriana officinalis* pada tingkat hewan coba, dan mendorong penelitian – penelitian selanjutnya untuk meneliti pengaruh *Valeriana officinalis* terhadap organ-organ lain.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan selama kurang lebih 4 bulan di Laboratorium Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang sebagai tempat pemeliharaan dan perlakuan terhadap hewan coba dan Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang sebagai tempat pembuatan preparat paru hewan coba. Rancangan Penelitian yang dipakai adalah penelitian eksperimental laboratorik dengan desain yang dipakai adalah *Post Test Only Control Group Design*.

Populasi penelitian adalah 20 ekor tikus wistar yang memenuhi kriteria inklusi yaitu jantan, umur 8 minggu, berat badan 200-300 gram, sehat, tidak ada kecacatan anatomis, dan mati selama penelitian, sedangkan untuk kriteria eksklusi yaitu terdapat kecacatan anatomis selama penelitian dan mati selama aklimatisasi.

Tikus tersebut dibagi menjadi 1 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan yang ditentukan secara acak. Kelompok kontrol terdiri dari K, sedangkan kelompok perlakuan terdiri dari P1, P2, dan P3. K diberi pakan standar, sedangkan P1, P2, dan P3 masing-masing diberi ekstrak valerian dengan dosis 9 mg/kg BB, 18 mg/kg BB, dan 36 mg/kg BB melalui sonde lambung. Setelah perlakuan selama 3 bulan, tikus diterminasi lalu paru dari tikus tersebut diambil untuk dibuat preparat histologi dengan pewarnaan HE. Dari setiap preparat organ diamati di bawah mikroskop dengan perbesaran 400x.

Data yang dikumpulkan berupa data primer yaitu luas kerusakan daerah bronkiolus terminalis. Kriteria penilain epitel mukosa bronkiolus terminalis dibagi menjadi 4, yaitu:

- 1) Skor 0 = normal
- 2) Skor 1 = deskuamasi epitel
- 3) Skor 2 = erosi
- 4) Skor 3 = ulserasi

Perhitungan dilakukan dengan melihat seberapa luas daerah yang mengalami kerusakan berdasarkan kriteria tersebut. Penilaian luas kerusakan ini dibagi menjadi 5, yaitu:

- 1) skor 0 = normal dengan luas kerusakan 0%,
- 2) skor 1 = abnormal dengan luas kerusakan 1%-25%,
- 3) skor 2 = abnormal dengan luas kerusakan 26%-50%,
- 4) skor 3 = abnormal dengan luas kerusakan 51%-75%
- 5) skor 4 = abnormal dengan luas kerusakan >75%

Analisis data dilakukan uji normalitas distribusi dengan uji *Shapiro-wilk* dengan hasil didapatkan distribusi data tidak normal, selanjutnya dilakukan uji non parametric yaitu uji beda *Kruskal Wallis*. Hasil yang didapatkan dari uji beda *Kruskal Wallis* adalah $p < 0,05$, kemudian dilanjutkan uji *Mann-Whitney*.

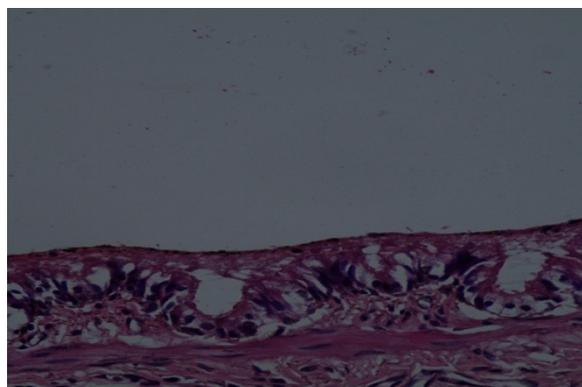
HASIL PENELITIAN

Data deskriptif indeks histopatologi pada setiap kelompok ditampilkan pada tabel 1.

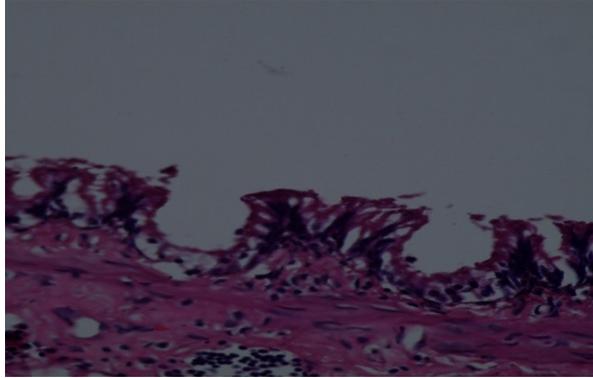
Tabel. 1 Nilai skor perubahan struktur bronkiolus terminalis Kelompok

	Median	Max	Min		
Kontrol		3	6	1	
Perlakuan 1		6	11	6	
Perlakuan 2	7		14	6	
Perlakuan 3		20	21	19	

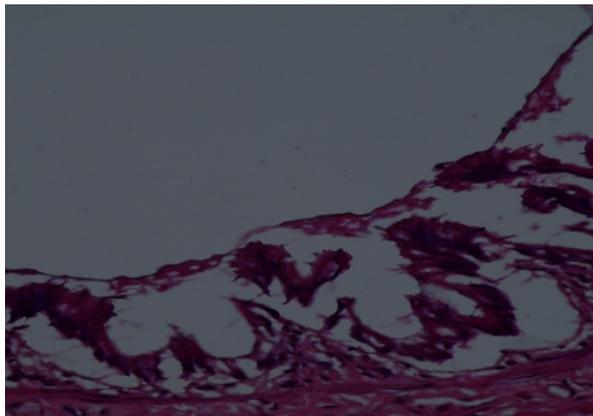
Gambaran hasil pengamatan mikroskopis yang mewakili masing-masing kelompok perlakuan dapat dilihat pada gambar 1-4



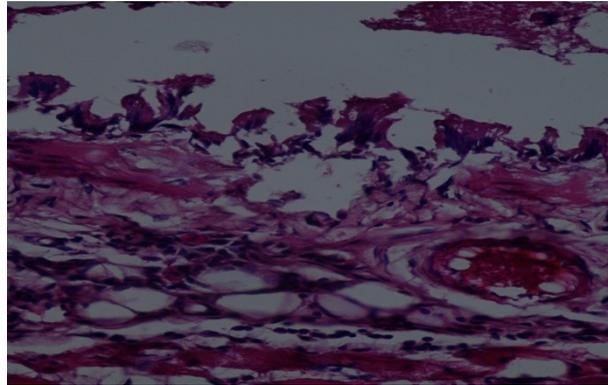
Gambar 1: Panah hijau menunjukkan gambaran histopatologi bronkiolus terminalis pada kelompok K (normal)



Gambar 2: Panah hijau menunjukkan gambaran histopatologi bronkiolus terminalis pada kelompok P1 (deskuamasi epitel)



Gambar 3: Panah hijau menunjukkan gambaran histopatologi bronkiolus terminalis pada kelompok P2 (erosi)



Gambar 4: Panah hijau menunjukkan gambaran histopatologi bronkiolus terminalis pada kelompok P3 (ulserasi)

Skor histopatologi paru dilakukan uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk* dan didapatkan distribusi data tidak normal, maka dilanjutkan dengan uji *Kruskal-Wallis*. Uji *Kruskal-Wallis* didapatkan perubahan struktur mikroskopis paru pada dua kelompok dengan nilai $p=0,002$ ($p<0,05$) yang menunjukkan adanya perbedaan bermakna. Hasil uji *Mann-Whitney* untuk menilai perbedaan antar kelompok dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Nilai p pada uji *Mann-Whitney* antar kelompok

Kelompok	K	P1	P2
P1	0,034*		
P2	0,023*	0,502	
P3	0,008*	0,007*	0,008*

*ada perbedaan yang bermakna ($p<0,05$)

Kelompok

P3
P2
P1
Kontrol

Skor

25
20
15
10
5
0
8
16
17

Gambar 5. Grafik Plot Kerusakan Bronkiolus Terminalis

Hasil uji beda antara kelompok kontrol dengan perlakuan menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antar semua kelompok kecuali pada kelompok P1 dan P2.

PEMBAHASAN

Hasil pengamatan pada kondisi mikroskopis paru binatang coba menunjukkan bahwa ada suatu perubahan gambaran histopatologi yang bermakna antar tiap kelompok, kecuali antara P1 dengan P2 yang tidak bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak valerian secara umum dengan dosis bertingkat sebesar 9 mg/kg BB/hari, 18 mg/kg BB/hari dan 36 mg/kg BB/hari mempengaruhi gambaran mikroskopis.

Nilai skor perubahan struktur histopatologi paru semakin meningkat sesuai dengan dosis ekstrak valerian yang diberikan. Hal ini sesuai dengan teori hubungan konsentrasi dan respon, yaitu semakin tinggi konsentrasi, semakin besar pula respon yang timbul (respon terapi dan respon toksik), sehingga pada rentang dosis tertentu, konsentrasi obat pada reseptor tidak hanya menimbulkan efek terapi, tetapi dapat juga menimbulkan efek toksik.¹⁸

Valerian memiliki berbagai macam kandungan zat, salah satunya adalah logam cadmium. Rute paparan logam Cd selain melalui inhalasi dapat pula melalui penyerapan, tetapi mekanisme terjadinya toksisitas logam Cd melalui penyerapan pada jaringan paru masih kurang dipahami. Penelitian sebelumnya

mengatakan bahwa setelah penyerapan, logam Cd dengan cepat diangkut oleh darah ke organ yang berbeda dalam tubuh. Keberadaan logam Cd dalam tubuh diperkirakan memiliki waktu paruh selama 15 – 20 tahun.¹⁹

Logam Cd terbukti bersifat toksik terhadap paru sehingga bisa melukai paru karena logam Cd merupakan salah satu zat xenobiotik yang dapat menimbulkan kerusakan paru, peradangan pada jaringan dan proliferasi sel.¹⁹ Kerusakan yang terjadi pada paru dikarenakan epitel bronkiolus terminalis terutama sel clara mengandung *xenobiotic metabolizing enzymes* yaitu enzim cytocrom P450 dengan konsentrasi yang tinggi.^{11,21} Hasil penelitian in vitro sebelumnya terbukti bahwa ekstrak valerian dapat menghambat enzim cytocrom P450, sehingga proses detoksifikasi yang diharapkan menjadi gagal dan mengakibatkan bahan-bahan toksik menjadi lebih reaktif dan menjadi lebih toksik.²⁰

Perubahan struktur yang terjadi pada bronkiolus terminalis yaitu terjadinya deskuamasi, erosi dan ulserasi epitel mukosa yang bersifat reversible. Deskuamasi merupakan peristiwa terjadinya pelepasan elemen epitel dalam bentuk sisik atau lembaran halus. Erosi adalah hilangnya epitel tetapi membran basalis masih utuh, sedangkan ulserasi adalah hilangnya epitel dan membran basalis. Proses deskuamasi, erosi dan ulserasi ini merupakan tanda awal dari kerusakan paru akibat substansi yang toksis terhadap paru di dalam darah.²¹ Kerusakan yang terjadi dapat berupa emfisema dimana bronkiolus mengalami penyempitan. Kematian juga bisa terjadi pada keracunan kronis apabila memakan atau inhalasi

dosis kecil Cd dalam waktu lama. Kematian tersebut disebabkan karena terjadinya edema paru.^{5,6,15}

Perubahan struktur histopatologi yang terjadi pada paru ini menunjukkan bahwa pendapat masyarakat tentang obat alternatif yang tidak memiliki efek samping, aman dan praktis adalah salah, oleh karena itu, masyarakat diharapkan lebih waspada dan hati-hati dalam mengkonsumsi ekstrak valerian.

Dalam penelitian ini terdapat keterbatasan yang dipengaruhi oleh adanya faktor-faktor seperti tingkat dosis yang kurang besar, jumlah sampel yang terbatas dan waktu yang kurang lama.

Bertolak dari uraian pada hasil penelitian dan pembahasan dapat di ambil kesimpulan bahwa Pemberian ekstrak valerian selama 3 bulan pada tikus wistar memberikan pengaruh terhadap gambaran mikroskopis paru berupa deskuamasi epitel, erosi dan ulserasi pada bronkiolus terminalis. Uji statistik gambaran mikroskopis paru menunjukkan perbedaan yang bermakna antar tiap kelompok, kecuali kelompok P1 dan P2. Penelitian serupa dengan pengamatan mikroskopis perlu dilakukan dengan memperhatikan dosis ekstrak, jumlah sampel dan jangka waktu penelitian yang lebih lama agar mendapatkan hasil yang lebih baik. Berdasarkan dari hasil penelitian, maka masyarakat diharapkan lebih berhati-hati dalam mengkonsumsi *Valeriana officinalis* sebagai tanaman obat.

UCAPAN TERIMAKASIH

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas segala rahmat dan hidayah-Nya dalam penyelesaian artikel ilmiah ini. Terima kasih kepada dr. Ratna

Damma Purnawati, M.Kes sebagai dosen pembimbing, dr. Udadi Sadhana, M.Kes, SpPA dan dr. R.B. Bambang Witjahjo, M.Kes selaku penguji laporan hasil akhir, dr. Ahmad Ismail, Msi.Med sebagai penguji proposal karya tulis ilmiah ini, PT Jamu Borobudur yang telah mendukung dan membiayai penelitian ini, serta keluarga dan teman-teman yang telah mendukung dan membantu dalam pelaksanaan penelitian karya tulis ilmiah ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Anonim. Isu Keselamatan Pelengkap dan dengan Pengobatan Alternatif. [online]. 2006 [cited 2010 January 26]. Available from: URL <http://www.scumdoctor.com/Indonesian/alternative-medicine/Safety-Issues-With-Complementary-And-Alternative-Medicine.html>
2. Curing Insomnia With Valerian. [online] 2007 march 20 [cited 2009 February 1]. Available from: URL <http://www.insomniacauses.com.au/cures-for-insomnia/curing-insomnia-with-valerian-45>
3. Greive M. Valerian. [cited 2009 February 1]. Available from: URL <http://www.botanical.com/botanical/mgmh/v/valeri01>
4. Anonim. Valerian, Obat Insomnia Alami. [cited 2009 October 5]. Available from: URL <http://www.apoteker.info/Pojok%20Herbal/valerian.htm>
5. Arce S, Cerutti S CS. Determination of metal content in valerian root phytopharmaceutical derivatives by atomic spectrometry. 2005 Jan-Feb;88(1):221-5. J AOAC Int.

6. Himpunan Mahasiswa Pendidikan Kimia FKIP UNTAN. Cadmium. [online] 2008 Mei [cited 2010 January 26]. Available from: URL <http://www.scumdoctor.com/Indonesian/alternative-medicine/Safety-Issues-With-Complementary-And-Alternative-Medicine.html>
7. Aaron MF, Todd AR, Richard, Jason AF, Shaili KF, Erien ZB, Ikhlass NI, Alan DK. Analysis of Responses to Valerian Root Extract in The Feline Pulmonary Vascular Bed. [online] 2003 [cited 2010 January 26]. Available from : URL <http://web.ebscohost.com/ehost/pdf>
8. Loomis TA. Essential of toxicology. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1987. p 226-227
9. Anonim. *Valeriana officinalis* L. Garden Valerian. Natural Resources Consevation Services. [online] 2008 February 16 [cited 2009 February 17]
10. Anonim. Valerian. Office of Dietary Supplement. [online] 2008 January 1 [cited 2009 February 1] Available from: URL: http://ods.od.nih.gov/factsheets/Valerian_pf.asp
11. Hodgson Ernest. A Textbook of Modern Toxicology. 3rd Ed. Departement of Enviromental and Biochemical Toxicology North Carolina State University. 1932
12. Respiratory System/Pulmonary Anatomy. [cited 2010 January 26]. Available from: URL: <http://www.pulmonologychannel.com>
13. Nurdjaman, Soejoto, Soetedjo, Sultana MHF, RB Bambang, Neni S, et al. Lecture Notes Histologi II. Semarang: Universitas Diponegoro; 2004. Hal.61-62

14. Robins, Kumar. Buku Ajar Patologi II. Ed 4. Jakarta: EGC, 1995. Hal 151.
15. Sarjadi, Sadhana U, Putranto BE, Wijaya I. Panduan praktikum Patologi Anatomi II. Semarang. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. 2008
16. Sudigdo S, Ismael S. Dasar – Dasar Metodologi Penelitian Klinis. 2nd ed. CV Sagung Seto; 2002.
17. Bakta IM. Cara Penulisan Gaya Vancouver. [cited 2009 February 5]. Available from: [URL
http://forum.indogamers.us/f399/cara_penulisan_daftar_rujukan_menurut_gaya_vancouver-3645/#post89537](http://forum.indogamers.us/f399/cara_penulisan_daftar_rujukan_menurut_gaya_vancouver-3645/#post89537)
18. Mycek Mj, Harvey RA, Champe PC. Farmakologi Ulasan Bergambar. 2nd ed. Jakarta: Widya Medika; 2001. 21.
19. Kundu S, Sengupta S, Chatterjee S, Mitra S, Bhattacharyya A. Cadmium induces lung inflammation independent of lung cell proliferation: a molecular approach. Journal of Inflammation [serial online]. 2009 [cited 2010 July 14]. Available from: <http://www.journal-inflammation.com/content/6/1/19>
20. Lefebvre T, Foster BC, Drouin CE, Krantis A, livesey JF, Jordan SA. In vitro activity of commercial valerian root extracts against human cytochrome P4503A4. J Pharm Pharmaceut Sci 2004 Aug 12 [cited on 2010 July 14]; 7(2):265-73
21. Renne RA, Dungworth DL, Keenan CM, Morgan KT, Hahn FF, Schwartz LW. Non proliferative lesions of the respiratory tract in rats [serial online]. 2003 [cited 2010 August 3]. Available from: URL: <http://www.toxpath.org/ssdnc/RespiratoryNonprolifRat.pdf>

