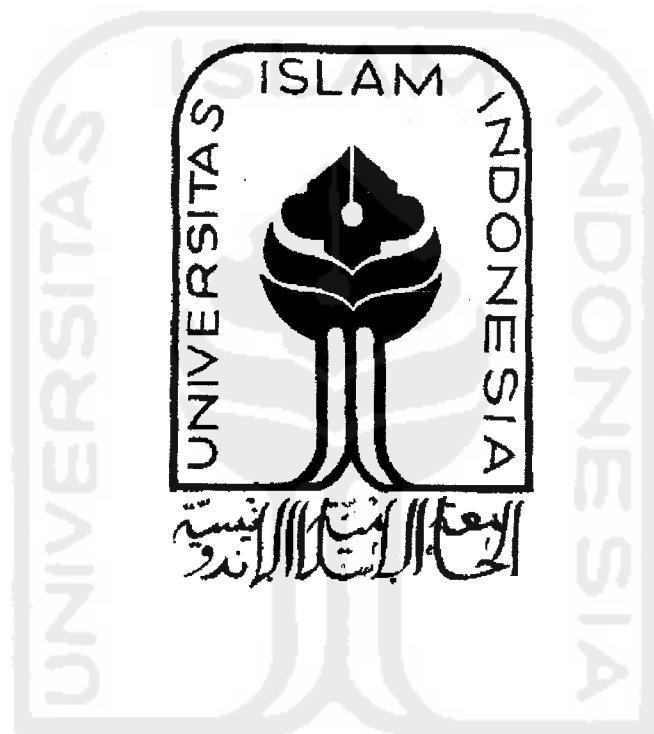


**KETOKSIKAN AKUT SIRUP MENKUDU “PACEKUN”[®]
PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR**

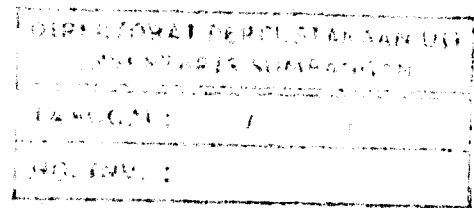
SKRIPSI



Oleh :

WIDIYA OKTAVIANI
00 613 083

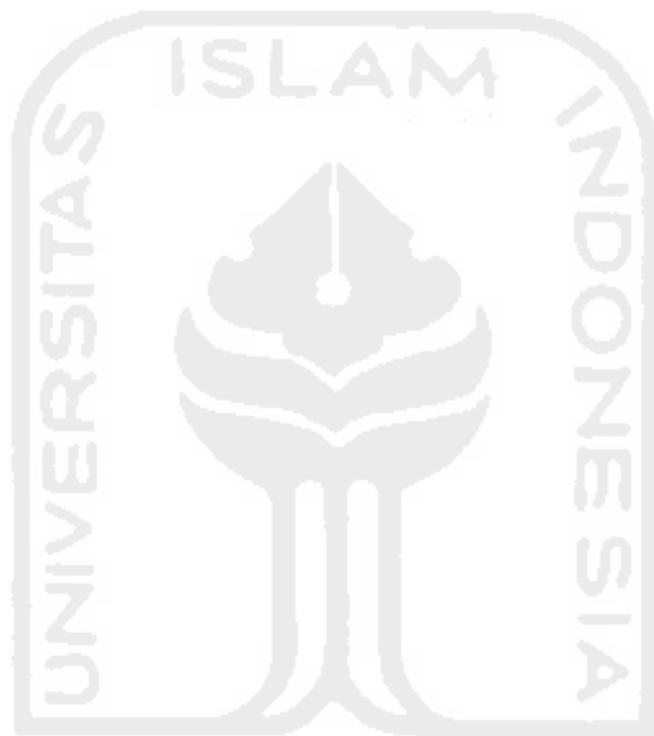
**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
JUNI 2004**



KETOKSIKAN AKUT SIRUP MENGKUDU “PACEKUN[®]” PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)
Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia Yogyakarta



Oleh :
WIDIYA OKTAVIANI
00 613 083

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
JUNI 2004**



SKRIPSI

**KETOKSIKAN AKUT SIRUP MENGKUDU “PACEKUN[®]”
PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR**

Yang diajukan oleh

WIDIYA OKTAVIANI
00 613 083

Telah disetujui oleh :



Pembimbing Utama,

(Farida Hayati, M.Si., Apt)

Pembimbing Pendamping,

(Drh. Retno Murwanti, MP)

SKRIPSI

**KETOKSIKAN AKUT SIRUP MENGKUDU “PACEKUN”[®]
PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR**

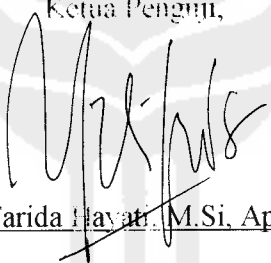
oleh :

WIDIYA OKTAVIANI
00 613 083

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia

Tanggal 28 Juni 2004

Ketua Penguji,


(Farida Hayati, M.Si, Apt)

Anggota Penguji,

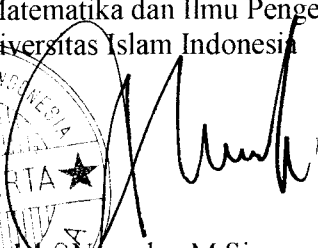

(Drh. Retno Murwanti, M.P)

Anggota penguji,


(Endang Darmawan, M.Si, Apt)

Mengetahui

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia



Jaka Nugraha, M.Si

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya, juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, 28 Juni 2004

Penulis

Widiya Oktavianti



Motto

"Bacalah dengan nama Tuhanmu yang menciptakan." (Q.S. al-'Alaq; 96: 1)

"Sebaik-baiknya manusia ialah orang yang banyak manfaatnya (kebaikannya) kepada manusia lainnya" (H.R. Qadla'ie dari Jabir)

"Hidup bagaikan air yang mengalir... segala sesuatu dalam hidup ini adalah takdir... ambillah makna dari apa-apa yang telah ditakdirkan... karena itu... akan membuat hidup ini lebih berarti..."

"Setiap orang di dunia pasti pernah berbuat salah, hanya orang-orang yang pemberani yang mau mengakuinya"

"Setiap manusia di dunia pasti pernah sakit hati, hanya orang-orang yang berjiwa besar yang mau memaafkan"

*"Karya sederhana ini kupersembahkan"
sebagai ungkapan syukurku kepada...*

*Allah S.W.T...
yang telah memilihkan jalan yang terbaik untukku...*

*Bapak dan Ibu sebagai ungkapan bhaktiku....
"Keridhaan Allah tergantung pada keridhaan orang tua, dan kemurkaan
Allah tergantung pada kemarahan orang tua"*

*Adik-adikku Rifi, Mega, Uci, serta keluarga besar ku...
sebagai wujud tanggung jawabku...*

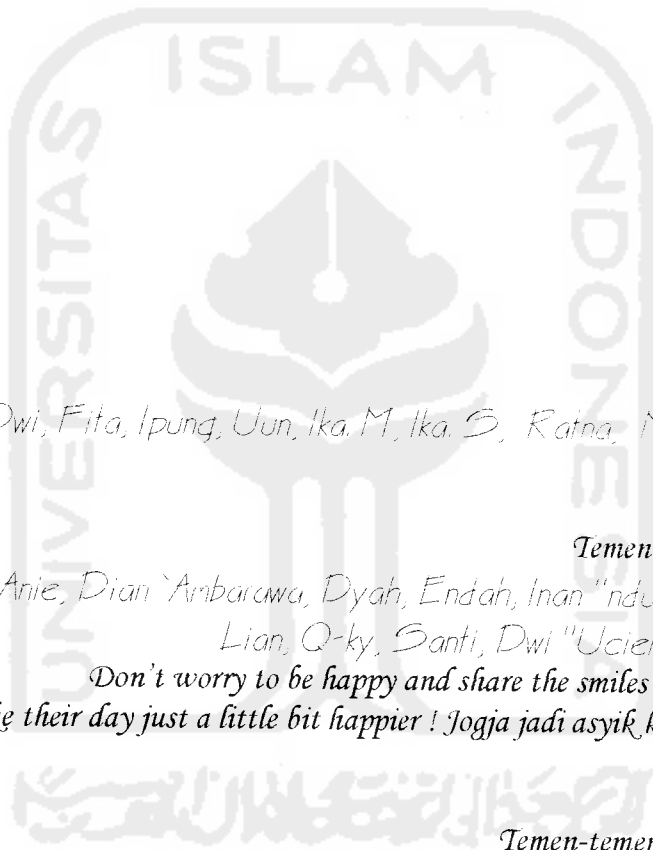
*Dosen-dosen yang lelah mendidiku...
"Saya adalah hamba dari orang yang pernah mengajar saya sekalipun satu
huruf."*

*Almh. Indah Puspilasari...
keberhasilanku...juga keberhasilanmu...
"Friendship is like a puzzle, each friend you have is a piece...
thank you for being an important piece of my life"
...Kenanganmu se"indah" namamu...*

*Nomi...
yang selalu menemani ku dalam suka dan duka...
Semoga persahabatan ini akan terus berlanjut, sampai kakek nenek...*

*M. Wahyudien...
yang selalu membantuku... mengiringi langkahku...
Jadilah kebanggaanmu...*

*Fenli... teman seperjuanganku...
terimakasih atas semangatnya, you are a good friends...(yang langggeng ya
ma Ichia!)*



*Ades, Dwi, Fita, Ipung, Uun, Ika. M, Ika. S, Ratna, Male, Marina,
reunian yu'.....*

Temen-temen kosku...

*Anis, Anie, Dian 'Ambarawa, Dyah, Endah, Inan "ndut", Ira, Lala,
Lian, Q-ky, Santi, Dwi "Uciel", and Uwie...*

*Don't worry to be happy and share the smiles with a friend !
Make their day just a little bit happier ! Jogja jadi asyik karena kalian...*

Temen-temen kampus ku....

*Santi Priyanti, Reni, Titin, Ella, Aji, Sesi, Eka. M, Endang, Agus,
Eka. S, terima kasih atas kerjasamanya selama kita kuliah...*

Temen-temen KKN unit Gunung Kidul.....

*Atmo, Prima Ipeh, Rifa, Teguh & Yasin ..
Atas keceriaan dan kenangan KKN nya...*

Almamaterku tercinta...

Banyak kenangan yang kau sisipkan...

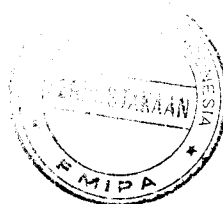
KATA PENGANTAR

Bismillahirrohmanirrohim
Assalamu'alaikum Wt. Wb

Alhamdulillah, puji syukur kehadiran Allah S.W.T yang selalu melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya kepada penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhir yang berjudul **“KETOKSIKAN AKUT SIRUP MENGKUDU “PACEKUN” PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR”**. Salawat dan salam selalu tercurah kepada Nabi Muhammad Saw, keluarga dan para sahabatnya.

Penyusunan tugas akhir ini tidak lepas dari bantuan-bantuan berbagai pihak, dalam kesempatan ini penulis ingin menyampaikan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Ibu Farida Hayati, M.Si., Apt selaku pembimbing utama, terimakasih atas segala perhatian, motivasi, bimbingan dan kesabaran selama proses penyelesaian skripsi ini.
2. Ibu Drh. Retno Murwanti, MP selaku pembimbing pendamping, terimakasih atas segala bantuan, kesabaran serta waktu yang telah disediakan selama proses penyelesaian skripsi ini.
3. Bapak Endang Darmawan, M.Si, Apt selaku penguji yang telah memberikan saran dan kritikan yang berharga.
4. Bapak Jaka Nugraha, M.Si selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.



5. Ibu Sri Mulyaningsih, M.Si., Apt selaku Koordinator Laboratorium Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.
6. Seluruh Dosen serta staf bagian pengajaran yang telah mendidik dan memperlancar kegiatan pembelajaran di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pngetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.
7. Seluruh Laboran Laboratorium Jurusan Farmasi yang telah terlibat dalam memperlancar proses penelitian.
8. Kedua orang tua, adik-adik beserta keluarga besar yang telah memberikan dorongan moral dan materi selama pendidikan.
9. Berbagai pihak yang tidak bisa disebutkan satu-persatu, atas dorongan, masukan dan bantuan yang telah diberikan.

“Tak ada Gading yang tak retak”, penulis menyadari bahwa dalam proses penyusunan banyak terdapat kekurangan-kekurangan, oleh karena itu saran dan kritikan yang bersifat membangun sangat diharapkan guna penyempurnaan skripsi ini.

Pada akhirnya penulis berharap bahwa skripsi ini dapat bermanfaat untuk memberikan informasi dan dapat menambah perbendaharaan pengetahuan bagi semua pihak. Amien...

Wassalamu 'alaikum Wr. Wb

Yogyakarta, 28 Juni 2004

Penulis,

Widiya Oktavianti

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN PEMBIMBING.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN PENGUJI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN.....	iv
HALAMAN MOTTO.....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	vi
KATA PENGANTAR.....	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
INTISARI.....	xviii
<i>ABSTRACT</i>	xix
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Perumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian.....	4
BAB II. STUDI PUSTAKA.....	5
A. Tinjauan Pustaka.....	5
1. Aspek Toksikologi.....	5
a. Toksisitas.....	5

(1) Kondisi Efek Toksik.....	7
(2) Mekanisme Efek Toksik.....	8
(3) Wujud Efek Toksik.....	9
(4) Sifat Efek Toksik.....	10
b. Uji Toksikologi.....	11
2. Ketoksikan Akut.....	13
3. Tanaman Pace (Mengkudu).....	17
a. Nama Daerah.....	17
b. Morfologi	18
c. Sistematika Tumbuhan	18
d. Kandungan Kimia.....	19
e. Efek Farmakologi.....	20
f. Efek yang tidak diinginkan.....	21
4. Sirup Mengkudu.....	22
a. Proses Pembuatan.....	22
b. Sirup Mengkudu “PACEKUN”.....	23
5. Toksikologi Organ Sasaran.....	24
a. Ginjal.....	24
b. Jantung.....	26
c. Hati.....	27
d. Paru-paru (sistem pernafasan).....	30
e. Sistem Gastrointestinal.....	32
f. Limpa.....	33

B. Keterangan Empirik.....	35
BAB III. METODE PENELITIAN.....	36
A. Bahan dan Alat.....	36
B. Cara Penelitian.....	37
1. Pemilihan Hewan Uji.....	37
2. Pengelompokan Hewan Uji.....	37
3. Pembuatan Sediaan.....	38
4. Tata Cara Pemejanaan dan Penetapan Dosis.....	38
5. Pengamatan Gejala Toksik.....	38
6. Pemeriksaan Histopatologi.....	40
C. Analisis Hasil.....	41
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	43
A. Penentuan dosis.....	43
B. Potensi Ketoksikan Akut (LD ₅₀).....	44
C. Pengamatan Gejala Toksik.....	46
D. Pengamatan Kondisi Umum.....	48
E. Pemeriksaan Histopatologi.....	50
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	58
A. Kesimpulan.....	58
B. Saran.....	58
DAFTAR PUSTAKA.....	60
LAMPIRAN.....	63

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Skematika kerja uji ketoksikan akut.....	42
Gambar 2. Grafik kenaikan bobot badan (gram) perhari tikus jantan selama 14 hari setelah pemberian sirup Mengkudu secara oral dosis tunggal.....	48
Gambar 3. Gambaran makroskopik organ-organ vital normal setelah pemberian sediaan sirup Mengkudu secara oral dosis tunggal.....	54
Gambar 4. Gambaran mikroskopik organ jantung normal, pengecatan HE dengan perbesaran 20 x 10.....	54
Gambar 5. Gambaran mikroskopik organ paru-paru normal, pengecatan HE dengan perbesaran 20 x 10.....	55
Gambar 6. Gambaran mikroskopik organ hati normal, pengecatan HE dengan perbesaran 20 x 10.....	55
Gambar 7. Gambaran mikroskopik organ limpa normal, pengecatan HE dengan perbesaran 20 x 10.....	56
Gambar 8. Gambaran mikroskopik organ lambung normal, pengecatan HE dengan perbesaran 10 x 10.....	56
Gambar 9. Gambaran mikroskopik organ ginjal normal, pengecatan HE dengan perbesaran 20 x 10.....	57

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel I. Kriteria pengamatan gejala toksik.....	39
Tabel II. Jumlah kematian tikus jantan akibat pemberian sirup Mengkudu secara oral dosis tunggal pada pengamatan 24 jam.....	45
Tabel III. Jumlah kematian tikus jantan akibat pemberian sirup Mengkudu secara oral dosis tunggal pada pengamatan 15 hari.....	46
Tabel IV. Hasil pengamatan gejala-gejala toksik tikus jantan pada 3 jam pertama setelah pemberian sediaan sirup Mengkudu secara oral dosis tunggal.....	47
Tabel V. Hasil pengamatan gejala - gejala toksik tikus jantan selama 15 hari setelah pemberian sediaan sirup Mengkudu secara oral dosis tunggal	47
Tabel VI. Rata-rata perubahan bobot badan (g) tikus jantan, 24 jam setelah pemberian sediaan sirup Mengkudu secara oral dosis tunggal.....	49
Tabel VII. Rata-rata perubahan bobot badan (g) perhari tikus jantan, 15 hari setelah pemberian sediaan sirup Mengkudu secara oral dosis tunggal.....	49
Tabel VIII. Bobot rata-rata organ (g) tikus jantan, 24 jam setelah pemberian sediaan uji sirup Mengkudu secara oral dosis tunggal.....	51
Tabel IX. Bobot rata-rata organ (g) perhari tikus jantan, 15 hari setelah pemberian sediaan uji sirup Mengkudu secara oral dosis tunggal..	51

Tabel X. Hasil pemeriksaan histopatologi organ tikus jantan 24 jam sampai 15 hari setelah pemberian sediaan uji sirup Mengkudu secara oral dosis tunggal.....	53
---	----



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Perhitungan Dosis.....	63
Lampiran 2. Bobot badan dan volume pemberian sediaan sirup Mengkudu pada masing-masing tikus jantan.....	64
Lampiran 3.a. Hasil pengamatan kualitatif gejala-gejala toksik tikus jantan kelompok kontrol yang diberi aquades 2,5 g/Kg.....	66
Lampiran 3.b. Hasil pengamatan kualitatif gejala-gejala toksik tikus jantan kelompok I yang diberi sediaan uji dosis 4,32 g/Kg BB.....	67
Lampiran 3.c. Hasil pengamatan kualitatif gejala-gejala toksik tikus jantan kelompok II yang diberi sediaan uji dosis 8,08 g/Kg BB.....	68
Lampiran 3.d. Hasil pengamatan kualitatif gejala-gejala toksik tikus jantan kelompok III yang diberi sediaan uji dosis 15,10 g/Kg BB.....	69
Lampiran 3.e. Hasil pengamatan kualitatif gejala-gejala toksik tikus jantan kelompok IV yang diberi sediaan uji dosis 28,23 g/Kg BB.....	70
Lampiran 4. Penimbangan bobot badan (g) perhari tikus jantan selama 15 hari setelah pemberian sediaan uji sirup mengkudu “Pacekun [®] ” secara oral dosis tunggal.....	71
Lampiran 5.a. Penimbangan bobot organ tikus jantan 24 jam setelah pemberian sediaan uji sirup mengkudu secara oral dosis tunggal.....	73

Lampiran 5.b. Penimbangan bobot organ tikus jantan 15 hari setelah pemberian sediaan uji sirup mengkudu secara oral dosis tunggal.....	73
Lampiran 6. Hasil Anava perubahan bobot badan tikus jantan 15 hari setelah pemberian sediaan uji secara oral dosis tunggal.....	74
Lampiran 7.a. Hasil Anava bobot ginjal tikus jantan setelah 15 hari pemberian sediaan uji secara oral dosis tunggal.....	75
Lampiran 7.b. Hasil Anava bobot hati tikus jantan setelah 15 hari pemberian sediaan uji secara oral dosis tunggal.....	76
Lampiran 7.c. Hasil Anava bobot jantung tikus jantan setelah 15 hari pemberian sediaan uji secara oral dosis tunggal.....	77
Lampiran 7.d. Hasil Anava bobot lambung tikus jantan setelah 15 hari pemberian sediaan uji secara oral dosis tunggal.....	78
Lampiran 7.e. Hasil Anava bobot limpa tikus jantan setelah 15 hari pemberian sediaan uji secara oral dosis tunggal.....	79
Lampiran 7.f. Hasil Anava bobot paru-paru tikus jantan setelah 15 hari pemberian sediaan uji secara oral dosis tunggal.....	80
Lampiran 8. Hasil Pemeriksaan Histopatologi.....	81

KETOKSIKAN AKUT SIRUP MENGKUDU “PACEKUN[®]” PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR

Pada saat ini, penggunaan obat tradisional sebagai alternatif pengobatan mulai berkembang. Namun, sebagian besar produk-produk ini belum teruji secara klinis. Oleh karena itu, uji ketoksikan akutnya perlu dilakukan. Telah dilakukan penelitian tentang uji ketoksikan akut dari sirup Mengkudu “PACEKUN[®]”. Penelitian ini bertujuan untuk menetapkan potensi ketoksikan akut (LD_{50}), menilai gejala klinis yang mungkin timbul, efek toksik yang khas, dan kemungkinan mekanisme yang memerantarai terjadinya kematian pada hewan uji. Penelitian ini menggunakan 35 ekor tikus jantan yang dibagi menjadi 5 kelompok, setiap kelompok terdiri dari 7 ekor tikus. Kelompok I (kontrol negatif) diberikan larutan akuades 2,5 g/Kg, kelompok II dosis 4,32 g/Kg BB, kelompok III dengan dosis 8,08 g/Kg BB, kelompok IV dengan dosis 15,10 g/Kg BB, dan kelompok V dengan dosis 28,23 g/Kg BB. Sediaan diberikan secara peroral dengan dosis tunggal, dan pengamatan dilakukan selama 24 jam sampai 15 hari. Berdasarkan hasil pengamatan kualitatif, pemberian sediaan sirup Mengkudu tidak menunjukkan adanya efek toksik yang menimbulkan kerusakan pada organ-organ vital, serta tidak menimbulkan kematian pada hewan uji, sehingga untuk menentukan potensi ketoksikan akut (LD_{50}) sirup Mengkudu digunakan LD_{50} semu, dimana dosis yang digunakan adalah dosis tertinggi yang masih dapat dipejankan atau diterima oleh hewan uji tikus dan tidak mematikan hewan uji (28,23 g/Kg BB). Menurut kriteria Loomis (1978), termasuk kategori relatif kurang berbahaya. Demikian juga berdasarkan pengamatan kuantitatif yang telah diolah melalui uji ANAVA dengan taraf kepercayaan 95 %, dapat dikatakan bahwa pemberian sediaan sirup mengkudu mulai dari dosis 4,32 g/Kg BB sampai dengan dosis 28,23 g/Kg BB (6,5 kali dosis terapi) tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna terhadap perubahan bobot badan dan organ.

Kata Kunci : Ketoksikan Akut, Sirup Mengkudu, Potensi ketoksikan (LD_{50}).

ACUTE TOXICITY OF MORYNDA SYRUP “PACEKUN”[®] ON WISTAR ALBINO MALE RATS

In present time, the usage of traditional medicines as healing alternative begins to expand. However, most of these products have not been clinical trial yet. Their acute toxicity test, therefore, is necessary to be conducted. A research on acute toxicity of Morynda syrup “PACEKUN”[®] was done. This research aimed to determine potential acute toxicity (LD₅₀), estimate various specific clinical symptoms and mode of death of research animal. This research used 35 male rats divided into five groups; each group consisted of seven rats. Group I (negative control) was given with aquadest 2.5 g/Kg BW. Group II was given with sample dosage of 4,32 g/Kg BW, group III with dosage of 8,08 g/Kg BW, group IV with dosage of 15,10 g/Kg BW and group V with dosage of 28,23g/Kg BW. Sample was given per orally with single dosage, and observation was done during 24 hours until 15 days. On the basis of qualitative observation result, the giving of sample did not show the presence of toxic effects causing damage on vital organs, and also did not cause morbidity on research animal. So, it used quasi LD₅₀ to determined potential acute toxicity (LD₅₀) of mengkudu syrup which used the highest dosage that able to be accepted and did not cause morbidity on research animal (28,23g/Kg BW). According to Loomis criteria (1978), they were belonged to relatively not toxic category. Thus, based upon quantitative observation has been processed through ANOVA test with significance level 95%, it could be said that the giving of mengkudu syrup started from 4,32 g/Kg BW dosage up to 28,23 g/Kg BW dosage (6.5 times of therapy dosage) did not show significant differences to the body and organ weight changes.

Keywords: acute toxicity, Mengkudu syrup, toxicity potential (LD₅₀)

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Obat tradisional ialah obat yang berasal dari bahan tumbuh-tumbuhan, hewan, mineral, dan atau sediaan galeniknya, atau campuran dari bahan-bahan tersebut, yang belum mempunyai data klinis dan dipergunakan dalam usaha pengobatan berdasarkan pengalaman (Anonim, 1989).

Kemajuan dalam pembuatan, pengemasan, serta pemasaran obat tradisional yang cukup pesat menambah kepercayaan masyarakat terhadap penggunaan obat tradisional (Husin, 1980). Salah satu contohnya adalah penggunaan buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) alami untuk pengobatan berbagai penyakit, seperti alergi, tekanan darah tinggi, asam urat tinggi, amandel, rematik, diare, dan sebagainya. Khasiat ini timbul karena kandungan senyawa-senyawa kimia dari buah mengkudu. Misalnya : proxeronin, xeronin, aneka fitonutrien, vitamin, enzim, *damnacanthal*, kofaktor dan sterol tumbuhan yang dapat mengatasi berbagai gangguan kesehatan (Heinicke, 2001). Masalah yang kemudian muncul adalah bau dari buah mengkudu yang tidak sedap. Ini dikarenakan, di dalam buah mengkudu masak, selain terkandung senyawa bermanfaat obat, juga sejumlah asam, yang menghasilkan bau busuk tersebut. Kalau asam penyebab bau tidak ada, maka khasiat senyawa berkhasiatpun besar kemungkinan tidak ada pula. Untuk menghilangkan bau ini, maka buah mengkudu dikemas dalam bentuk sediaan sirup (Suriawiria, 2001). Pemasaran sirup

Mengkudu sudah mulai berkembang dengan berbagai teknik pengolahan dan pengemasan yang berbeda dari setiap pabrik. Salah satu sirup yang cukup banyak dikonsumsi adalah sirup Mengkudu “PACEKUN[®]” yang diproduksi oleh CV. Putra Serang, Semarang.

Menurut peraturan yang berlaku, obat-obat tumbuhan demikian yang dikemas dalam kemasan tertentu, juga harus didaftarkan pada Dirjen POM dari Departemen Kesehatan R.I dengan data-data mengenai efektivitas dan non-toksisitasnya (Tan & Rahardja, 1993). Persyaratan yang harus dipenuhi seperti tertera pada Peraturan Menkes nomor 246/Menkes/Per/V/1990 tentang Izin Usaha Industri Obat Tradisional dan Pendaftaran Obat Tradisional serta Keputusan Menteri Kesehatan nomor 661/Menkes/SK/VII/1994 tentang Persyaratan Obat Tradisional (Anonim, 2000). Hal ini penting sekali untuk menghindarkan jangan setiap orang (yang bukan ahli) membuat dan memasarkan segala macam ramuan. Bahkan ada kemungkinan, bahwa ramuan mengandung zat-zat yang berbahaya bagi tubuh (Tan & Rahardja, 1993).

Belum terdapat publikasi kontraindikasi penggunaan buah Mengkudu. Menurut Solomon, (1999) yang disitasi oleh Sjabana & Bahalwan (2002), berdasar pengalaman dan surveinya yang melibatkan ribuan responden menyatakan tidak menemukan laporan negatif yang terdokumentasi dan mendasar dari penggunaan buah Mengkudu bahkan pada wanita hamil dan menyusui, anak, dan orang lanjut usia (Solomon, 1999 *cit* Sjabana & Bahalwan, 2002). Meskipun belum ditemukan bahwa buah Mengkudu dapat menimbulkan ketoksikan, namun, dari segi pengemasannya sebagai sirup, sediaan ini berpotensi untuk menimbulkan



ketoksikan, dimana proses pembuatan sirup Mengkudu itu sendiri ada yang melibatkan fermentasi dan ada yang tidak. Telah ada yang membuktikan di Universitas Hawaii bahwa sirup Mengkudu yang difermentasi berpotensi untuk membentuk neurotoksin (racun yang menyerang urat syaraf). Hal ini disebabkan karena pada saat proses fermentasi, ragi akan mengubah gula yang ada menjadi alkohol dan senyawa-senyawa lain. Disamping itu, mikroorganisme lain juga dapat tumbuh secara tidak terkontrol dan dapat menghasilkan racun (Anonim, 2001).

Sebagian besar masyarakat Indonesia beranggapan bahwa jamu tidak mengandung efek samping karena terbuat dari bahan-bahan alami. Padahal, anggapan tersebut tidak sepenuhnya benar, karena setiap benda asing yang masuk ke dalam tubuh pasti akan menimbulkan efek, baik yang menguntungkan ataupun yang merugikan.

Suatu bahan yang dikategorikan sebagai makanan kesehatan atau makanan tambahan (*food supplement*) adalah bahan-bahan yang memiliki peringkat toksik “praktis tidak toksik” atau “relatif tidak berbahaya” (Sjabana & Bahalwan, 2002). Karena itu perlu adanya informasi yang menyampaikan tentang potensi ketoksikan dari penggunaan sirup Mengkudu “PACEKUN[®]”, selain itu juga perlu dilakukan pemantauan terhadap sediaan yang telah beredar di pasaran (*Post Marketing Surveillance*). Salah satu tolak ukur yang diperlukan untuk mengetahui potensi ketoksikan suatu obat atau senyawa berkhasiat obat adalah dengan mengetahui makna dari nilai LD₅₀ nya.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas, maka perumusan masalah yang timbul adalah :

1. apakah sirup Mengkudu “PACEKUN[®]” dapat menimbulkan ketoksikan akut dan seberapa besar potensi ketoksikan akutnya?
2. bagaimana gejala yang timbul serta adakah efek toksik yang khas akibat pemberian sirup Mengkudu “PACEKUN[®]” ?
3. bagaimana mekanisme yang memerantarai terjadinya kematian pada tikus putih jantan galur Wistar?

C. Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari dilakukannya penelitian ini adalah untuk :

1. mengetahui potensi ketoksikan akut (LD_{50}) sirup mengkudu “PACEKUN[®]” pada tikus putih jantan.
2. menilai berbagai gejala klinis yang timbul dan efek toksik yang khas
3. mengetahui kemungkinan mekanisme yang memerantai terjadinya kematian pada hewan uji akibat pemejanaan sirup Mengkudu “PACEKUN[®]”.

BAB II

STUDI PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Aspek Toksikologi

a. Toksisitas

Setiap zat kimia pada dasarnya bersifat racun dan terjadinya keracunan ditentukan oleh dosis dan cara pemberian. Keberbahayaan dan keamanan suatu senyawa berkaitan dengan jumlah senyawa yang ada dalam badan. Sehingga dapat dikatakan bahwa faktor yang menentukan tingkat ketoksikan suatu senyawa adalah dosis senyawa tersebut, faktor lain yang juga menentukan keberbahayaan atau keamanan suatu senyawa yaitu faktor kelarutan, ionisasi dan penyerapan senyawa tersebut dalam tubuh (Loomis, 1978).

Toksisitas atau ketoksikan merupakan sifat relatif dari suatu zat kimia yang mengacu kepada efek berbahaya atas sistem biologi tertentu, merupakan istilah relatif yang biasa digunakan dalam membandingkan suatu zat kimia satu dengan yang lainnya (Loomis, 1978).

Pada dasarnya ketoksikan senyawa dapat dipengaruhi oleh 2 golongan penyebab, yaitu faktor intrinsik makhluk hidup dan faktor yang berasal dari senyawa itu sendiri.

Faktor intrinsik makhluk hidup meliputi keadaan fisiologi dan keadaan patologi. Keadaan fisiologi yang dapat mempengaruhi toksisitas suatu senyawa yaitu berat badan, umur, jenis kelamin, suhu tubuh, kecepatan pengosongan

lambung, kecepatan aliran darah, status gizi, kehamilan dan genetika. Keadaan fisiologi lain yang juga mempengaruhi ketoksikan suatu senyawa yaitu kapasitas fungsional cadangan organ tubuh, penyimpanan senyawa yang bersangkutan di dalam tubuh, dan toleransi serta resistensi tubuh terhadap senyawa tersebut. Keadaan patologi meliputi berbagai penyakit yang mempengaruhi aksi zat beracun di dalam tubuh, misalnya penyakit pada saluran cerna, jantung, hati dan ginjal (Donatus, 1990).

Faktor yang berasal dari senyawa itu sendiri meliputi faktor kimia dan kondisi pemejanan. Zat beracun adalah zat kimia, maka ketoksikannya tidak lepas dari sifat kimia dan fisika bawaan (intrinsik) zat beracun tersebut. Faktor kimia yang mempengaruhi ketoksikan suatu senyawa dapat digolongkan menjadi 2, yaitu sifat kimia (terkait dengan stuktur kimia senyawa itu sendiri) dan sifat fisika-kimia (terkait dengan ionisasi senyawa tersebut dan keterlarutannya dalam media). Kedua sifat ini baik secara individual maupun kolektif menentukan kemampuan zat beracun melintasi membran biologi karena di dalm tubuh terdapat membran biologi yang merupakan penghalang dalam proses transport. Sedangkan faktor kondisi pemejanan meliputi dosis, cara, jenis, lama, saat dan kekerapan pemejanan. Hal tersebut dapat mempengaruhi keefektifan translokasi zat beracun di tempat aksi, sehingga akan mempengaruhi ketoksikan zat beracun tersebut. (Donatus, 1990)

Efek toksik dari suatu zat kimia dapat diklasifikasikan dalam beberapa kategori. Biasanya toksisitas digolongkan menurut efeknya pada organ target

(hati, paru-paru, ginjal, dsb), jenis responnya (karsinogenik, pertumbuhan, dll), dan agen toksiknya (pestisida, logam, dsb) (Hodgson & Levi, 2000).

Toksikologi adalah ilmu tentang aksi berbahaya zat kimia terhadap mekanisme biologi (Loomis, 1978). Ilmu ini berkembang berdasarkan bukti bahwa zat kimia apapun bila masuk dengan jumlah yang cukup ke dalam badan mungkin dapat menimbulkan akibat yang membahayakan. Di dalam tubuh, pada kondisi tertentu, suatu senyawa dapat berinteraksi dengan mekanisme tertentu sehingga mengakibatkan timbulnya efek toksik dengan wujud dan sifat tertentu. Berdasarkan atas peristiwa timbulnya efek toksik senyawa, ada 4 asas yang perlu diperhatikan, yaitu kondisi (pemejanaan dan makhluk hidup), mekanisme aksi, wujud, serta sifat efek toksik. Dengan memahami 4 asas tersebut, kita bisa mengevaluasi keberbahayaan suatu senyawa tersebut yang selanjutnya dapat digunakan untuk menentukan batas keamanannya bila dipejankan pada manusia (Donatus, 1990).

(1) Kondisi efek toksik

Kondisi efek toksik adalah berbagai keadaan dan berbagai faktor yang dapat mempengaruhi keefektifan absorpsi, disolusi dan eliminasi zat beracun di dalam tubuh, sehingga akan menentukan keberadaan zat kimia utuh atau metabolitnya dalam sel sasaran serta toksisitasnya atau keefektifan interaksinya dengan sel sasaran. Termasuk dalam kondisi efek toksik ini adalah kondisi pemejanaan dan kondisi subyek (makhluk hidup). Kondisi pemejanaan meliputi jenis pemejanaan (akut, kronis, subkronis), jalur pemejanaan dan takaran pemejanaan. Kondisi subyek meliputi keadaan fisiologi (berat badan, umur, suhu

tubuh, kecepatan pengosongan lambung, kecepatan aliran darah, status gizi, kehamilan, genetika, jenis kelamin, ritme sirkadian, ritme diurnal, dll) dan patologi makhluk hidup (penyakit pada saluran pencernaan, kardiovaskuler, ginjal dan hati) (Donatus, 1990).

Berbagai kondisi tersebut akan mempengaruhi keadaan suatu senyawa atau metabolitnya di dalam sel sasaran ataupun keefektifan antaraksinya. Dengan demikian akan menentukan toksisitas suatu senyawa. Sehingga jelaslah bahwa ketoksikan zat beracun salah satunya disebabkan oleh kondisi efek toksik (Donatus, 1990).

(2) Mekanisme efek toksik

Suatu senyawa yang masuk ke dalam tubuh akan mengalami absorpsi, distribusi dan eliminasi. Selama proses distribusi, suatu senyawa atau metabolitnya akan didistribusikan ke cairan ekstrasel atau intrasel. Karena itu, berdasarkan atas sifat dan tempat kejadiannya, mekanisme aksi toksik zat kimia dibagi menjadi 2, yaitu mekanisme luka intrasel dan luka ekstrasel (Donatus, 1990).

Mekanisme luka intrasel adalah luka yang diawali oleh aksi langsung zat beracun atau metabolitnya pada tempat aksi (sasaran molekular) tertentu di dalam sel sasaran, karena itu mekanisme jenis ini seringkali dikenal sebagai mekanisme yang sifatnya langsung atau primer. Sasaran molekular ini meliputi membran sel (lipid, reseptor, protein), inti sel (DNA), sitosol (enzim), mitokondria (produk energi) dan Retikulum Endoplasmik (sintesis protein). Sebelum terjadi efek yang tidak diinginkan akibat mekanisme luka intrasel, pertama kali tubuh memberikan

responnya yang berupa aksi perbaikan atau adaptasi. Namun bila mekanisme pertahanan tubuh tidak lagi mampu menanggulangi, maka timbullah respon toksik yang pada dasarnya berwujud sebagai perubahan atau kekacauan biokimia, fungsional atau struktural (Donatus, 1990).

Sebaliknya mekanisme luka ekstrasel terjadi secara tidak langsung, artinya zat beracun pada awalnya bereaksi di lingkungan luar sel dengan akibat terjadinya luka di dalam sel. Mekanisme ini disebut juga mekanisme tak langsung atau sekunder (Donatus, 1990).

(3) Wujud efek toksik

Wujud efek toksik dapat berupa perubahan biokimia, fungsional dan struktural. Namun, tidak berarti bahwa efek toksik suatu senyawa dapat terpisah dengan tegas ke dalam 3 jenis wujud efek toksik tersebut tetapi seringkali merupakan campuran, karena ketiganya merupakan proses yang saling berkaitan. Perubahan struktural misalnya, sebagian besar merupakan wujud akhir dari perubahan fungsional dan atau biokimia. Jenis efek toksik yang merupakan perubahan biokimia meliputi jenis wujud efek toksik yang berkaitan dengan respon dan perubahan atau kekacauan biokimia terhadap luka sel, akibat antaraksi zat beracun tersebut dengan tempat aksi tertentu yang sifatnya terbalikkan. Termasuk dalam jenis ini diantaranya penghambatan respirasi selular, perubahan keseimbangan cairan dan elektrolit, dan gangguan pasok energi (Donatus, 1990).

Jenis efek toksik berdasarkan perubahan fungsional meliputi jenis wujud efek toksik yang berkaitan dengan antaraksi racun yang terbalikkan dengan reseptor atau tempat aktif enzim, sehingga mempengaruhi fungsi homeostatis

tertentu. Termasuk efek toksik jenis ini diantaranya anoksia, gangguan pernafasan, gangguan sistem syaraf pusat, hiper atau hipotensi, hiper atau hipoglikemi, perubahan keseimbangan cairan dan elektrolit, perubahan kontraksi atau relaksasi otot, dan hipo atau hipertermi (Donatus, 1990).

Efek toksik berdasarkan perubahan struktural meliputi jenis wujud efek toksik yang berkaitan dengan perubahan morfologi sel yang akhirnya terwujud sebagai kekacauan struktural. Sehubungan dengan masalah ini, terdapat 3 respon histopatologi dasar sebagai tanggapan terhadap adanya luka sel, yakni degenerasi, proliferasi dan inflamasi atau perbaikan. Termasuk dalam jenis ini diantaranya perlemakan (degenerasi melemak), nekrosis, karsinogenesis, mutagenesis dan teratogenesis yang bersifat tak terbalikkan (Donatus, 1990).

(4) Sifat efek toksik

Terdapat 2 jenis efek toksik zat beracun yaitu terbalikkan dan yang tak terbalikkan. Ciri khas dari wujud efek toksik yang terbalikkan meliputi :

1. bila kadar racun yang ada pada tempat aksi atau reseptor telah habis, reseptor tersebut akan kembali kekeadaan semula
2. efek toksik yang timbul akan cepat kembali normal
3. ketoksikan racun tergantung pada takaran serta kecepatan absorpsi, distribusi dan eliminasi (Donatus, 1990).

Ciri khas dari wujud efek toksik yang tak terbalikkan meliputi :

1. kerusakan yang terjadi sifatnya menetap
2. pemejanaan racun berikutnya akan menimbulkan kerusakan yang sifatnya sama sehingga terjadi penumpukan efek toksik.

3. pemejanaan dengan takaran yang sangat kecil dalam jangka panjang akan menimbulkan efek toksik seefektif dengan yang ditimbulkan pemejanaan racun dengan takaran besar dalam jangka pendek (Donatus, 1990).

Efek toksik disebut reversibel (terbalikkan) jika efek itu hilang dengan sendirinya. Sebaliknya, efek irreversibel (tak terbalikkan) akan menetap atau justru bertambah parah setelah pemajanaan toksikan dihentikan. Efek toksikan dapat reversibel bila tubuh terpejan pada kadar rendah atau untuk waktu yang singkat. Sementara, efek irreversibel dapat dihasilkan pada pemejanaan dengan kadar yang lebih tinggi atau waktu yang lama (Lu, 1995).

b. Uji toksikologi

Untuk keperluan penapisan spektrum efek toksik suatu senyawa, diperlukan serangkaian uji toksikologi. Uji toksikologi dapat digolongkan menjadi 2 yaitu uji ketoksikan tak khas dan uji ketoksikan khas (Loomis, 1978).

Uji ketoksikan tak khas ialah uji toksikologi yang dirancang untuk mengevaluasi keseluruhan atau spektrum efek toksik suatu senyawa pada aneka ragam jenis hewan uji. Termasuk dalam uji ketoksikan ini meliputi uji ketoksikan akut, sub kronis, dan kronis. Perbedaan antara ketiga jenis uji ini terletak pada sifat dan lama pemberian atau pemejanaan senyawa uji (Loomis, 1978).

1. uji ketoksikan akut didefinisikan sebagai uji ketoksikan senyawa yang diberikan atau dipejankan dengan dosis tunggal pada hewan uji dan pengamatannya dilakukan selama kurang dari 24 jam. Pemberiannya secara intraperitonial, intravena, subcutan, oral, dan dermal

2. uji ketoksikan sub kronis adalah uji ketoksikan senyawa yang dipejankan dengan dosis berulang pada hewan uji tertentu selama 1 sampai 3 bulan (sehari sekali)
3. uji ketoksikan kronis adalah uji ketoksikan senyawa yang dipejankan dengan dosis berulang pada hewan uji tertentu selama setahun atau lebih (Loomis, 1978).

Yang dimaksud dengan uji ketoksikan khas ialah uji toksikologi yang dirancang untuk mengevaluasi secara rinci efek toksik yang khas dari suatu senyawa atas fungsi organ atau kelenjar tertentu pada aneka ragam subyek atau hewan uji. Termasuk dalam uji ini yaitu : Uji Potensiasi, Uji Teratogenik, Uji Reproduksi, Uji Mutagenik, Uji Tumorigenesitas, Uji Perilaku, dan Uji Kulit dan Mata (Loomis, 1978).

Hasil yang diperoleh dari serangkaian uji toksikologi baik tidak khas maupun khas secara keseluruhan bermanfaat sebagai dasar evaluasi keamanan praklinik dan lebih jauh untuk memperkirakan resiko penggunaan suatu senyawa pada diri manusia.

Dalam uji toksisitas obat tradisional perlu dibedakan obat tradisional yang dipakai secara singkat (*short term use*) dan yang dipakai dalam jangka waktu lama (*long term use*). Untuk *short term use* dipentingkan toksisitas akut, sedang untuk *long term use* perlu diteliti juga toksisitas subkronis dan kronis. Uji-uji lain seperti uji teratogenik, karsinogenik dan lain-lain disesuaikan dengan indikasi obat tradisional yang bersangkutan. Dan dalam pelaksanaan uji toksisitasnya, bentuk obat tradisional uji perlu diupayakan sesuai dengan bentuk yang digunakan

oleh masyarakat, mencakup antara lain komposisi formula, cara penyediaan, dan cara penggunaan (Anonim, 2000).

2. Ketoksikan akut

a. Definisi

Untuk menguji ketoksikan suatu senyawa, ada bermacam-macam uji yang dilakukan. Salah satu uji ketoksikan yang sering dilakukan adalah uji ketoksikan akut. Uji ketoksikan akut adalah uji ketoksikan suatu senyawa yang diberikan dengan dosis tunggal pada suatu hewan uji tertentu (sekurang-kurangnya 2 jenis hewan rodent dan bukan rodent) dan pengamatannya minimum selama 24 jam, pada kasus tertentu selama 7 sampai 15 hari (Balazs, 1970).

Hodgson & Levi (2000), menyatakan bahwa dalam uji ketoksikan akut, senyawa yang diberikan dapat diabsorpsi dengan cepat sehingga menghasilkan efek toksik segera tetapi dapat juga menghasilkan efek yang tertunda.

Efek toksik akut adalah efek yang terjadi segera setelah pemberian zat kimia. Dosis akut dapat dihasilkan dari pemberian dosis tunggal ataupun dosis ganda yang timbul dalam waktu singkat (pada umumnya kurang dari 24 jam). Efek toksik akut ini secara umum diamati dalam jam sampai hari dihitung dari pemberian senyawa uji tetapi dalam beberapa hal, pengamatan dilakukan selama 2 minggu pertama setelah pemberian (Hodgson & Levi, 2000).

b. Tujuan

Tujuan uji ini adalah untuk menentukan potensi ketoksikan akut, yaitu kisaran dosis toksik atau dosis letal (LD_{50}) suatu senyawa yang dimaksud, pada satu jenis hewan uji atau lebih. Disamping itu, uji ini ditujukan untuk menilai

berbagai gejala klinis yang timbul, adanya efek toksik yang khas, dan kemungkinan mekanisme yang memerantarai terjadinya kematian hewan uji (Donatus, 1990).

Pengujian ini juga dapat menunjukkan organ sasaran yang mungkin dirusak dan efek toksik spesifiknya, kita memberikan petunjuk dosis yang sebaiknya digunakan dalam pengujian yang lebih lama (Lu, 1995).

Menurut Loomis (1978), prosedur awal uji ketoksikan akut adalah untuk mendapatkan satu seri kisaran dosis dari suatu senyawa pada suatu spesies hewan tunggal. Untuk keperluan ini dituntut adanya pemilihan jalur pemberian, penyiapan suatu senyawa dalam suatu sediaan yang sesuai dengan jalur pemberian yang dipilih, dan pemilihan spesies hewan uji yang cocok.

Rentangan dosis yang digunakan dalam uji ketoksikan akut berkisar dari dosis tertinggi yang tidak menyebabkan kematian sampai dengan dosis terendah yang menyebabkan kematian hewan uji. Kisaran dosis ini biasanya dibagi menjadi 4 atau 5 kelompok yang diperkirakan dapat menyebabkan 10% sampai 90% kematian hewan pada akhir masa uji (Balazs, 1970). Senyawa ini diberikan melalui jalur yang akan digunakan oleh manusia (Donatus, 1990).

Setelah toksikan diberikan, jumlah hewan yang mati dan waktu kematiannya harus diamati untuk memperkirakan LD_{50} . Yang lebih penting lagi, tanda-tanda toksisitasnya harus dicatat. Jangka waktu pengamatan harus cukup panjang sehingga efek yang muncul lambat, termasuk kematian, tidak luput dari pengamatan. Jangka waktu itu biasanya 7 - 14 hari, tetapi dapat jauh lebih lama (Lu, 1995).

Autopsi kasar dapat memberikan info yang berharga tentang organ sasaran terutama bila kematian tidak terjadi segera setelah pemberian zat kimia. Mungkin juga diperlukan pemeriksaan histopatologi organ tubuh dan jaringan tertentu (Lu,1995).

c. Tolak ukur

Untuk mengetahui keparahan pengaruh toksik suatu racun digunakan 2 jenis tolak ukur, yakni kualitatif dan kuantitatif. Keduanya merupakan data yang akan dikumpulkan dalam uji ini. Tolak ukur kualitatif diwujudkan dengan penampakan gejala klinis, wujud dan mekanisme kematian. Tolak ukur kuantitatif berupa data jumlah kematian hewan uji, yang digunakan untuk menghitung besaran dosis letal tengah (LD_{50}), atau dosis toksik tengah (TD_{50}). Dosis letal tengah adalah besaran yang diperkirakan dapat mematikan separuh (50 %) hewan uji (Cassaret & Doull, 1975).

Harga LD_{50} (tolak ukur kuantitatif) dapat diperoleh secara statistik. Ada beberapa macam cara untuk menghitung LD_{50} . Namun yang paling sering digunakan adalah metode grafik Lithfield dan Wilcoxon, kertas grafik probit logaritma Miller dan Tainter, dan tata cara menemukan kisaran dosis dari Weil (Loomis, 1978). Meskipun ketiga metode ini sama-sama didasarkan pada kekerabatan antara peringkat dosis dan persen hewan yang menunjukkan respon, namun tiap-tiap cara memiliki keuntungan dan kelemahan. Untuk data yang berasal dari uji ketoksikan akut yang menggunakan hewan uji rodent dengan frekuensi distribusi normal, metode perhitungan berasal dari analisis probit (metode kertas grafik Miller dan Tainter). Metode ini sering digunakan untuk

menghitung dosis yang dapat mempengaruhi 50 % hewan uji. Metode Miller dan Tainter merupakan prosedur yang paling praktis, representatif, dan mudah untuk menentukan harga LD₅₀ dan memperkirakan kesalahan baku (standard error) nya (Balazs, 1970).

Potensi ketoksikan akut senyawa yang diuji dapat diperkirakan berdasarkan harga LD₅₀ yang diperoleh mengikuti kriteria Loomis (1978), seperti berikut :

1. Luar biasa toksik ($< 1 \text{ mg / kg}$)
2. Sangat toksik ($1 - 50 \text{ mg / kg}$)
3. Cukup toksik ($50 - 500 \text{ mg / kg}$)
4. Sedikit toksik ($0,5 - 5 \text{ g / kg}$)
5. Praktis tidak toksik ($5 - 15 \text{ g / kg}$)
6. Relatif kurang berbahaya ($> 15 \text{ g / kg}$)

Harga LD₅₀ suatu senyawa harus dilaporkan sesuai dengan lamanya hewan uji diamati. Artinya jika pada hewan uji diamati selama 24 jam setelah pemberian suatu senyawa, hasilnya menggambarkan LD₅₀ 24 jam. Bilamana interval waktunya tidak ditunjukkan, pada umumnya dianggap bahwa hewan uji diamati selama 24 jam (Loomis, 1978). Harga LD₅₀ yang diperoleh disamping dapat dipakai untuk menentukan potensi ketoksikan akut senyawa relatif terhadap senyawa lain, juga dapat digunakan untuk memperkirakan takaran dosis awal atau terapi penelitian lainnya, yaitu 5 - 10 % LD₅₀ (Donatus, 1990).

Nilai LD₅₀ sangat berguna untuk klasifikasi zat kimia sesuai dengan potensi ketoksikan relatifnya. Klasifikasi lazim adalah mengikuti kriteria Loomis

di atas. Kegunaan yang lain adalah dalam evaluasi dampak keracunan yang tidak disengaja, perencanaan penelitian ketoksikan sub akut dan kronik pada hewan, serta memberikan info tentang mekanisme ketoksikan, faktor-faktor yang mempengaruhi ketoksikan (umur, seks, lingkungan, variasi respon antar spesies), deteksi pencemaran ketoksikan, serta perubahan fisik yang mempengaruhi bioavailabilitas (Lu, 1995).

Selanjutnya, potensi ketoksikan (LD_{50}) bersama-sama dengan hasil uji potensi keefektifan (ED_{50}) senyawa yang bersangkutan bermanfaat untuk mengevaluasi indeks terapi (LD_{50}/ED_{50}). Indeks terapi merupakan angka yang menyatakan batas keamanan suatu obat, yaitu kisaran dosis antara dosis yang menimbulkan efek letal dengan dosis yang menimbulkan efek yang diharapkan. Semakin tinggi nilai indeks terapi berarti obat semakin aman (Loomis, 1978).

Untuk tolak ukur ketoksikan kualitatif, dapat digunakan pengamatan pada kelainan tingkah laku, stimulasi atau depresi SSP, aktivitas motorik dan pernafasan untuk mendapatkan gambaran tentang sebab kematian.

3. Tanaman Pace (Mengkudu)

a. Nama daerah

Sunda : cangkudu. Madura : kodhuk. Mentawai : neteu. Nias : makudu. Aceh : keumudee. Melayu : mengkudu, bengkudu. Minang kabau : mangkudu, bengkudu. Lampung : mekudu. Bali : wungkudu, tibah. Sumba : ai kombo, manakudu, bakudu (Bangun & Sarwono, 2002). Sumatera : eodu, euru, keumudee, lengkudu, bengkudu, bakudu, bingkudu, pamarai, mangkudu,

mengkudu, neteu. Jawa : kudu, cangkudu, kemudu, pace. Nusa tenggara : tibah, wungkudu, labanau (Wijayakusuma, 1996).

b. Morfologi

Perdu atau pohon yang bengkok, 3 - 8 m tingginya. Kulit batang coklat keabu-abuan atau coklat kekuningan, berlekah dangkal, tidak berbulu, anak cabangnya bersegi empat. Tajuknya selalu hijau sepanjang tahun (Bangun & Sarwono, 2002). Daun penumpu bulat telur, bertepi rata, hijau kekuningan, gundul hingga 1,5 cm panjangnya, dibawah karangan bunga selalu cukup tinggi dan tumbuh menjadi satu. Daun kebanyakan bersilang berhadapan, bertangkai, bulat telur lebar hingga bentuk elips, kebanyakan dengan ujung runcing, sisi atas hijau tua mengkilap, sama sekali gundul, 10 – 14 kali 5 – 17 cm.

Bunga bongkol bertangkai, rapat, berbunga banyak diketiak. Bunga berbilangan 5 – 6, berbau harum, mahkota bentuk tabung bentuk terompet, putih, dalam lehernya berambut wol, taju sempit. Benang sari 5 tumbuh jadi satu dengan tabung mahkota hingga tinggi, tangkai sari berambut wol (Steenis, 1975). Kelopak tumbuh menjadi buah bulat lonjong sebesar telur ayam bahkan ada yang berdiameter 7,5 – 10 cm.

Permukaan buah seperti terbagi dalam sel-sel poligonal (bersegi banyak) yang berbintik-bintik dan berkulit. Mula-mula buah berwarna hijau, menjelang masak menjadi putih kekuningan. Setelah matang, warnanya putih transparan dan lunak. Daging buah tersusun dari buah-buah batu berbentuk piramid, berwarna coklat merah (Bangun & Sarwono, 2002).

c. Sistematika tanaman

Menurut Steenis (1975), kedudukan tanaman pace didalam sistematika tumbuh-tumbuhan adalah sebagai berikut :

Divisio	: Anthophyta
Sub Divisio	: Angiospermae
Klasis	: Dicotyledonae
Ordo	: Rubiales
Familia	: Rubiaceae
Genus	: Morinda
Spesies	: <i>Morinda citrifolia</i> L.

d. Kandungan kimia

Kulit akar mengkudu mengandung *alizarin-d-methylethes*, daunnya terdapat protein, zat kapur, zat besi, karoten dan *askorbin*, pada buahnya terkandung alkaloid, triterpenoid, sedangkan pada bunganya terdapat glikosida antraknon. Tanaman ini juga mengandung minyak menguap asam capron dan asam caprylat (Wijayakusuma, *et al.*, 1996).

Buah mengkudu yang telah masak mempunyai aroma yang tidak sedap. Namun buah ini ternyata mengandung sejumlah zat yang berkhasiat untuk pengobatan. Adapun kandungan zat tersebut antara lain morinda diol, morindon, morindin, *damnacanthol*, asam kapril dan *soranyidiol* (Thomas, 1989).

Setelah menelaah dan mengaitkan antara zat-zat yang terkandung dalam Mengkudu, berbagai penggunaan tradisionalnya, dan efek-efek farmakologisnya, maka dapat disimpulkan beberapa zat aktif yang lebih berperan dibandingkan zat-



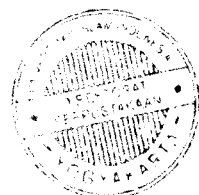
zat lainnya di dalam buah Mengkudu, zat-zat aktif utama tersebut antara lain : polisakarida, scopoletin, *ascorbic acid*, β -caroten, *l*-arginine, *proxeroine* dan *proxeroine*ase (Sjabana & Bahalwan, 2002).

e. Efek farmakologi

Dalam suatu penelitian yang dilakukan di Universitas Keio Jepang, *damnachantal* yang merupakan ekstrak *chloroform* akar Mengkudu merupakan penghambat “fungsi ras” yang ditunjukkan dengan memicu pembentukan struktur normal dari sel-sel abnormal K-rasts-NRK yang merupakan sel prakanker (Hiramatsu, *et al.*, 1993 *cit* Sjabana & Bahalwan, 2002).

Penelitian terhadap *citrifolinoside* yang berasal dari daun Mengkudu, menunjukkan efek-efek penghambatan aktivitas protein aktivator yang diinduksi oleh UVB pada kultur-kultur sel yang diteliti (Sang, *et al.*, 2001 *cit* Sjabana & Bahalwan, 2002). Ekstrak alkohol dari daun Mengkudu menunjukkan adanya aktivitas anticacing (*invitro*) terhadap cacing *Ascaris lumbricoides* manusia (Raj, 1975 *cit* Sjabana & Bahalwan, 2002).

Sebuah publikasi ilmiah terbaru dari serangkaian penelitian yang dilakukan di Bagian Patologi UIC College of Medicine (Rockford, Illinois, Amerika Serikat) menunjukkan efek pencegahan (*preventif*) jus buah Mengkudu pada tahap awal pembentukan kanker. Liu dan kawan-kawannya melakukan penelitian yang menunjukkan suatu proses penghambatan pada suatu titik kritis yang memperantarai pembentukan tumor dalam sel-sel yang mereka teliti (Liu, *et al.*, 2001 *cit* Sjabana & Bahalwan, 2002). Buah Mengkudu menunjukkan efek antibakteri terhadap bakteri *Bacillus subtilis*, *Eschericia coli*, *Proteus morganii*,



Pseudomonas aeruginosa, *Salmonell montevideo*, *Salmonella schotmuelleri*, *Salmonella typhi*, *shigella dysenteriae*, *Shigella flexinerii*, *Staphylococcus aureus*, dan *Vibrio* sp (Ditmarr, 2000; Limyati & Juniar, 1998 *cit* Sjabana & Bahalwan, 2002), juga memiliki potensi sebagai antijamur (Limyati & Juniar, 1998 *cit* Sjabana & Bahalwan, 2002).

f. Efek yang tidak diinginkan

Kurang dari 1 persen orang mengalami alergi terhadap jus Mengkudu. Mereka dapat mengalami ruam-ruam, gatal, diare, dan sangat jarang sekali timbul masalah dengan pernafasan. Dalam 24 jam setelah penghentiannya, kebanyakan efek-efek samping alergik akan menghilang (Sjabana & Bahalwan, 2002).

Efek-efek samping non alergik dialami oleh kurang dari 2 persen orang yang minum jus Mengkudu. Mereka mungkin mengalami sendawa ringan, diare ringan, membuang angin, atau mual. Efek-efek samping ini biasanya berkurang atau menghilang dalam 24 jam setelah sajian jus Mengkudu dihentikan atau dikurangi setengahnya (Sjabana & Bahalwan, 2002).

Belum terdapat publikasi kontraindikasi penggunaan buah Mengkudu. Menurut Solomon, (1999) yang disitasi oleh Sjabana & Bahalwan (2002), berdasar pengalaman dan surveinya yang melibatkan ribuan responden menyatakan tidak menemukan laporan negatif yang terdokumentasi dan mendasar dari penggunaan buah Mengkudu bahkan pada wanita hamil dan menyusui, anak, dan orang lanjut usia (Solomon, 1999 *cit* Sjabana & Bahalwan, 2002).

4. Sirup Mengkudu

a. Proses pembuatan

Meski memiliki manfaat besar bagi kesehatan, tidak semua orang suka mengonsumsi buah mengkudu secara langsung. Hal ini karena buah mengkudu memiliki ciri-ciri berbau tidak sedap dan berasa getir keasaman. Namun demikian, dengan pengolahan yang tepat, khasiat ekstrak mengkudu tetap dapat dimanfaatkan (Seno, 2002).

Kini pemanfaatan mengkudu sebagai obat lebih banyak dikemas dalam bentuk sirup atau sari buah. Pabrik penghasil sirup mengkudu menghilangkan bau tersebut dengan beberapa cara. Cara sederhana dengan menambahkan gula merah atau madu (Suriawiria, 2001).

Proses pembuatan sirup mengkudu ada yang melibatkan fermentasi dan ada yang tidak melibatkan fermentasi. Jika melibatkan fermentasi maka waktu pembiaran sirup pada suhu ruang dan tempat terbuka berlangsung selama 3-4 minggu, bahkan ada yang sampai 3 bulan. Proses ini memungkinkan terjadinya fermentasi spontan dimana khamir (ragi) akan mengubah gula menjadi alkohol dan senyawa-senyawa lain. Disamping itu, mikroorganisme lain juga dapat tumbuh secara tidak terkontrol dan dapat menghasilkan racun (toksin). Telah ada yang membuktikan di Universitas Hawaii bahwa sirup Mengkudu yang difermentasi berpotensi untuk membentuk neurotoksin (racun yang menyerang urat syaraf). Berbeda dengan proses diatas, pada sirup mengkudu yang dibuat tanpa fermentasi, proses pembiarannya hanya beberapa saat tetapi tidak lebih dari 1 hari pada suhu kamar (paling baik di suhu dingin agar tidak terjadi fermentasi).

Agar awet maka PH diturunkan menjadi 2,8-2,9 dengan menggunakan asam sitrat, lalu dibotolkan dan dilakukan sterilisasi (paling baik pada 100 derajat selama 30 menit) dimana sebelumnya botol sudah disterilisasi dengan pemanasan dalam air mendidih. Jika sterilisasinya kurang maka khamir (ragi) akan tumbuh dan akan mengubah gula yang ada menjadi alkohol dan karbon dioksida, ini ditandai dengan terbentuknya bunyi dan gas pada waktu botol dibuka (Anonim, 2001).

Untuk mengetahui apakah sirup dibuat dengan cara yang benar (tanpa fermentasi dan proses sterilisasi yang cukup) maka jika sirup tersebut disimpan dalam botol tertutup rapat, ketika tutup botol dibuka tidak akan ada bunyi dan gas yang keluar. Jika terdengar bunyi dan gas yang keluar maka ada 2 kemungkinan : sirup diproses tanpa fermentasi tetapi sterilisasinya kurang atau pembuatan sirup melibatkan proses fermentasi. Ciri lain yang bisa dikenali adalah dari baunya, sirup yang telah mengalami fermentasi akan memiliki bau fermentasi seperti bau tape, sayang sekali bagi yang tidak sensitif akan sulit mengenalinya karena bau sirup mengkudu didominasi oleh bau mengkudunya sendiri yang tidak enak (Anonim, 2001).

b. Sirup mengkudu “PACEKUN[®]”

Sirup mengkudu ini diproduksi oleh CV. PUTRA SERANG, Semarang (Dep.kes.RI.SP.254/11.04/94). Adapun komposisi sirup ini yaitu buah pace (mengkudu), gula batu dan air. Aturan pakai : 2-3 kali sehari @ 1 sloki PACEKUN (1 sloki = 30 ml) dicampur 200 ml air dingin atau dapat diminum langsung. Kandungan utama dalam sirup ini adalah buah mengkudu, maka khasiat dan kegunaannya sama seperti buah mengkudu pada umumnya.

5. Toksikologi Organ Sasaran

Toksikan tidak mempengaruhi semua organ secara merata. Walaupun sebabnya tidak selalu jelas, mekanisme yang paling mungkin tentang bagaimana suatu toksikan mempengaruhi organ tertentu telah diketahui. Pada umumnya, mekanisme yang mendasari adalah lebih peka suatu organ, atau lebih tingginya kadar bahan kimia atau metabolitnya di organ sasaran. Selain itu dapat juga dipengaruhi oleh penyebaran, ambilan selektif dari organ, biotransformasi, dan mekanisme pemulihan dari organ yang terkait (Lu, 1995).

a. Ginjal

Urin adalah jalur utama ekskresi sebagian besar toksikan. Akibatnya, ginjal mempunyai volume aliran darah yang tinggi, mengkonsentrasi toksikan pada filtrat, membawa toksikan melalui sel tubulus, dan mengaktifkan toksikan tertentu, karenanya, ginjal adalah organ sasaran utama dari efek toksik. Suatu toksikan dapat mempengaruhi organ tertentu akibat tidak adanya mekanisme pemulihan. Contohnya, *N*-metil-*N*-nitrosurea (MNU) yang menyebabkan berbagai tumor pada tikus, terutama di otak, kadang-kadang di ginjal, tetapi tidak di hati. Kemampuan ginjal berada diantara kemampuan hati dan otak. Penyakit ginjal dapat juga mempengaruhi manifestasi toksik berbagai zat kimia. Efek ini terjadi akibat kacaunya fungsi ekskresi dan metabolisme ginjal (Lu, 1995).

Semua bagian nefron secara potensial dapat dirusak oleh efek toksikan. Beratnya beberapa efek beragam dari satu perubahan biokimia atau lebih sampai kematian sel, dan efek ini dapat muncul sebagai perubahan kecil pada fungsi ginjal atau gagal ginjal total (Lu, 1995).

Mekanisme terjadinya kerusakan organ pada sistem saluran kemih karena obat dibagi sebagai berikut : Kerusakan vaskuler, kerusakan jaringan interstitial, sumbatan saluran kemih dan uremia pre renal. Gambaran klinis yang menonjol pada gagal ginjal karena obat berupa oligouria sampai anuria dalam beberapa jam sampai beberapa hari setelah terjadinya kegagalan sirkulasi atau masuknya obat atau zat nefrotoksik ke dalam tubuh (Danu, 1995).

Penanggulangan kelainan pada ginjal akibat obat dapat dilakukan dengan cara : menghentikan penggunaan obat, memperbaiki keadaan umum dan keseimbangan elektrolit, diet, dan tindakan operatif bila memang dapat dipastikan bahwa fungsi ginjal akan pulih (Danu, 1995).

Pemeriksaan fungsional dan morfologik ginjal secara rutin dilakukan dalam suatu penelitian toksisitas terhadap ginjal. Pengamatan fungsional meliputi : analisis urin (proteinuria, glikosuria, volume urin dan osmolaritas, kapasitas pengasaman, dan enzim), analisis darah (nitrogen urea darah / BUN, kreatinin, serta uji khusus (laju filtrasi glomerulus, dan bersih ginjal). Pengamatan morfologik meliputi : pemeriksaan makroskopik (ada tidaknya lesi), mikroskop cahaya (mengungkapkan tempat, luas, dan sifat morfologik lesi ginjal), mikroskop elektron (menilai perubahan ultrastruktural dalam sel) (Lu, 1995).

Telah banyak dilaporkan kelainan pada sistem saluran kemih akibat penggunaan obat. Dari data yang dilaporkan sebesar 2-15%, adanya gagal ginjal karena obat atau zat kimia. Kerusakan ginjal atau organ lain dalam sistem saluran kemih dapat dicegah atau diketahui lebih dini dengan memantau fungsi ginjal

secara teratur pada setiap penggunaan obat yang mempunyai potensi tinggi untuk menimbulkan kerusakan pada ginjal (Danu, 1995).

Dalam menilai efek ginjal suatu toksikan, sebaiknya dipertimbangkan beberapa faktor di luar ginjal yang mungkin mempengaruhi volume darah atau tekanan darah, karena beberapa faktor tersebut dapat merusak fungsi ginjal secara tidak langsung. Selain itu, penyakit ginjal, seperti penyakit ginjal yang berkaitan dengan usia, lebih banyak ditemukan dan harus dipertimbangkan (Lu, 1995).

b. Jantung

Sistem kardiovaskular mempunyai 3 fungsi dasar, yakni meliputi (1) transport oksigen dan nutrisi kedalam sel, (2) membawa sisa hasil metabolisme, dan (3) menghantar substansi lain misal hormon dari satu tempat ketempat lain (Aminoto, 1995).

Sistem kardiovaskuler terdiri dari dua bagian : jantung dan pembuluh darah. Meskipun jantung bukan organ sasaran biasa, organ ini dapat dirusak oleh berbagai jenis zat kimia. Zat itu bekerja secara langsung pada otot jantung atau secara tak langsung melalui susunan syaraf pusat atau pembuluh darah. Sistem pembuluh darah terdiri dari : arteri, arteriol, kapiler, venula, dan vena. Suatu toksikan dapat mempengaruhi salah satu dari pembuluh ini, bahaya efeknya bergantung pada berapa vitalnya peran organ yang dipasok oleh pembuluh darah yang terkena (Lu, 1995).

Jantung terutama terdiri atas sel miokardium yang masing-masing berukuran sekitar 15 x 80 μm . Kontraksi miokardium melibatkan pembebasan energi dari metabolisme oksidatif, penyimpanan energi oleh adenosin trifosfat dan

kratin fosfat, dan penggunaan energi oleh protein kontraktile. Mekanisme yang paling mudah dipengaruhi toksikan adalah penggunaan energi dan pergerakan ion kalsium intrasel. Contoh efek-efek toksik pada jantung : gangguan pada sintesa asam nukleat, aritmia, depresi miokardium, akumulasi butiran lipid pada otot jantung, dll (Lu, 1995).

Kinerja jantung dipengaruhi oleh berbagai hal, diantaranya karena pemakaian obat-obat anastesi dan obat-obat lain. Obat-obat tertentu pada pemakaian sehari dapat menimbulkan efek pada sistem kardiovaskuler dengan berbagai cara, antara lain :

- mengganggu secara langsung atau tidak langsung terhadap kontraksilitas / inotropik
- menimbulkan aritmia sehingga terjadi bradikardi berat, takikardi berat, aktivasi atrial dan kontraksi yang tidak sinkron, hilangnya aktivasi atrial / kontraksi, aktivasi aberrant yang dapat menyebabkan gangguan waktu kontraksi, aktivitas irreguler ventrikel, atau berupa kombinasi dari hal-hal tersebut di atas
- gangguan atau perubahan *preload* dan *afterload* (Aminoto, 1995).

c. Hati

Hati adalah organ terbesar dan secara metabolisme paling kompleks di dalam tubuh. Organ ini terlibat dalam metabolisme zat makanan serta sebagian besar obat dan toksikan. Jenis zat yang belakangan ini biasanya dapat mengalami detoksifikasi, tetapi banyak toksikan dapat dibioaktifkan dan menjadi lebih toksik (Lu, 1995).

Hati juga sangat bertanggung jawab dalam pelaksanaan proses metabolisme obat terutama obat-obat yang diberikan melalui oral. Di Amerika Serikat kira-kira 7 % pasien ikterus yang dirawat di rumah sakit penyebabnya karena obat-obatan. Pengaruh obat-obatan terhadap hati tergantung pada : penyerapan, genetik dan lingkungan (Wenas, 1996)

Hati sering menjadi organ sasaran karena beberapa hal. Sebagian besar toksikan memasuki tubuh melalui sistem gastrointestinal, dan setelah diserap, toksikan dibawa oleh vena porta hati ke hati. Hati mempunyai banyak tempat pengikatan. Kadar enzim yang memetabolisme xenobiotik dalam hati juga tinggi (terutama sitokrom P-450); ini membuat sebagian besar toksikan menjadi kurang toksik dan lebih mudah larut dalam air, dan karenanya lebih mudah diekskresikan. Tetapi dalam beberapa kasus, toksikan diaktifkan sehingga dapat menginduksi lesi (Lu, 1995).

Toksikologi hati dipersulit oleh berbagai kerusakan hati dan berbagai mekanisme yang menyebabkan kerusakan itu. Toksikan dapat menyebabkan berbagai jenis efek toksik pada berbagai organel dalam sel hati, mengakibatkan berbagai jenis kerusakan hati (Lu, 1995).

Obat dapat menimbulkan kerusakan hati melalui berbagai cara, baik yang dapat diprakirakan dan bergantung dosis diacu sebagai hepatotoksik-intrinsik prosesnya dikenal sebagai toksisitas-intrinsik dan aksinya dapat terjadi secara langsung atau tidak langsung, maupun yang tidak dapat diprakirakan dan tak bergantung dosis terjadi bilamana kerentanan individu terhadap obat lebih penting daripada toksisitas obatnya (*idiosinkrasi*). Keadaan ini terjadi karena reaksi

hipersensitivitas yang diperantarai oleh mekanisme alergi atau karena keabnormalan metabolik menuju penumpukan metabolit toksik (Donatus, 1995).

Kerusakan hati yang disebabkan oleh obat dapat berwujud kerusakan hati yang akut (meliputi jenis luka sitotoksik seperti nekrosis atau *steatosis*, luka *kholestatik* yang menggambarkan terjadinya penahanan aliran empedu terdiri dari luka yang terwujud sebagai respon radang dan yang tanpa respon radang, dan campuran dari luka sitotoksik dan luka *kholestatik*) dan kerusakan hati kronis seperti sirosis, hepatitis aktif kronis, nekrosis hepatik subakut, *steatosis*, hepatitis peliosis, tumor hepatik, dan fosfolipidosis (Donatus, 1995).

1. Perlemakan hati (*Steatosis*) yaitu hati yang mengandung berat lipid lebih dari 5 %. Meskipun berbagai toksikan itu akhirnya menyebabkan penimbunan lipid dalam hati, mekanisme yang mendasarinya beragam. Mungkin mekanisme yang paling umum adalah rusaknya pelepasan trigliserid hati ke plasma (Lu, 1995).
2. Nekrosis hati adalah kematian hepatosit. Nekrosis dapat bersifat fokal (sentral, pertengahan, perifer) atau masif. Biasanya nekrosis merupakan kerusakan akut. Nekrosis hati merupakan suatu manifestasi toksik yang berbahaya tetapi tidak selalu kritis karena hati mempunyai kapasitas pertumbuhan kembali yang luar biasa. Kematian sel terjadi bersama dengan pecahnya membran plasma. Tidak ada perubahan ultrastruktural membran yang dapat dideteksi sebelum pecah. Namun ada beberapa perubahan morfologik awal yang mendahului kematian sel berupa edema sitoplasma, dilatasi retikulum endoplasma, dan disagregasi polisom (Lu, 1995).

3. Kolestatis

Jenis kerusakan hati yang biasanya bersifat akut ini, lebih jarang ditemukan dibandingkan dengan perlemakan hati dan nekrosis. Berkurangnya aktivitas ekskresi empedu pada membran kanalikulus tampaknya merupakan mekanisme utama kolestatis (Lu, 1995).

4. Sirosis

Sirosis ditandai oleh adanya septa kolagen yang tersebar di sebagian besar hati. Kumpulan hepatosit muncul sebagai nodul yang dipisahkan oleh lapisan berserat ini. Sirosis berasal dari nekrosis sel tunggal karena kurangnya mekanisme perbaikan (Lu, 1995).

Beberapa kerusakan hati yang diuraikan di atas, yaitu *steatosis*, nekrosis, dan sirosis, punya beberapa ciri umum : (a) Kerusakan ini secara relatif dengan mudah dihasilkan pada hewan coba. (b) Banyak toksikan dapat menyebabkan beberapa jenis kerusakan semacam itu (Lu, 1995).

d. Paru-paru (sistem pernafasan)

Banyak toksikan yang dapat mempengaruhi sistem pernafasan pada manusia atau hewan. Toksikan dapat memberikan efek sistemik setelah diserap dari saluran nafas dan disebarkan ke jaringan lain ; toksikan tersebut dapat juga menginduksi efek lokal pada saluran nafas dan mempengaruhi saluran nafas setelah pajanan lewat jalur-jalur lainnya (Lu, 1995).

Secara individual efek samping dapat mengganggu sistem homeostatik, menimbulkan kerusakan pada struktur, dan fungsi organoseluler dan menjadi

“penyakit obat”. Sebagai penyakit, terjadiannya dapat akut atau kronis, dengan morbiditas ringan, berat sampai mematikan (Nasution, 1995).

Adapun beberapa gejala-gejala kelainan yang terjadi akibat terjadinya gangguan pernafasan :

1. Sianosis

Hemoglobin reduksi mempunyai warna gelap dan pewarnaan jaringan kebiruan kehitaman yang dinamai sianosis. Wujud dari kerusakan ini adalah kerusakan fungsional, dimana tubuh kekurangan pasok oksigen, sifat dari kerusakan ini adalah reversible (terbalikkan), kondisi dari gejala keracunan ini adalah kulit berwarna kebiru-biruan yang terlihat pada bibir, perut, tangan dan kaki. Biasanya senyawa toksik mengikat hemoglobin darah yang akhirnya membentuk kompleks sehingga hemoglobin darah tidak dapat berikatan dengan oksigen sehingga tubuh kekurangan oksigen dan pasok energipun terhambat.

2. Hipoksia hipoksik

Merupakan masalah dalam individu normal di tempat tinggi serta merupakan komplikasi pneumonia dan berbagai penyakit lain susunan pernafasan. Wujud dari kerusakan ini adalah kerusakan struktural dimana ada perubahan kompensasi dalam jaringan, sifat dari kerusakan ini adalah reversible (Ganong, 1995).

Pengamatan dan pemeriksaan efek toksik dari suatu toksikan dapat berupa :

- a. pengamatan umum (berat badan dan konsumsi makan, pengamatan umum, uji laboratorium, dan pemeriksaan post-mortem)

- b. fungsi pernafasan, meliputi frekuensi pernafasan, mekanika pernafasan, dan efisiensi pernafasan
- c. perubahan morfologik dan biokimia seperti : iritasi lokal, kerusakan sel, edema, fibrosis, dan neoplasma (Lu, 1995).

e. Sistem Gastrointestinal

Banyak toksikan dapat masuk ke saluran cerna bersama makanan dan air minum, atau secara mandiri sebagian obat atau zat kimia lain. Kecuali zat yang kaustik atau amat merangsang mukosa, sebagian besar toksikan tidak menimbulkan efek toksik kecuali kalau mereka diserap. Absorpsi dapat terjadi di seluruh saluran cerna (Lu, 1995).

Lambung dan duodenum merupakan salah satu organ dari sistem pencernaan yang sering mengalami gangguan sebagai efek samping obat, khususnya obat antinyeri, anti radang dan antirematik. Di lambung dan duodenum, ketidakseimbangan antara faktor-faktor agresif (asam pepsin) dan faktor-faktor defensif dapat menimbulkan gastritis, duodenitis, tukak lambung, dan tukak duodenum. Obat dapat menimbulkan gastritis atau erosi mukosa gaster melalui : perlukaan langsung (*direct injury*) terhadap mukosa, menurunkan ketahanan mukosa, dan menaikkan sekresi asam lambung (Hadiwandono, 1995).

Faktor-faktor defensif yang berperan sebagai mekanisme proteksi mukosa lambung-duodenum adalah : produksi mukus, sekresi bikarbonat, aliran darah mukosa, dan kecepatan regenerasi sel mukosa yang rusak (Hadiwandono, 1995).

Ada 4 kemungkinan pengaruh obat-obatan terhadap mukosa lambung :

1. perdarahan mikro
2. perdarahan masif
3. ulkus kronik, dan
4. perforasi (Hadiwandono, 1995).

Hipersekresi asam dalam bentuk ulkus duodenum dan *prepylorus* oleh sindroma *Zollinger-Ellison*. Sindrom ini terlihat pada pasien gastrinoma, tumor yang mensekresi gastrin. Tumor ini dapat timbul dalam lambung dan duodenum, tetapi kebanyakan ia ditemukan dalam pankreas. Gastrin menyebabkan hipersekresi asam yang lama dan menimbulkan ulkus parah (Ganong, 1995).

Pada anatomi makroskopik lambung, terdapat mukosa yang mengandung banyak kelenjar profunda. Dalam daerah pylorus dan kardial, kelenjar mensekresi mucus, kelenjar ini mengandung sel parietalis, yang mensekresi asam hidroklorida dan faktor intrinsik serta sel principalis (utama, zimogen, peptic) yang mensekresikan pepsinogen (Ganong, 1995).

f. Limpa

Limpa merupakan suatu saringan darah penting, yang menyingkirkan sferosit dan eritrosit abnormal. Ia juga memainkan peranan bermakna dalam sistem kekebalan (Ganong, 1995).

Limpa sering terlibat dalam berbagai penyakit sistemik. Akhirnya dalam semua kasus, perubahan-perubahan limpa sekunder terhadap penyakit yang primer di mana pun, dan pada hampir semua keadaan terjadinya lesi limpa berupa pembesaran. Kerusakan sel darah merah, leukosit dan trombosit yang meluas oleh

limpa, dapat terjadi. Pembesaran limpa dapat menyingkirkan sejumlah besar dari satu atau lebih unsur-unsur darah yang terbentuk, yang menyebabkan anemi, leukopeni atau trombositopeni (defisiensi trombosit) (Robbins & Kumar, 1995).

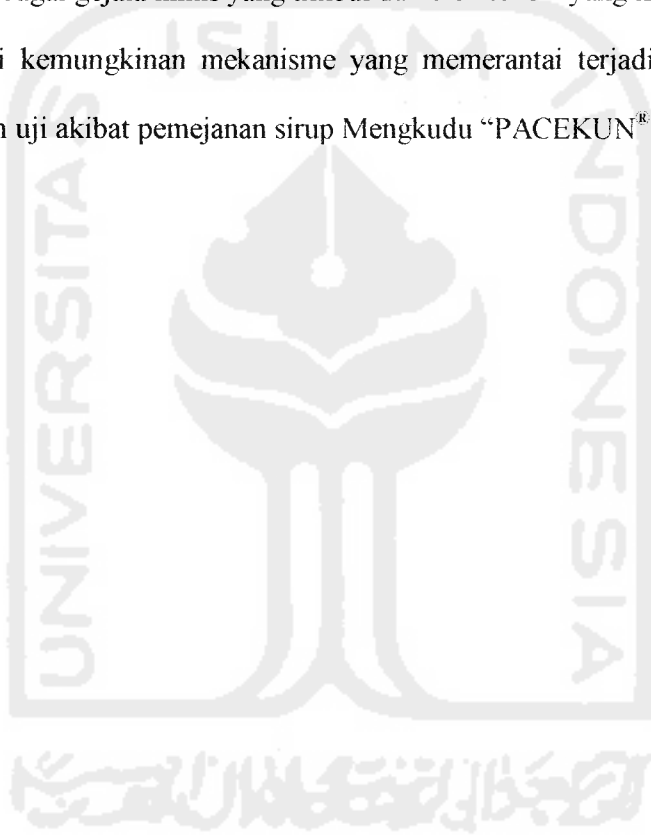
Pulpa putih limpa tempat berbagai limfosit dan makrofag, merupakan bagian sistem limfoid. Oleh karena itu pulpa putih tersebut terlibat dalam proses penyakit sejenis yang mempengaruhi jaringan-jaringan limfoid lainnya dalam tubuh. Juga bereaksi terhadap rangsangan imunologi, kebanyakan dengan cara yang sama seperti nodus limfatik. Jadi dalam beberapa bentuk penyakit autoimun, dan pada infeksi sistemik tertentu, folikel limfoid limpa menunjukkan gambaran aktif seperti sentra germina yang membesar dengan limfosit yang berubah, dan sel plasma menjadi matur (Robbins & Kumar, 1995).

Sebagai kelainan yang bersifat autoimun, ITP (*Purpura Trombositopeni Idiopati*) sangat sering terjadi sebagai gangguan terisolasi. Limpa memainkan peran penting dalam patogenesis kelainan ini. Limpa merupakan tempat utama produksi antibodi antitrombosit dan destruksi trombosit yang dilapisi IgG. Pada lebih dari duapertiga penderita, splenektomi akan diikuti kembalinya hitung trombosit menjadi normal dan remisi lengkap penyakitnya. Limpa biasanya tampak normal sekali, atau mungkin disertai pembesaran saja (Robbins & Kumar, 1995).

B. Keterangan Empirik

Penelitian ini bersifat eksploratif, yaitu untuk mendapatkan jawaban tentang :

- 1) potensi ketoksikan akut (LD_{50}) sirup mengkudu “PACEKUN[®]” pada tikus putih jantan
- 2) menilai berbagai gejala klinis yang timbul dan efek toksik yang khas
- 3) mengetahui kemungkinan mekanisme yang memerantai terjadinya kematian pada hewan uji akibat pemejanaan sirup Mengkudu “PACEKUN[®]”.



BAB III

METODE PENELITIAN

A. Bahan dan Alat

1. Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah :
 - a. Buah Mengkudu yang dikemas dalam bentuk sediaan sirup dengan nama paten sirup Mengkudu “Pacekun[®]” (Dep.kes.RI.SP.254/11.04/94) diproduksi oleh CV. Putra Serang, Semarang yang diperoleh dari salah satu Apotek di Yogyakarta. Komposisi dari sirup Mengkudu “Pacekun[®]” ini adalah Buah Mengkudu, gula batu dan air.
 - b. hewan uji yang digunakan adalah 35 ekor tikus putih jantan galur wistar (umur 8 – 12 minggu) dengan berat badan antara 200 – 300 gram, yang diperoleh dari UPHP (Unit Pemeliharaan Hewan Penelitian) UGM yang diadaptasikan di Laboratorium Farmakologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta.
 - c. formalin 10 % untuk fiksasi organ dan aquades untuk kontrol negatif.
 - d. akuades
2. Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah :

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain adalah spuit injeksi 10 mL dengan jarum suntik oral dengan kepekaan 0,1 mL atau 2,5 mL (nipro), timbangan tikus, stop watch, seperangkat alat bedah (gunting, pinset) alat-alat gelas yang lazim digunakan (gelas ukur, beker glass, cawan porselen, pipet, gelas arloji), dan mikroskop cahaya.

B. Cara Penelitian

1. Pemilihan Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan terdiri dari satu jenis hewan uji tikus putih jantan galur wistar, dewasa, sehat, umur 8-12 minggu, berat badan 200-300 gram dan dipelihara dalam kondisi baku. Hewan ini dipilih karena murah, mudah didapat dan mudah ditangani, selain itu terdapat banyak data toksikologi tentang hewan uji ini (Lu, 1995).

2. Pengelompokan Hewan Uji

Tiga puluh lima hewan uji yang terpilih selanjutnya diadaptasikan dilaboratorium selama satu minggu. Penimbangan berat badan dilakukan satu hari sebelum perlakuan.

Pada penelitian ini digunakan rancangan acak lengkap pola searah dengan lima kelompok perlakuan. Tiga puluh lima ekor tikus jantan dibagi menjadi lima kelompok secara acak, masing-masing kelompok uji terdiri dari tujuh ekor tikus jantan. Pembagian peringkat dosis dengan faktor perkalian tetap, dengan rincian pengelompokan sebagai berikut :

Kelompok I : Larutan akuades 2,5 mL/Kg BB ; po

Kelompok II : Sediaan uji dosis 3,8 mL/Kg BB ; po

Kelompok III : Sediaan uji dosis 7,11 mL/Kg BB (kelipatan dosis I) ; po

Kelompok IV : Sediaan uji dosis 13,29 mL/Kg BB (kelipatan dosis II) ; po

Kelompok V : Sediaan uji dosis 24,85 mL/Kg BB ; po

3. Pembuatan Sediaan

Sediaan uji berupa sirup mengkudu “PACEKUN[®]” 300 mL, dan volume pemberiannya disesuaikan dengan bobot badan masing-masing tikus pada tiap kelompok dosis (lampiran 2).

4. Tata Cara Pemejanaan dan Penetapan Dosis

Sediaan uji berupa sirup mengkudu yang langsung diberikan pada hewan uji atau tikus jantan dengan dosis pemberian ditentukan pertama kali berdasarkan orientasi, yaitu dengan pemberian sediaan uji dosis terendah yang merupakan hasil konversi dari dosis terapi yang biasa digunakan untuk manusia (merupakan dosis tertinggi yang tidak atau hampir tidak mematikan seluruh hewan uji). Bila tidak ada hewan uji yang mati serta tidak timbul gejala toksik maka percobaan pendahuluan dilakukan pada dosis tertinggi yang secara teknis masih boleh diberikan dan tidak melebihi volume maksimal yang masih dapat diberikan pada hewan uji (5,0 mL/200 g BB) yang merupakan kelompok dosis terendah yang dapat mematikan seluruh atau hampir seluruh hewan uji.

Sirup mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) diberikan secara peroral dengan menggunakan spuit injeksi oral, frekuensi pemberiannya hanya sekali selama masa uji. Sebelum perlakuan hewan uji dipuasakan dahulu selama 18 - 24 jam dengan tetap diberi minum.

5. Pengamatan Gejala Toksik

Pengamatan fisik gejala-gejala pada 7 ekor tikus tiap kelompok dilakukan terus menerus selama 3 jam pertama dan sesering mungkin selama 24 jam pertama setelah pemberian sediaan uji. Apabila hewan masih tampak sehat pada

akhir masa 24 jam tersebut, maka 5 ekor hewan uji dari tiap kelompok disisihkan dan diamati kemungkinan timbulnya toksisitas yang tertunda. Dalam hal ini sampai hari ke-15. Kriteria pengamatan meliputi :

a. Pengamatan fisik terhadap gejala-gejala toksik

Tabel I. Kriteria pengamatan gejala toksik

Sistem Organ	Pengamatan	Gejala/perilaku
SSP dan Somatomotor	Perilaku	Perubahan sikap, Vokalisasi luar biasa, Gelisah
	Gerakan	Kedutan, Tremor, Ataksia, Katatonia, Paralisis, Konvulsi, Keterpaksaan gerak
	Kereaktifan terhadap rangsang	Keberangasan, Kepasifan, Anestesia, Hiperastesia
	Refleks serebral dan spinal Tonus otot	Lemah, tidak ada Kekakuan, Kelembekan
Sistem syaraf otonom	Ukuran pupil	Miosis, Midriasis
	Sekresi	Salivasi, Lakrimasi
Pernafasan	Sifat dan laju nafas	Bradipnea, Dispnea
Kardiovaskular	Palpitasi daerah kardiak	Bradikardia, Aritmia, denyut lebih kuat atau lemah
Saluran cerna	Peristiwa perut	Diare, sembelit, Flatulen, Kontraksi
	Konsistensi tinja	Tidak terbentuk, warna hitam
Genitourinari	Vulva, Kelenjar mammae	Bengkak
	Penis	Prolap
	Daerah perineal	Kotor
Kulit dan bulu	Warna, keutuhan	Kelembekan, kemerahan, pelepuhan, piloereksi
Membran mukosa	Konjungtiva, mulut	Kongesti, Perdarahan, Sianosis, kekuningan
Mata	Kelopak mata	Ptoxis
Lain-lain	Tempat injeksi	Bengkak
	Kondisi umum	Perawakan abnormal, kurus

- b. Bobot badan pada jam ke-0 dan jam ke-24 (bila sampai 24 jam hewan uji masih sehat), diambil beberapa organ pentingnya (hati, jantung, paru-paru, limfa, ginjal dan lambung) untuk pengamatan makroskopik dan histopatologi.
- c. Lima ekor hewan uji lainnya yang masih hidup pada masing-masing kelompok dosis bobot badannya ditimbang tiap hari selama 15 hari serta dilanjutkan pengamatannya untuk melihat adanya efek toksik yang tertunda.
- d. Pada akhir masa uji, yaitu hari ke-15, 5 ekor hewan uji yang tersisa dari masing-masing kelompok ditimbang dan dikorbankan serta diambil organnya untuk pengamatan makroskopik dan histopatologi.

6. Pemeriksaan Histopatologi

Hewan uji (2 ekor tikus jantan) yang diambil secara acak dari tiap kelompok dan masih tampak sehat pada masa akhir 24 jam setelah pemberian sirup mengkudu dikorbankan secara fisik dengan dislokasi leher, kemudian dibedah pada bagian perut, demikian juga dengan 5 ekor tikus pada masing-masing kelompok yang dilanjutkan pengamatannya sampai hari ke-15 dikorbankan dan dibedah dengan cara yang sama.

Sebelum dilakukannya pemeriksaan histopatologi, organ-organ vital seperti jantung, hati, ginjal, paru-paru, limfa dan lambung setelah diambil dan dicuci dengan akuades, diperiksa secara makroskopik (autopsi kasar) terlebih dahulu. Setelah itu, potongan organ-organ tersebut difiksasi dengan formalin 10%,

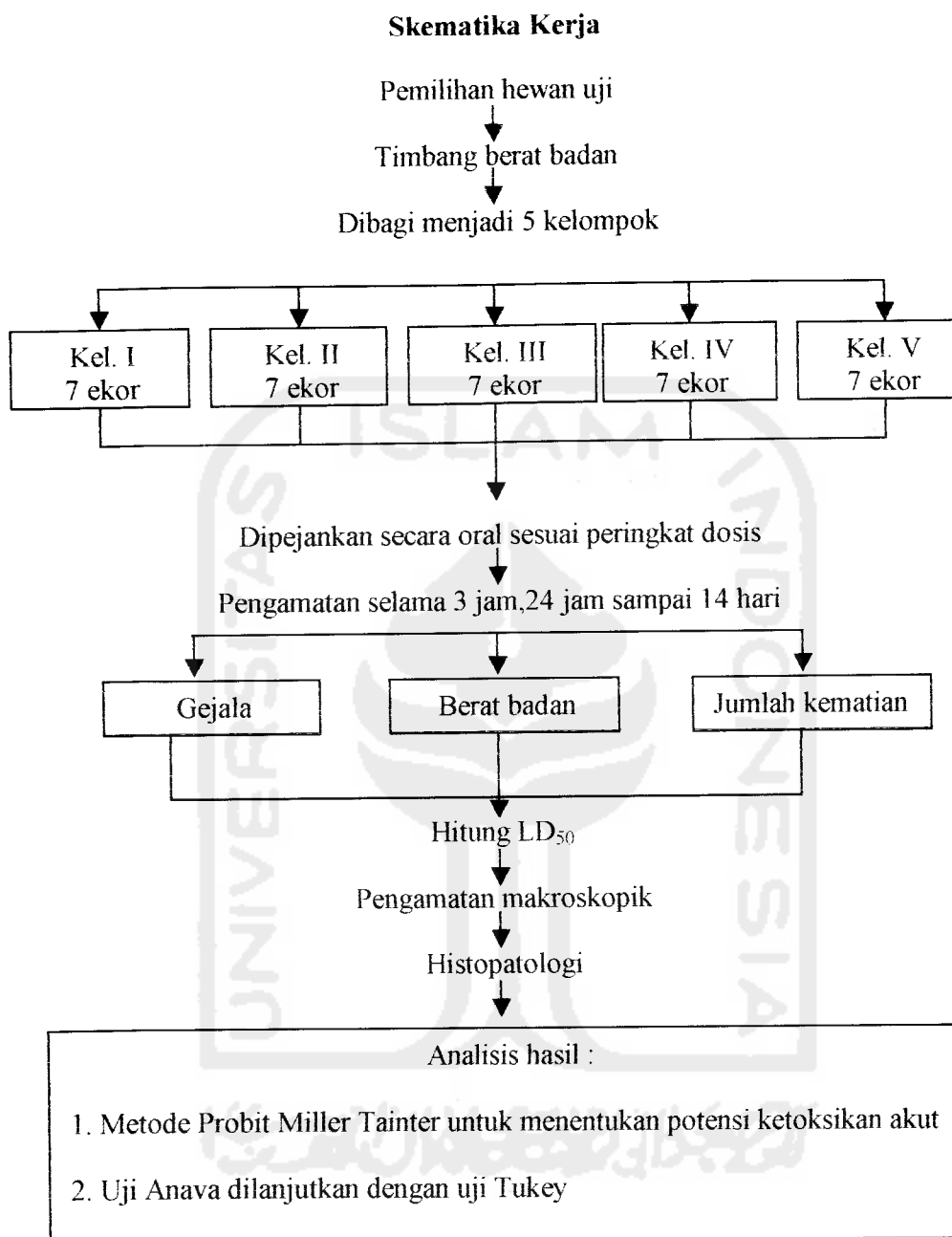


kemudian dikirim ke laboratorium patologi anatomi, BPPV (Balai Penyelidikan dan Pengujian Veteriner), Wates, Yogyakarta untuk dibuat preparat histopatologi.

Preparat histopatologi diinterpretasikan oleh Drh.Retno Murwanti, MP di laboratorium Farmakologi dan Toksikologi, Fakultas Farmasi UGM dengan cara membandingkan kelompok kontrol negatif dibawah mikroskop cahaya.

C. Analisis Hasil

1. Data gejala-gejala klinis yang muncul, secara kualitatif digunakan mengetahui mekanisme yang memerantarai terjadinya kematian pada hewan uji.
2. Data hasil pemeriksaan histopatologi digunakan untuk mengevaluasi wujud efek toksik yang timbul dan mengevaluasi spektrum efek toksik.
3. Data jumlah hewan yang mati pada masing-masing kelompok digunakan untuk menghitung harga LD_{50} dengan metode Probit Miller Tainter. Perhitungan ini digunakan untuk mengevaluasi potensi ketoksikan akut sirup mengkudu “PACEKUN[®]”.
4. Data perubahan bobot badan dan bobot organ dianalisis secara kuantitatif dengan uji statistik, yaitu dengan uji ANAVA satu jalan dan bila menunjukan perbedaan yang bermakna maka dilanjutkan uji-Tukey dengan taraf kepercayaan 95%.



Gambar 1. Skematika kerja uji ketoksikan akut sirup Mengkudu “PACEKUN[®]” pada tikus putih jantan secara oral dosis tunggal.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui potensi ketoksikan akut sediaan sirup mengkudu yang diberikan secara oral dosis tunggal pada tikus putih jantan, galur Wistar. Disamping itu, juga untuk menilai berbagai gejala toksik yang timbul, adanya efek toksik yang khas dan kemungkinan mekanisme yang memerantarai terjadinya kematian hewan uji.

Data yang diamati dalam uji ketoksikan akut ini meliputi tolok ukur kuantitatif, yaitu potensi ketoksikan akut (LD_{50}) dan tolok ukur kualitatif, berupa gejala dan wujud efek toksik yang muncul selama masa uji, pengamatan makroskopik (autopsi kasar) dan hasil histopatologi organ setelah 24 jam dan 15 hari pemberian sediaan uji.

A. Penentuan Dosis

Peringkat dosis yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh dengan melakukan percobaan pendahuluan, yaitu dengan cara memberikan sediaan uji sirup mengkudu dengan dosis setara dengan dosis terapi yang biasa digunakan oleh manusia. Dengan pemberian dosis ini ternyata tidak ada hewan uji yang mati. Percobaan pendahuluan dilanjutkan dengan pemberian sediaan uji dengan dosis tertinggi yang secara teknis masih dapat diberikan kepada hewan uji dengan memperhatikan volume maksimum yang masih dapat diberikan kepada hewan uji.

Dari hasil percobaan pendahuluan diperoleh dosis tertinggi 24,85 mL/Kg BB yang setara dengan 28,23 g/Kg BB (6,5 kali dosis terapi) yang kemudian

dibuat peringkat dosis dengan faktor perkalian tetap yaitu 1,87. Peringkat dosis yang akan diberikan kepada hewan uji berturut-turut dari dosis terendah adalah 3,8 mL/Kg BB; 7,11 mL/Kg BB; 13,29 mL/Kg BB dan dosis tertinggi adalah 24,85 mL/Kg BB. Sebagai kontrol negatif digunakan larutan akuadest 2,5 mL/ Kg BB (setara dengan 2,5 g/Kg BB).

Berdasarkan hasil penyetaraan dengan menimbang 5 mL larutan sampel sirup Mengkudu, dapat dilihat bahwa 5 mL ~ 4,97 gram.

Berarti peringkat dosisnya menjadi :

- Dosis I = 3,8 mL/Kg BB ~ 4,32 g/Kg BB
- Dosis II = 7,11 mL/Kg BB ~ 8,08 g/Kg BB
- Dosis III = 13,29 mL/Kg BB ~ 15,10 g/Kg BB
- Dosis IV = 24,85 mL/Kg BB ~ 28,23 g/Kg BB

B. Potensi Ketoksikan Akut (LD₅₀)

Potensi ketoksikan akut (LD₅₀) didefinisikan sebagai dosis tunggal suatu zat yang secara statistik diharapkan akan membunuh 50% hewan uji. LD₅₀ dapat ditentukan melalui data jumlah kematian hewan uji. Selama 24 jam pertama setelah pemberian sediaan uji ternyata tidak ada hewan uji yang mati, baik pada kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol. Selanjutnya dari tiap-tiap kelompok, 2 ekor hewan uji dikorbankan dan 5 ekor lainnya diamati sampai hari ke-15 untuk mengetahui efek toksik yang tertunda.

Hasil pengamatan selama 15 hari juga tidak menunjukkan adanya hewan uji yang mati, ini berarti bahwa pemberian dosis tunggal sediaan sirup mengkudu pada tikus jantan mulai dari dosis terendah (4,32 g/Kg BB) sampai dengan dosis

maksimum yang masih dapat diberikan secara teknis pada hewan uji (28,23 g/Kg) atau sekitar 6,5 kali dosis terapi, tidak menimbulkan kematian pada hewan uji. Dengan demikian, dianggap bahwa semua toksisitas akut yang berbahaya dapat disingkirkan.

Potensi ketoksikan akut sirup Mengkudu ini tidak dapat ditentukan karena dosis tertinggi (28,23 g/Kg) yang diharapkan mampu membunuh seluruh atau hampir seluruh hewan uji tidak menimbulkan kematian pada tikus jantan. Oleh karena itu, untuk penentuan harga LD₅₀, digunakan harga LD₅₀ semu dimana dosis yang dilihat adalah dosis tertinggi yang masih dapat dipejankan atau diterima oleh hewan uji tikus dan tidak menimbulkan kematian pada hewan uji. Bila dikaitkan dengan kriteria Loomis (1978), maka hasil tersebut bermakna bahwa potensi ketoksikan akut sediaan sirup mengkudu termasuk dalam kategori relatif kurang berbahaya. Hal tersebut tersaji dalam tabel II dan III.

Tabel II. Jumlah kematian tikus jantan akibat pemberian sirup Mengkudu secara oral dosis tunggal pada pengamatan 24 jam

Kelompok	Perlakuan	N	Jumlah tikus yang mati	Respon (%)	LD ₅₀ semu
Kontrol	Akuadest 2,5 g/Kg BB	7	0	0	> dosis tertinggi 28,23 g/Kg BB
I	Sediaan uji 4,32 g/Kg BB	7	0	0	
II	Sediaan uji 8,08 g/Kg BB	7	0	0	
III	Sediaan uji 15,10 g/Kg BB	7	0	0	
IV	Sediaan uji 28,23 g/Kg BB	7	0	0	

Tabel III. Jumlah kematian tikus jantan akibat pemberian sirup Mengkudu secara oral dosis tunggal pada pengamatan 15 hari

Kelompok	Perlakuan	N	Jumlah tikus yang mati	Respon (%)	LD ₅₀ semu
Kontrol	Akuadest 2,5 g/Kg BB	5	0	0	> dosis tertinggi 28,23 g/Kg BB
I	Sediaan uji 4,32 g/Kg BB	5	0	0	
II	Sediaan uji 8,08 g/Kg BB	5	0	0	
III	Sediaan uji 15,10 g/Kg BB	5	0	0	
IV	Sediaan uji 28,23 g/Kg BB	5	0	0	

C. Pengamatan Gejala Toksik

Pengamatan kualitatif terhadap gejala-gejala toksik yang mungkin timbul dilakukan terus menerus pada 3 jam pertama dan sesering mungkin selama 24 jam setelah pemberian sediaan uji. Pada hewan uji yang dilanjutkan pengamatannya sampai hari ke-15, pengamatan dilakukan setiap hari dari hari ke-0 sampai hari ke-15 untuk mengetahui kemungkinan timbulnya efek toksik yang tertunda.

Adapun gejala toksik yang diamati meliputi perubahan perilaku, gerakan (menjilat, menggaruk, menggeliat, tremor, kedutan, paralisis, konvulsi, keterpaksaan gerak), kereaktifan terhadap rangsang (keberangasan, kepasifan), refleks serebral dan spinal, tonus otot, ukuran pupil, sekresi, sifat dan laju nafas, daerah kardiak, peristiwa perut, konsistensi tinja, genitourinaria, kulit dan bulumembran mukosa, mata, tempat injeksi dan kondisi umum. Pengamatan terhadap gejala toksik tersebut, dapat diamati pada tabel berikut ini :

Tabel IV. Hasil pengamatan gejala-gejala toksik tikus jantan pada 3 jam pertama setelah pemberian sediaan sirup Mengkudu secara oral dosis tunggal

Kelompok	Perlakuan	n	Gejala toksik
Kontrol	Larutan Akuades 2,5 g/Kg BB	7	-
I	Sediaan uji 4,32 g/Kg BB	7	-
II	Sediaan uji 8,08 g/Kg BB	7	-
III	Sediaan uji 15,10 g/Kg BB	7	-
IV	Sediaan uji 28,23 g/Kg BB	7	-

Tabel V. Hasil pengamatan gejala-gejala toksik tikus jantan selama 15 hari setelah pemberian sediaan sirup Mengkudu secara oral dosis tunggal

Kelompok	Perlakuan	n	Gejala toksik
Kontrol	Larutan Akuades 2,5 g/Kg BB	5	-
I	Sediaan uji 4,32 g/Kg BB	5	-
II	Sediaan uji 8,08 g/Kg BB	5	-
III	Sediaan uji 15,10 g/Kg BB	5	-
IV	Sediaan uji 28,23 g/Kg BB	5	-

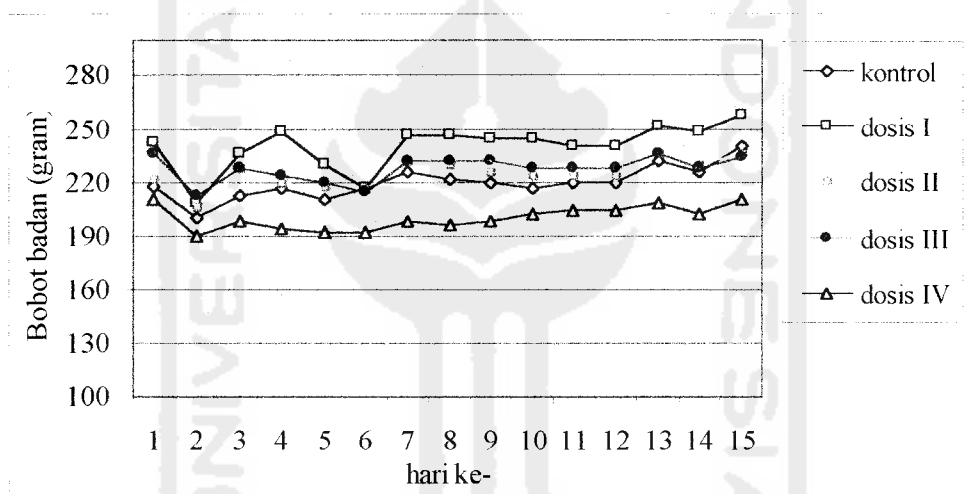
Keterangan : (-) tidak menunjukkan gejala toksik

Dari tabel di atas, dapat diamati bahwa tidak terdapat gejala-gejala toksik yang timbul pada hewan uji. Berdasarkan hasil pengamatan tersebut, berarti pemberian sediaan sirup mengkudu secara oral dengan dosis 4,32 g/Kg BB sampai dengan dosis 28,23 g/Kg BB pada hewan uji tidak mempengaruhi perilaku, kereaktifan terhadap rangsang, sekresi, pernafasan, kulit, mata dan rambut. Contoh hasil pengamatan gejala toksik dapat dilihat dalam lampiran 2a-2e.

D. Pengamatan Kondisi Umum

Untuk mempelajari kemungkinan mekanisme efek toksik akibat pemberian suatu senyawa, perlu dilakukan pengamatan terhadap kondisi umum hewan uji yang meliputi bobot badan, nafsu makan dan kematian.

Data perubahan bobot badan diperoleh dengan menimbang hewan uji sebelum pemberian sediaan uji dan 24 jam setelahnya, kemudian setiap hari untuk hewan uji yang pengamatannya dilanjutkan sampai hari ke-15. Adapun gambaran dari perubahan bobot badan tikus jantan tercantum dalam grafik di bawah ini :



Gambar 2. Grafik kenaikan bobot badan (gram) perhari tikus jantan selama 14 hari setelah pemberian sirup Mengkudu secara oral dosis tunggal.

Grafik di atas menunjukkan bahwa pemberian sediaan uji sirup Mengkudu ternyata tidak menunjukkan perbedaan yang berarti untuk setiap kelompok dosis bila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hal ini diperkuat dengan data hasil analisis dengan ANAVA.

Pada pengamatan 24 jam, tidak terjadi perubahan bobot badan yang bermakna (Tabel VI) dan semua kelompok dosis mengalami penurunan bobot

badan. Berdasarkan analisis ANAVA pada pengamatan bobot badan selama 15 hari setelah pemberian sediaan uji, tidak ada perbedaan yang bermakna pada setiap kelompok (Lampiran 6), sehingga tidak dilanjutkan ke uji Tukey. Berdasarkan hasil analisis ini, dapat dikatakan bahwa pemberian sirup Mengkudu "PACEKUN[®]" tidak mempengaruhi bobot badan hewan uji. Hasil pengamatan terhadap perubahan bobot badan hewan uji dapat dilihat dalam tabel berikut :

Tabel VI. Rata-rata perubahan bobot badan (g) tikus jantan, 24 jam setelah pemberian sediaan sirup Mengkudu secara oral dosis tunggal

Kelompok	Perlakuan	N	Perubahan Bobot Badan ($\bar{X}$)
Kontrol	Larutan Akuades 2,5 g/Kg BB	2	-20
I	Sediaan uji 4,32 g/Kg BB	2	-20
II	Sediaan uji 8,08 g/Kg BB	2	-30
III	Sediaan uji 15,10 g/Kg BB	2	-25
IV	Sediaan uji 28,23 g/Kg BB	2	-25

Tabel VII. Rata-rata perubahan bobot badan (g) perhari tikus jantan, 15 hari setelah pemberian sediaan sirup Mengkudu secara oral dosis tunggal

Kelompok	Perlakuan	N	Perubahan Bobot Badan ($\bar{X} \pm SE$)
Kontrol	Larutan Akuades 2,5 g/Kg BB	5	1,57 $\pm$ 0,53
I	Sediaan uji 4,32 g/Kg BB	5	1,14 $\pm$ 0,36
II	Sediaan uji 8,08 g/Kg BB	5	1,00 $\pm$ 0,73
III	Sediaan uji 15,10 g/Kg BB	5	- 0,14 $\pm$ 0,89
IV	Sediaan uji 28,23 g/Kg BB	5	0,00 $\pm$ 0,50

Selain dilakukan pengamatan terhadap bobot badan, juga dilakukan pengamatan terhadap jumlah kematian. Bila setelah beberapa hari pemberian

sediaan uji terjadi kematian pada hewan uji, hal ini bisa disebabkan oleh beberapa kemungkinan. Kemungkinan pertama, senyawa yang bersangkutan mempengaruhi fungsi organ-organ vital tubuh sehingga organ-organ tersebut tidak dapat menjalankan fungsinya dengan baik, dan keseimbangan dalam tubuh akan terganggu, kemudian timbul kekacauan struktural yang seringkali merupakan wujud akhir dari perubahan fungsional dan atau biokimia, dan akhirnya menyebabkan kematian. Hal ini dapat diketahui dengan pemeriksaan histopatologi. Kemungkinan kedua, bila terjadi kematian pada hewan uji, namun fungsi organ tubuh baik, ini mungkin disebabkan oleh pemberian senyawa menyebabkan selera makan hewan uji menurun sehingga mengganggu proses di dalam tubuh dan menyebabkan daya tahan tubuhnya melemah, hewan uji mudah sakit dan akhirnya mati. Namun pada penelitian ini tidak dijumpai adanya hewan uji yang mati.

E. Pemeriksaan Histopatologi

Sebelum dilakukannya pemeriksaan histopatologi, organ-organ vital (jantung, hati, lambung, limpa, paru-paru dan ginjal) yang telah diambil dan dicuci dengan akuades diamati secara makroskopik (autopsi kasar). Pengamatan ini memberikan informasi tentang organ sasaran (adanya kelainan atau kerusakan pada organ), terutama bila kematian tidak terjadi segera setelah pemberian sediaan uji. Berdasarkan pengamatan makroskopik, tidak ada kelainan yang tampak pada organ-organ vital akibat pemberian sediaan sirup Mengkudu (gambar 3). Setelah pengamatan makroskopik dilakukan, organ-organ tersebut ditimbang untuk mengetahui pengaruh pemberian sediaan uji terhadap bobot organ, yang hasilnya

dihubungkan dengan hasil pemeriksaan histopatologinya lalu dibandingkan dengan kontrol.

Tabel VIII. Bobot rata-rata organ (g) tikus jantan, 24 jam setelah pemberian sediaan sirup Mengkudu secara oral dosis tunggal

Kel	Perlakuan	n	Perubahan bobot organ (X)					
			Jantung	Hati	Lambung	Limpa	Paru	Ginjal
Kontrol	Larutan Akuades 2,5 g/Kg BB	2	0,60	5,48	1,29	0,44	0,92	1,34
I	Sediaan uji 4,32 g/Kg BB	2	0,73	6,88	1,44	0,71	1,22	1,39
II	Sediaan uji 8,08 g/Kg BB	2	0,73	6,21	1,45	0,52	1,21	1,42
III	Sediaan uji 15,10 g/Kg BB	2	0,60	5,33	1,44	0,43	1,01	1,20
IV	Sediaan uji 28,23 g/Kg BB	2	0,65	4,99	1,33	0,65	1,22	1,26

Tabel IX. Bobot rata-rata organ (g) perhari tikus jantan, 15 hari setelah pemberian sediaan sirup Mengkudu secara oral dosis tunggal

Kel	Perlakuan	n	Berat rata-rata organ ($\bar{X} \pm SE$)					
			Jantung	Hati	Lambung	Limpa	Paru	Ginjal
Kontrol	Larutan Akuades 2,5 g/Kg BB	5	0,70 $\pm$ 0,06	8,65 $\pm$ 0,46	1,36 $\pm$ 0,06	0,70 $\pm$ 0,05	1,07 $\pm$ 0,04	1,51 $\pm$ 0,07
I	Sediaan uji 4,32 g/Kg BB	5	0,72 $\pm$ 0,04	9,04 $\pm$ 0,40	1,41 $\pm$ 0,05	0,72 $\pm$ 0,05	1,18 $\pm$ 0,09	1,60 $\pm$ 0,09
II	Sediaan uji 8,08 g/Kg BB	5	0,73 $\pm$ 0,05	8,30 $\pm$ 0,62	1,39 $\pm$ 0,04	0,75 $\pm$ 0,07	1,12 $\pm$ 0,07	1,43 $\pm$ 0,07
III	Sediaan uji 15,10 g/Kg BB	5	0,68 $\pm$ 0,01	7,93 $\pm$ 0,60	1,38 $\pm$ 0,05	0,72 $\pm$ 0,06	1,08 $\pm$ 0,08	1,53 $\pm$ 0,04
IV	Sediaan uji 28,23 g/Kg BB	5	0,66 $\pm$ 0,04	6,70 $\pm$ 0,32	1,24 $\pm$ 0,08	0,61 $\pm$ 0,04	0,99 $\pm$ 0,02	1,39 $\pm$ 0,08

Berdasarkan tabel di atas, dapat dilihat bahwa tidak ada perubahan bobot organ yang berarti baik pada pengamatan 24 jam maupun selama 15 hari, hal ini didukung oleh hasil ANAVA nya. Hasil ANAVA untuk pengamatan selama 15 hari, tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna sehingga dapat dikatakan bahwa pemberian sediaan uji tidak berpengaruh terhadap organ hewan uji baik pada pengamatan 24 jam maupun sampai pada pengamatan 15 hari.

Hal ini diperjelas melalui hasil pemeriksaan histopatologinya yang tidak memperlihatkan adanya spektrum efek toksik yang berarti bila dibandingkan dengan kelompok kontrol (tidak ada kerusakan organ yang terjadi). Oleh karena itu dapat dikatakan bahwa pemberian sediaan sirup Mengkudu dari dosis yang terendah (4,32 g/Kg BB) sampai dosis tertinggi (28,23 g/Kg BB) tidak menimbulkan efek toksik yang merusak organ vital hewan uji (Tabel X).

Hasil ANAVA satu jalan dengan taraf kepercayaan 95% terhadap bobot organ hewan uji belum dapat dijadikan data tunggal untuk menyimpulkan pengaruh pemberian sediaan uji terhadap organ hewan uji, tetapi harus dilihat dulu hasil pemeriksaan histopatologinya apakah perubahan bobot organ tersebut karena pengaruh sediaan uji atau faktor lain. Pemeriksaan histopatologi dilakukan untuk melihat adanya kerusakan organ tingkat seluler yang tidak tampak pada pengamatan makroskopik. Hasil pemeriksaan histopatologi terhadap organ-organ digunakan untuk memperkirakan spektrum efek toksik yang timbul akibat pemberian sediaan sirup Mengkudu.

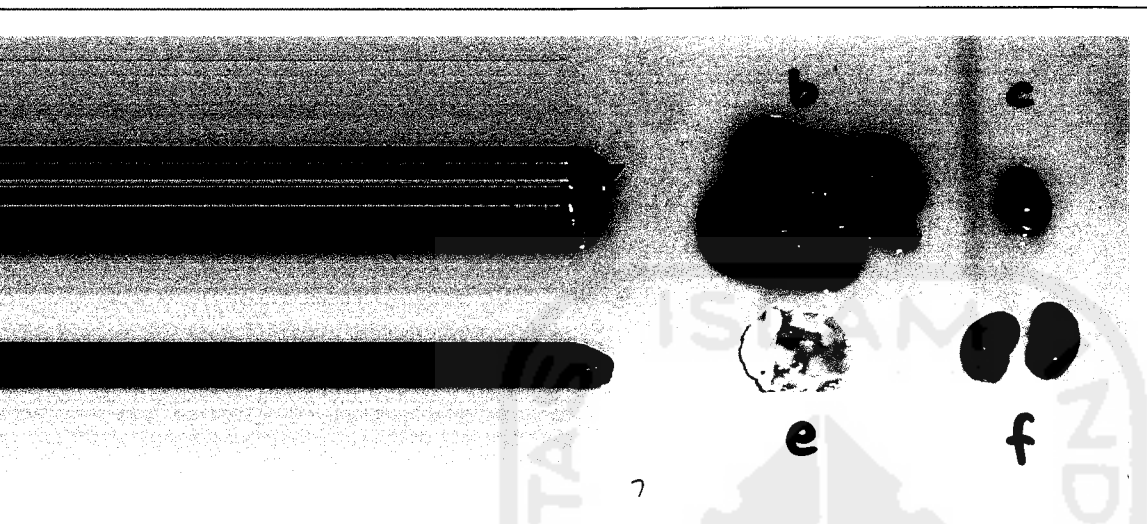
Hasil pengamatan terhadap data histopatologi tercantum dalam tabel berikut ini :

Tabel X. Hasil pemeriksaan histopatologi organ tikus jantan 24 jam sampai 15 hari setelah pemberian sediaan uji sirup Mengkudu secara oral dosis tunggal

No	Kelompok	Organ					
		Paru	Jantung	Hati	Limpa	Ginjal	Lambung
1.	K ₁	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
2.	K ₂	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
3.	K ₃	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
4.	K ₄	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
5.	K ₅	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
6.	K ₆	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
7.	K ₇	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
8.	DI ₁	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
9.	DI ₂	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
10.	DI ₃	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
11.	DI ₄	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
12.	DI ₅	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
13.	DI ₆	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
14.	DI ₇	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
15.	DII ₁	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
16.	DII ₂	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
17.	DII ₃	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
18.	DII ₄	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
19.	DII ₅	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
20.	DII ₆	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
21.	DII ₇	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
22.	DIII ₁	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
23.	DIII ₂	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
24.	DIII ₃	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
25.	DIII ₄	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
26.	DIII ₅	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
27.	DIII ₆	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
28.	DIII ₇	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
29.	DIV ₁	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
30.	DIV ₂	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
31.	DIV ₃	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
32.	DIV ₄	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
33.	DIV ₅	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
34.	DIV ₆	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
35.	DIV ₇	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p

Keterangan : t.a.p = tidak ada perubahan

histopatologi di atas didukung oleh gambar-gambar makroskopik berikut ini :



gambar makroskopik organ-organ vital normal setelah pemberian obat Mengkudu secara oral dosis tunggal.

Keterangan : a. Paru-paru b. Hati c. Jantung
d. Limpa e. Lambung f. Ginjal

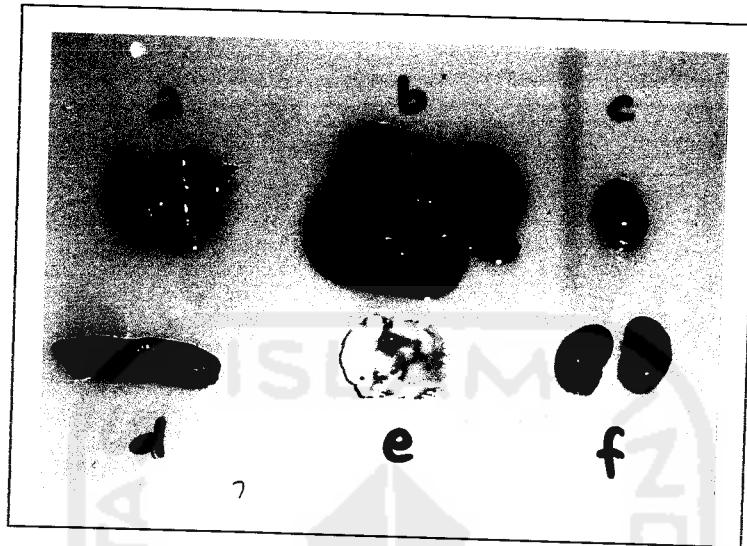


gambar mikroskopik organ jantung normal pengecatan HE perbesaran 20 x 10.

Keterangan : a. Otot jantung

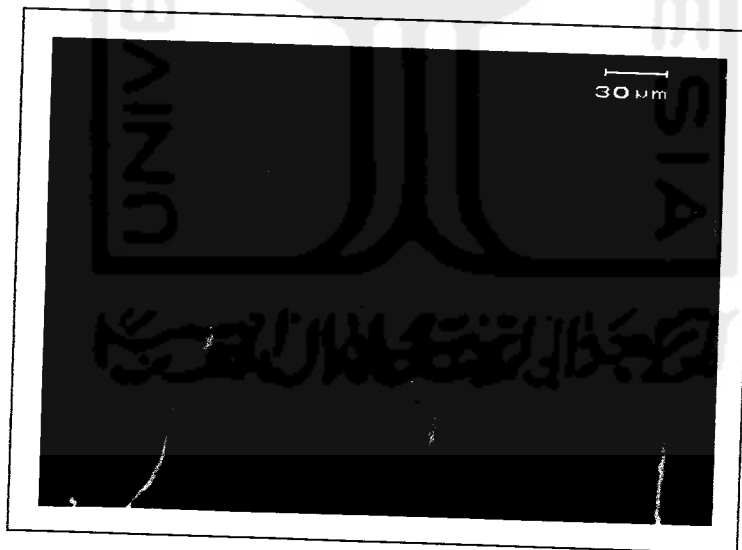


Data-data hasil histopatologi di atas didukung oleh gambar-gambar makroskopik dan mikroskopik berikut ini :



Gambar 3. Gambaran makroskopik organ-organ vital normal setelah pemberian sediaan sirup Mengkudu secara oral dosis tunggal.

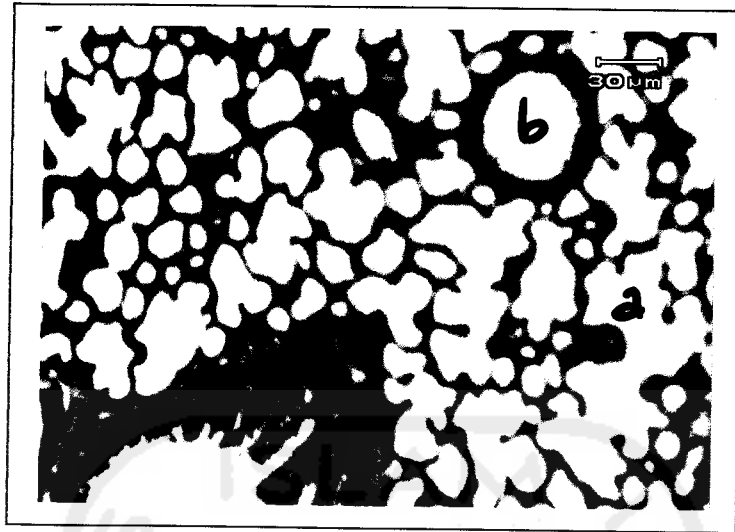
Keterangan : a. Paru-paru b. Hati c. Jantung
d. Limpa e. Lambung f. Ginjal



Gambar 4. Gambaran mikroskopik organ jantung normal pengecatan HE dengan perbesaran 20 x 10.

Keterangan : a. Otot jantung





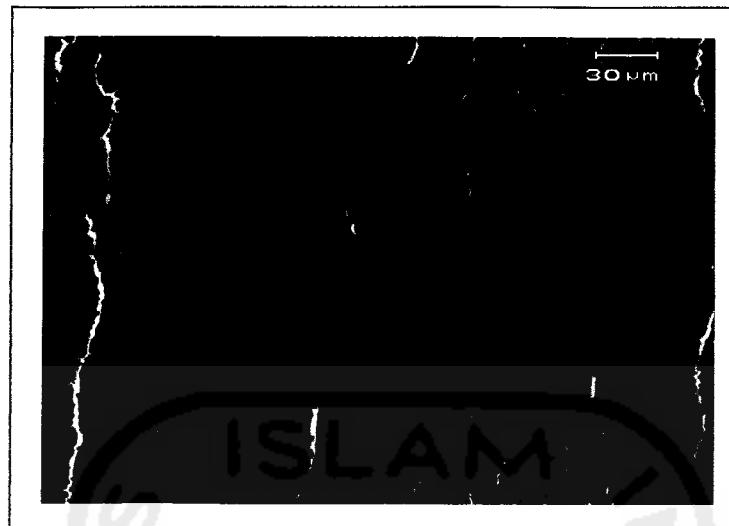
Gambar 5. Gambaran mikroskopik organ paru-paru normal pengecatan HE dengan perbesaran 20 x 10.

Keterangan : a. Alveoli b. Bronkioli



Gambar 6. Gambaran mikroskopik organ hati normal pengecatan HE dengan perbesaran 20 x 10.

Keterangan : a. Hepatosit b. Sinusoid c. Vena central



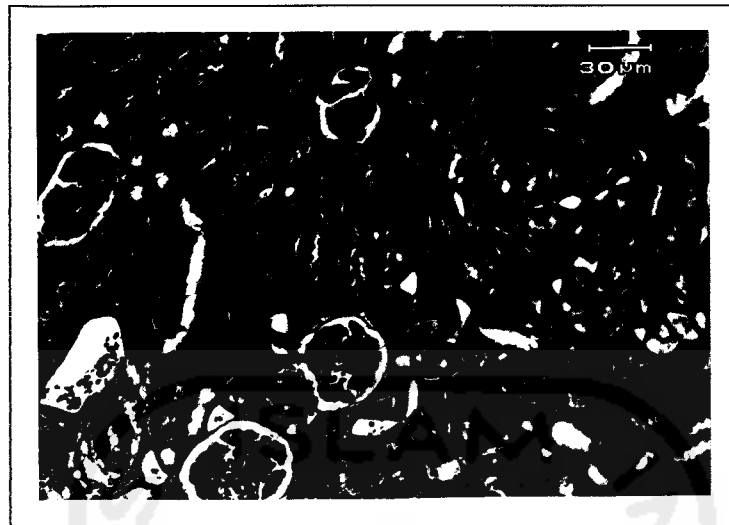
Gambar 7. Gambaran mikroskopik organ limpa normal pengecatan HE dengan perbesaran 20 x 10.

Keterangan : a. Pulpa merah b. Pulpa putih



Gambar 8. Gambaran mikroskopik organ lambung normal pengecatan HE dengan perbesaran 10 x 10.

Keterangan : a. Vili lambung



Gambar 9. Gambaran mikroskopik organ ginjal normal pengecatan HE dengan perbesaran 20 x 10.

Keterangan : a. Glomerulus b. Tubulus

Berdasarkan hasil analisa keseluruhan data di atas dapat dikatakan bahwa secara umum pemberian sediaan sirup Mengkudu secara oral dosis tunggal pada tikus jantan mulai dari dosis terendah (4,32 g/Kg BB) sampai dengan dosis tertinggi (28,23 g/Kg BB) tidak menimbulkan efek toksik yang menyebabkan kerusakan pada organ-organ vital.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Dalam penentuan potensi ketoksikan akut sirup Mengkudu “PACEKUN[®]” pada tikus jantan digunakan nilai LD₅₀ semu dimana dosis yang digunakan adalah dosis tertinggi yang dapat dipejankan pada hewan uji dan tidak menimbulkan kematian yaitu 28,23 g/Kg BB atau 6,5 kali dosis terapi, yang menurut kriteria Loomis (1978), termasuk dalam kategori relatif kurang berbahaya.
2. Secara kualitatif, pemberian sediaan sirup Mengkudu “PACEKUN[®]” secara oral dosis tunggal tidak menimbulkan gejala-gejala toksik dan tidak menunjukkan adanya efek toksik yang khas, dan secara kuantitatif tidak mempengaruhi bobot badan tikus jantan serta tidak menyebabkan kematian.
3. Secara makroskopik dan mikroskopik (histopatologi), pemberian sediaan sirup Mengkudu “PACEKUN[®]” secara oral dosis tunggal tidak menimbulkan ketoksikan akut (tidak terjadi kerusakan pada sel jantung, hati, lambung, limpa, paru-paru dan ginjal).

B. Saran

1. Perlu dilakukan uji terhadap aktivitas farmakologinya.
2. Perlu dilakukan uji keteratogenikannya, mengingat sirup Mengkudu ini mungkin digunakan oleh ibu hamil.

DAFTAR PUSTAKA

- Aminoto, A.S., 1995, Sistem Kardiovaskular, dalam Suryawati, S., *Efek Samping Obat*, Edisi kedua, Pusat Studi Farmakologi Klinik dan Kebijakan Obat UGM, PT. Karipata, Yogyakarta, 185-202.
- Anonim, 1989, *Suntingan Naskah Populer Obat Tradisional*, Dirjen POM-Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 49, 94.
- Anonim, 2000, *Pedoman Pelaksanaan Uji Klinik Obat Tradisional*, Departemen Kesehatan republic Indonesia, Direktorat Jenderal POM, Direktorat Pengawasan Obat Tradisional, Jakarta, 5, 15
- Anonim, 2001, *Sari buah (jus) mengkudu, halal atau haram ?* <http://www.google.com> (diakses 23 Agustus 2003).
- Balazs, T., 1970, Measurement of Acute Toxicity, in Paget, G. E. (Ed), *Methods in toxicology*, Blackwell scientific publication Oxford, 49-75.
- Bangun, P.A., & Sarwono, B., 2002, *Khasiat dan Manfaat Mengkudu*, Argomedia Pustaka, Jakarta, 5 -7,10-14, 19-24.
- Cassaret, L.J., & Doull, L., 1975, *Toxicology, The basic Science Of Poison*, 1st, Mac Millan Co., Inc., New York, 17-24.
- Danu, S.S, 1995, Ginjal dan Saluran Kemih, dalam Suryawati, S., *Efek Samping Obat*, Edisi kedua, Pusat Studi farmakologi klinik dan Kebijakan Obat UGM, P.T Karipta, Yogyakarta, 173-184.
- Ditmarr, A., 2000, Traditional Medicinal Plants of Samoa, dalam Sjabana, D., dan Bahalwan, R.R., 2002, *Mengkudu*, Salemba Medika, Jakarta, 38.
- Donatus, I.A., 1990, *Toksikologi Pangan*, Edisi I, PAU Pangan dan gizi, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta, 4-11,108,127,131,186, 201.
- Donatus, I. A., 1995, Hati, dalam Suryawati, S., *Efek Samping Obat*, Edisi kedua, Pusat Studi farmakologi klinik dan Kebijakan Obat UGM, P.T Karipta, Yogyakarta, 85-100.
- Ganong, W.F., 1995, *Fisiologi Kedokteran*, Edisi 14, EGC, Jakarta, 463-467, 472-477, 588, 621-625.
- Hadiwandono, S., 1995, Sistem Gastrointestinal, dalam Suryawati, S., *Efek Samping Obat*, Edisi kedua, Pusat Studi farmakologi klinik dan Kebijakan Obat UGM, P.T Karipta, Yogyakarta, 205-218.



- Heinicke, R.M., 2001, *Indononi Ternyata Bukanlah Mitos*, <http://www.google.com> (diakses 25 agustus 2003).
- Hiramatsu, T., Imoto, M., Koyano, T., Umezawa, K., 1993, Induction of normal phenotypes in ras-transformed cells by damnachantal from *Morinda citrifolia*, dalam Sjabana, D., dan Bahalwan, R.R., 2002, *Mengkudu*, Salemba Medika, Jakarta, 34.
- Hodgson, E., & Levi, P.P., 2000, *A Text Book Of Modern Toxicology*, Toxicology Program North Caroline State University Raleigh, MC Graw Higher Education, North Caroline, 161.
- Husin, M., 1980, Peranan Farmakologi dalam Pengembangan Obat Tradisional dalam *Risalah Simposium Penelitian Tumbuhan Obat III*, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, 1-3.
- Limyati, D.A., & Juniar, B.L., 1998, Jamu Gendong, a kind of traditional medicine in Indonesia : the microbial contamination of its raw materials and endproduct, dalam Sjabana, D., dan Bahalwan, R.R., 2002, *Mengkudu*, Salemba Medika, Jakarta, 37-38.
- Liu, G., Bode, A., Ma, W.Y., Sang, S., Ho, C.T., Dong, Z., 2001, Two novel glycosides from the fruits of *Morinda citrifolia* (noni) inhibit AP-1 transactivation and cell transformation in the mouse epidermal JB6 cell line, dalam Sjabana, D., dan Bahalwan, R.R., 2002, *Mengkudu*, Salemba Medika, Jakarta, 36-37.
- Loomis, T.A., 1978, *Toksikologi Dasar*, diterjemahkan oleh Donatus, I.A., Edisi III, IKIP Semarang Press, Semarang, 22, 225-226, 228-233.
- Lu, F.C., 1995, *Toksikologi Dasar, Asas, Organ Sasaran dan Penilaian Risiko* Edisi Kedua, diterjemahkan oleh Edi Nugroho, Zunilda S. bustami, dan Iwan Darmansjah, Universitas Indonesia Press, Jakarta, 46-48, 50-53, 86-89, 93, 224-236, 295-301.
- Nasution, I., 1995, Sistem Respirasi, dalam Suryawati, S., *Efek Samping Obat*, Edisi kedua, Pusat Studi farmakologi klinik dan Kebijakan Obat UGM, P.T Karipta, Yogyakarta, 101-110.
- Raj, R.K., 1975, screening of indigenous plants for anthelmintic action against human *Ascaris lumbricoides*, dalam Sjabana, D., dan Bahalwan, R.R., 2002, *Mengkudu*, Salemba Medika, Jakarta, 35.
- Robbins, S.L., & Kumar, V., 1995, *Patologi II*, Edisi 4, diterjemahkan oleh Staf Pengajar Laboratorium Patologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, EGC, Jakarta, 69-127.

- Sang, S., He, K., Liu, G., Zhu, N., Cheng, X., Wang, M., Zheng, Q., Dong, Z., Ghai, G., Rosen, R.T., Ho, C.T., 2001, A new unusual iridoid with inhibition of activator protein-1 (AP-1) from the leaves of *Morinda citrifolia* L., dalam Sjabana, D., dan Bahalwan, R.R., 2002, *Mengkudu*, Salemba Medika, Jakarta, 35.
- Seno, P.A., 2002, Keajaiban “si Buah Desa” Mengkudu (1), *Suara Merdeka*, 18 Februari 2002, <http://www.google.com> (diakses 26 agustus 2003).
- Sjabana, D., & Bahalwan, R.R., 2002, *Mengkudu*, Salemba Medika, Jakarta, 29, 53-54.
- Solomon, N., 1999, The Noni Phenomenon, dalam Sjabana dan Bahalwan, 2002, *Mengkudu*, Salemba Medika, Jakarta, 54.
- Steenis, V., C.G.G.J., 1975, *Flora Untuk Sekolah di Indonesia*, Pradnya Pramita, Jakarta, 45, 49, 404, 406.
- Suriawiria, U.H., 2001, *Mengkudu Bau Busuk Yang Berkhasiat*, <http://www.google.com> (diakses 25 agustus 2003).
- Tan, H.T., & Rahardja, K., 1993, *Swamedikasi*, Edisi pertama, Dirjen POM-Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 6.
- Thomas, A.N.S., 1989, *Tanaman Obat Tradisional*, Kanisius, Yogyakarta, 45-46, 51-52.
- Wenas, N.T., 1996, Kelainan Hati Akibat Obat, dalam Noer, S., *Ilmu Penyakit Dalam*, Jilid I, Edisi ketiga, Balai Penerbit FKUI, Jakarta, 363-369.
- Wijayakusuma, H., Dalimartha, S., dan Wirian, A.S., 1996, *Tanaman Berkhasiat Obat di Indonesia*, Jilid IV, Pustaka Kartini, Jakarta, 108-112, 118-122.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Dalam penentuan potensi ketoksikan akut sirup Mengkudu “PACEKUN[®]” pada tikus jantan digunakan nilai LD₅₀ semu dimana dosis yang digunakan adalah dosis tertinggi yang dapat dipejankan pada hewan uji dan tidak menimbulkan kematian yaitu 28,23 g/Kg BB atau 6,5 kali dosis terapi, yang menurut kriteria Loomis (1978), termasuk dalam kategori relatif kurang berbahaya.
2. Secara kualitatif, pemberian sediaan sirup Mengkudu “PACEKUN[®]” secara oral dosis tunggal tidak menimbulkan gejala-gejala toksik dan tidak menunjukkan adanya efek toksik yang khas, dan secara kuantitatif tidak mempengaruhi bobot badan tikus jantan serta tidak menyebabkan kematian.
3. Secara makroskopik dan mikroskopik (histopatologi), pemberian sediaan sirup Mengkudu “PACEKUN[®]” secara oral dosis tunggal tidak menimbulkan ketoksikan akut (tidak terjadi kerusakan pada sel jantung, hati, lambung, limpa, paru-paru dan ginjal).

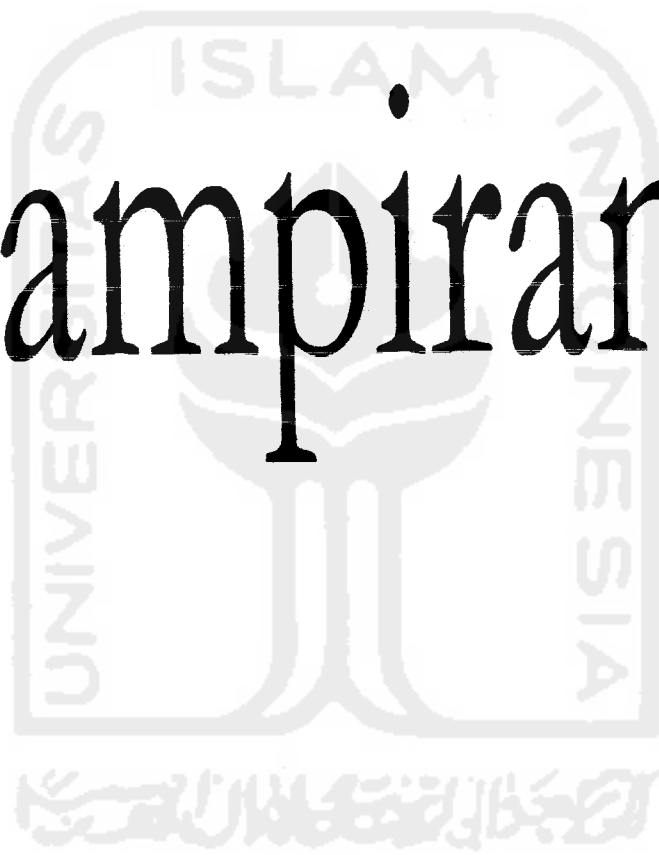
B. Saran

1. Perlu dilakukan uji terhadap aktivitas farmakologinya.
2. Perlu dilakukan uji keteratogenikannya, mengingat sirup Mengkudu ini mungkin digunakan oleh ibu hamil.

3. Perlu dilakukan uji ketoksikan subkronisnya, karena dalam pengobatan, sirup Mengkudu ini digunakan secara terus menerus untuk jangka waktu yang panjang.
4. Perlu ditambahkan jumlah hewan uji, minimal 3 ekor pada pengamatan 24 jam dalam suatu uji ketoksikan.



Lampiran



Lampiran 1. Perhitungan Dosis

Dosis terapi sekali pada manusia : 30 ml

Dosis terapi untuk manusia 70 Kg adalah : $\frac{70 \text{ kg}}{50 \text{ kg}} \times 30 \text{ mL} = 42 \text{ mL}$

Faktor konversi dari manusia (70 Kg) ke tikus (200 g) adalah 0,018

Maka, dosis untuk tikus 200 g = $0,018 \times 42 \text{ mL}$
 $= 0,756 \text{ mL} / 200 \text{ g}$

Jadi, dosis terapi untuk tikus adalah 0,76 mL/200 g atau sama dengan 3,8 mL/Kg BB.

Dosis terapi dapat dijadikan patokan untuk membuat peringkat dosis masing-masing kelompok sebagai dosis terendah (dosis I). Sedangkan dosis maksimum yang masih dapat dipejankan pada tikus (200 g) berdasarkan hasil orientasi digunakan sebagai dosis tertinggi (dosis IV). Berdasarkan patokan di atas, dapat dibuat sebuah urutan peringkat dosis dengan faktor perkalian 1,87 sebagai berikut :

Dosis I = $3,8 \text{ mL/Kg} = 0,76 \text{ mL} / 200 \text{ g}$

Dosis II = $7,11 \text{ mL/Kg} = 1,422 \text{ mL} / 200 \text{ g}$

Dosis III = $13,29 \text{ mL/Kg} = 2,658 \text{ mL} / 200 \text{ g}$

Dosis IV = $24,85 \text{ mL/Kg} = 4,97 \text{ mL} / 200 \text{ g}$

Berdasarkan hasil penyetaraan dengan menimbang 5 mL larutan sampel, dapat dilihat bahwa $5 \text{ mL} \sim 4,97 \text{ gram}$

Berarti Peringkat dosisnya menjadi :

- Dosis I = $3,8 \text{ mL/Kg BB} \sim 4,32 \text{ g/Kg BB}$
- Dosis II = $7,11 \text{ mL/Kg BB} \sim 8,08 \text{ g/Kg BB}$
- Dosis III = $13,29 \text{ mL/Kg BB} \sim 15,10 \text{ g/Kg BB}$
- Dosis IV = $24,85 \text{ mL/Kg BB} \sim 28,23 \text{ g/Kg BB}$

Lampiran 2. Bobot badan dan volume pemberian sediaan sirup Mengkudu pada masing-masing tikus jantan

1. Kontrol (Akuades 2,5 mL)

No	Tikus	Bobot badan (gram)	Volume pemberian (mL)
1	1	200	2,5
2	2	220	2,5
3	3	220	2,5
4	4	260	2,5
5	5	200	2,5
6	6	200	2,5
7	7	210	2,5

2. Dosis I (dosis 4,32 g/Kg BB)

No	Tikus	Bobot badan (gram)	Volume pemberian (mL)
1	1	260	0,988
2	2	220	0,836
3	3	240	0,912
4	4	260	0,988
5	5	260	0,988
6	6	200	0,760
7	7	250	0,950

3. Dosis II (dosis 8,08 g/Kg BB)

No	Tikus	Bobot badan (gram)	Volume pemberian (mL)
1	1	240	1,536
2	2	250	1,600
3	3	220	1,408
4	4	230	1,472
5	5	210	1,344
6	6	200	1,280
7	7	250	1,600

4. Dosis III (dosis 15,10 g/Kg BB)

No	Tikus	Bobot badan (gram)	Volume pemberian (mL)
1	1	220	2,750
2	2	230	2,875
3	3	230	2,875
4	4	210	2,625
5	5	240	3,00
6	6	240	3,00
7	7	260	3,25

5. Dosis IV (dosis 28,23 g/Kg BB)

No	Tikus	Bobot badan (gram)	Volume pemberian (mL)
1	1	220	5,500
2	2	190	4,750
3	3	170	2,125
4	4	220	5,500
5	5	200	5,00
6	6	230	5,750
7	7	230	5,750



Lampiran 3 a. Hasil pengamatan kualitatif gejala-gejala toksik tikus jantan kelompok kontrol yang diberi aquades 2,5 g/Kg BB

Pengamatan	Gejala/perilaku	Hari ke- (+ / -)														
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Perilaku	Perubahan sikap	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Vokalisasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Gelisah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gerakan	Kedutan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Tremor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Ataksia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Katatonia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Paralisis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Konvulsi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Keterpaksaan gerak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Keberangasan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kereaktifan terhadap rangsang	Kepasifan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Anestesia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Hiperestesia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Refleks serebral dan spinal	Lemah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tonus otot	Tidak ada	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kekakuan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ukuran pupil	Kelembekan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Miosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sekresi	Midriasis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Salivasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sifat dan laju nafas	Lakrimasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Bradipnea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palpitasi daerah kardiak	Dispnea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Bradikardia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Aritmia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Peristiwa perut	Denyut kuat/lemah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Diare	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Sembelit	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Flatulen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Konsistensi tinja	Kontraksi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Tidak terbentuk	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vulva, kel.mamae	Warna hitam	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Bengkak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Penis	Prolap	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Daerah perineal	Kotor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kelembekan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kemerahan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Pelepuhan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Piloereksi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Membran mukosa	Kongesti	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Perdarahan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Sianosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kekuningan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kelopak mata	Ptosia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kondisi umum	Berat badan ¹	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Tidak makan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kematian	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Keterangan : (+) = menunjukkan gejala toksik; (-) = tidak menunjukkan gejala toksik

Lampiran 3 b. Hasil pengamatan kualitatif gejala-gejala toksik tikus jantan kelompok I yang diberi sediaan uji dosis 4,32 g/Kg BB

Pengamatan	Gejala/perilaku	Hari ke- (+ / -)														
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Perilaku	Perubahan sikap	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Vokalisasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Gelisah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gerakan	Kedutan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Tremor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Ataksia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Katatonina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Paralisis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Konvulsi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Keterpaksaan gerak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kereaktifan terhadap rangsang	Keberangasan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kepasifan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Anestesia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Hiperestesia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Refleks serebral dan spinal	Lemah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Tidak ada	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tonus otot	Kekakuan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kelembekan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ukuran pupil	Miosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Midriasis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sekresi	Salivasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Lakrimasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sifat dan laju nafas	Bradipnea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Dispnea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palpitasi daerah kardiak	Bradikardia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Aritmia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Denyut kuat/lemah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Peristiwa perut	Diare	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Sembelit	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Flatulen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kontraksi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Konsistensi tinja	Tidak terbentuk	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Warna hitam	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vulva, kel.mamae	Bengkak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Penis	Prolap	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Daerah perineal	Kotor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kelembekan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kulit	Kemerahan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Pelepuhan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Piloereksi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kongesti	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Membran mukosa	Perdarahan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Sianosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kekuningan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kelopak mata	Ptoisis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kondisi umum	Berat badan ¹	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Tidak makan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kematian	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Keterangan : (+) = menunjukkan gejala toksik; (-) = tidak menunjukkan gejala toksik

Lampiran 3 c. Hasil pengamatan kualitatif gejala-gejala toksik tikus jantan kelompok II yang diberi sediaan uji dosis 8,08 g/Kg BB

Kronipok II yang diberi sedasi uji dosis 8,08 g/Kg BB																
Pengamatan	Gejala/perilaku	Hari ke- (+ / -)														
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Perilaku	Perubahan sikap	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Vokalisasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Gelisah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gerakan	Kedutan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Tremor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Ataksia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Katatonnia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Paralisis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Konvulsi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Keterpaksaan gerak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kereaktifan terhadap rangsang	Keberangasan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kepasifan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Anestesia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Hiperestesia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Refleks serebral dan spinal	Lemah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Tidak ada	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tonus otot	Kekakuan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kelembekan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ukuran pupil	Miosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Midriasis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sekresi	Salivasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Lakrimasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sifat dan laju nafas	Bradipnea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Dispnea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palpitasi daerah kardiak	Bradikardia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Aritmia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Denyut kuat/lemah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Peristiwa perut	Diare	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Sembelit	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Flatulen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kontraksi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Konsistensi tinja	Tidak terbentuk	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Warna hitam	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vulva, kel.mamae	Bengkak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Penis	Prolap	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Daerah perineal	Kotor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kulit	Kelembekan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kemerahan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Pelepuhan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Piloereksi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Membran mukosa	Kongesti	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Perdarahan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Sianosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kekuningan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kelopak mata	Ptosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kondisi umum	Berat badan ¹	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Tidak makan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kematian	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Keterangan : (+) = menunjukkan gejala toksik; (-) = tidak menunjukkan gejala toksik

Lampiran 3 d. Hasil pengamatan kualitatif gejala-gejala toksik tikus jantan kelompok III yang diberi sediaan uji dosis 15,10 g/Kg BB

Pengamatan		Gejala/perilaku		Hari ke- (+ / -)													
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Perilaku	Perubahan sikap	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Vokalisasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Gelisah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Gerakan	Kedutan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Tremor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Ataksia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Katatonis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Paralisis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Konvulsi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Keterpaksaan gerak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Keberangasan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Kereaktifan terhadap rangsang	Kepasifan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Anestesia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Hiperestesia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Lemah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Refleks serebral dan spinal	Tidak ada	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Kekakuan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Tonus otot	Kelembekan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Miosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Ukuran pupil	Midriasis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Salivasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Sekresi	Lakrimasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Bradipnea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Sifat dan laju nafas	Dispnea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Bradikardia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Palpitasi daerah kardiak	Aritmia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Denyut kuat/lemah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Diare	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Peristiwa perut	Sembelit	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Flatulen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Kontraksi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Tidak terbentuk	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Warna hitam	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Vulva, kel. mammae	Bengkak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Penis	Prolap	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Daerah perineal	Kotor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Kulit	Kelembekan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Kemerahan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Pelepuhan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Piloereksi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Membran mukosa	Kongesti	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Perdarahan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Sianosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Kekuningan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Kelopak mata	Ptosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Kondisi umum	Berat badan ¹	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Tidak makan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Kematian	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Keterangan : (+) = menunjukkan gejala toksik; (-) = tidak menunjukkan gejala toksik

Lampiran 3 e. Hasil pengamatan kualitatif gejala-gejala toksik tikus jantan kelompok IV yang diberi sediaan uji dosis 28,23 g/Kg BB

Pengamatan	Gejala/perilaku	Hari ke- (+ / -)														
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Perilaku	Perubahan sikap	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Vokalisasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Gelisah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gerakan	Kedutan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Tremor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Ataksia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Katatonnia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Paralisis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Konvulsi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Keterpaksaan gerak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Keberangasan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kereaktifan terhadap rangsang	Kepasifan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Anestesia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Hiperestesia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Lemah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Refleks serebral dan spinal	Tidak ada	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kekakuan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tonus otot	Kelembekan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Miosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ukuran pupil	Midriasis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Salivasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sekresi	Lakrimasi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Bradipnea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sifat dan laju nafas	Dispnea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Bradikardia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palpitasi daerah kardiak	Aritmia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Denyut kuat/lemah	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Diare	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Peristiwa perut	Sembelit	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Flatulen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kontraksi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Tidak terbentuk	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Konsistensi tinja	Warna hitam	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Bengkak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vulva, kel.mamae	Prolap	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Penis	Kotor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Daerah perineal	Kelembekan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kulit	Kemerahan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Pelepuhan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Piloereksi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kongesti	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Membran mukosa	Perdarahan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Sianosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kekuningan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Ptosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kelopak mata	Berat badan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Tidak makan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kematian	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Keterangan : (+) = menunjukkan gejala toksik; (-) = tidak menunjukkan gejala toksik

Lampiran 4. Penimbangan bobot badan (g) perhari tikus jantan selama 15 hari setelah pemberian sediaan uji sirup mengkudu "Pacekun" secara oral dosis tunggal

Kelompok	Perlakuan	No	Perubahan bobot badan tikus (g) hari ke														
			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Kontrol	Akuades 2,5 g/Kg BB	1	200	180	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		2	220	200	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		3	220	200	210	220	210	220	220	220	220	220	220	220	240	240	250
		4	260	240	250	260	250	260	280	270	260	260	270	270	290	280	300
		5	200	180	200	190	190	190	200	200	200	200	200	200	200	200	210
		6	200	190	200	210	200	210	210	210	210	200	200	200	220	210	230
		7	210	190	200	200	200	210	220	210	210	200	210	210	200	200	210
I	Sediaan uji dosis 4,32 g/Kg BB	1	260	240	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		2	220	200	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		3	240	220	220	240	230	210	250	250	240	240	240	240	250	240	240
		4	260	230	260	260	250	230	250	250	260	270	260	260	280	270	290
		5	260	180	260	250	240	230	260	260	260	260	250	250	270	270	280
		6	200	180	200	240	190	180	210	210	200	200	200	200	200	200	210
		7	250	230	240	250	240	230	260	260	260	250	250	250	260	260	270
II	Sediaan uji dosis 8,08 g/Kg BB	1	240	210	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		2	250	220	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		3	220	200	240	230	220	220	230	230	240	240	240	240	250	250	260
		4	230	200	220	210	210	210	210	210	200	200	200	200	200	200	210
		5	210	200	220	210	210	200	220	220	220	210	210	210	230	220	220
		6	200	190	200	200	200	200	220	220	210	210	210	210	220	210	210
		7	250	240	260	250	250	250	280	270	260	260	260	260	280	270	280

Lampiran 4. (lanjutan)

Kelompok	Perlakuan	No	Perubahan bobot badan tikus (g) hari ke														
			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
III	Sediaan uji dosis 15,10 g/Kg BB	1	220	190	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		2	230	210	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		3	230	210	220	220	210	210	230	230	230	220	220	220	240	220	200
		4	210	190	210	200	200	190	210	210	200	200	210	210	220	210	220
		5	240	220	230	220	210	200	210	210	200	200	210	210	220	210	220
		6	240	200	220	220	230	220	240	240	250	250	250	250	250	260	280
		7	260	240	260	260	250	250	270	270	280	260	250	250	250	240	250
IV	Sediaan uji dosis 28,23 g/Kg BB	1	220	200	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		2	190	160	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		3	170	150	150	150	150	150	150	150	160	160	170	170	180	170	180
		4	220	200	200	200	190	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
		5	200	190	200	190	190	190	200	200	200	210	210	210	210	210	220
		6	230	210	220	220	220	220	220	220	220	230	230	230	220	220	230
		7	230	200	220	210	210	200	220	210	210	210	210	210	230	210	220

Lampiran 5 a. Penimbangan bobot organ tikus jantan 24 jam setelah pemberian sediaan uji sirup mengkudu "Pacekun[®]" secara oral dosis tunggal

Kel	Perlakuan	No	Bobot organ (gram)					
			Jantung	Hati	Lambung	Limpa	Paru	Ginjal
Kontrol	Aquades 2,5 g/Kg BB	1	0,53	4,86	1,33	0,35	0,84	1,13
		2	0,67	6,10	1,24	0,54	1,01	1,55
I	Sediaan uji dosis 4,32 g/Kg BB	1	0,85	7,08	1,53	0,62	1,42	1,41
		2	0,61	6,68	1,34	0,81	1,02	1,38
II	Sediaan uji dosis 8,08 g/Kg BB	1	0,72	6,21	1,29	0,63	0,99	1,39
		2	0,74	6,22	1,61	0,40	1,43	1,44
III	Sediaan uji dosis 15,10 g/Kg BB	1	0,54	5,08	1,38	0,39	0,98	1,13
		2	0,66	5,57	1,51	0,47	1,03	1,28
IV	Sediaan uji dosis 28,23 g/Kg BB	1	0,72	5,61	1,50	0,79	1,09	1,41
		2	0,58	4,37	1,17	0,50	1,34	1,10

Lampiran 5 b. Penimbangan bobot organ tikus jantan 15 hari setelah pemberian sediaan uji sirup mengkudu "Pacekun[®]" secara oral dosis tunggal

Kel	Perlakuan	No	Bobot organ (gram)					
			Jantung	Hati	Lambung	Limpa	Paru	Ginjal
Kontrol	Aquades 2,5 g/Kg BB	3	0,75	8,68	1,52	0,88	1,21	1,75
		4	0,90	10,22	1,49	0,63	1,06	1,60
		5	0,67	7,46	1,28	0,61	1,11	1,37
		6	0,59	8,81	1,21	0,73	0,95	1,44
		7	0,57	8,07	1,27	0,65	1,02	1,38
I	Sediaan uji dosis 4,32 g/Kg BB	3	0,69	8,68	1,41	0,87	1,15	1,73
		4	0,77	10,09	1,55	0,74	1,32	1,65
		5	0,69	9,39	1,44	0,58	1,24	1,72
		6	0,60	7,72	1,23	0,61	0,85	1,23
		7	0,85	9,35	1,42	0,79	1,32	1,69
II	Sediaan uji dosis 8,08 g/Kg BB	3	0,80	9,76	1,46	0,93	1,22	1,57
		4	0,54	7,93	1,36	0,84	0,91	1,26
		5	0,77	7,82	1,51	0,62	0,98	1,33
		6	0,77	6,43	1,30	0,54	1,31	1,37
		7	0,76	9,58	1,32	0,79	1,18	1,62
III	Sediaan uji dosis 15,10 g/Kg BB	3	0,69	6,72	1,27	0,83	0,97	1,44
		4	0,63	7,50	1,26	0,52	0,84	1,41
		5	0,67	7,98	1,41	0,83	1,14	1,59
		6	0,71	10,20	1,45	0,60	1,22	1,62
		7	0,71	7,26	1,50	0,80	1,24	1,60
IV	Sediaan uji dosis 28,23 g/Kg BB	3	0,53	5,61	1,01	0,63	0,95	1,08
		4	0,69	6,52	1,28	0,52	1,00	1,39
		5	0,64	7,52	1,13	0,71	0,94	1,51
		6	0,78	6,69	1,46	0,53	1,03	1,46
		7	0,69	7,13	1,33	0,67	1,04	1,51



Lampiran 6. Hasil Anava perubahan bobot badan tikus jantan 15 hari setelah pemberian sediaan uji secara oral dosis tunggal

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		perubahan berat badan	kelompok dosis
N		25	25
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	,71424	3.00
	Std. Deviation	1,457875	1.443
Most Extreme Differences	Absolute	.140	.156
	Positive	.100	.156
	Negative	-.140	-.156
Kolmogorov-Smirnov Z		.700	.779
Asymp. Sig. (2-tailed)		.712	.579

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Descriptives

perubahan berat badan

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
kontrol	5	1,5714	1,173739	,524912	,11401	3,02879	,000	2,857
dosis I	5	1,1426	,814392	,364207	,13140	2,15380	,000	2,143
dosis II	5	1,0000	1,644208	,735312	-1,04155	3,04155	-1,428	2,857
dosis III	5	-,14280	1,981900	,886333	-2,60365	2,31805	-2,143	2,857
dosis IV	5	,00000	1,128933	,504874	-1,40176	1,40176	-1,428	1,428
Total	25	,71424	1,457875	,291575	,11246	1,31602	-2,143	2,857

Test of Homogeneity of Variances

perubahan berat badan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.177	4	20	.351

ANOVA

perubahan berat badan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	11.223	4	2.806	1.410	.267
Within Groups	39.787	20	1.989		
Total	51.010	24			

Lampiran 7.a Hasil Anava bobot ginjal tikus jantan setelah 15 hari pemberian sediaan uji secara oral dosis tunggal

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		berat ginjal	kelompok dosis
N		25	25
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	1,49324	3.00
	Std. Deviation	,170136	1.443
Most Extreme Differences	Absolute	.125	.156
	Positive	.069	.156
	Negative	-.125	-.156
Kolmogorov-Smirnov Z		.623	.779
Asymp. Sig. (2-tailed)		.833	.579

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Descriptives

berat ginjal

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
kontrol	5	1,50820	,161043	,072020	1,30824	1,70816	1,375	1,746
dosis I	5	1,60440	,212243	,094918	1,34086	1,86794	1,229	1,735
dosis II	5	1,42980	,159620	,071384	1,23160	1,62800	1,259	1,622
dosis III	5	1,53260	,096700	,043245	1,41253	1,65267	1,412	1,617
dosis IV	5	1,39120	,179324	,080196	1,16854	1,61386	1,084	1,516
Total	25	1,49324	,170136	,034027	1,42301	1,56347	1,084	1,746

Test of Homogeneity of Variances

berat ginjal

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.417	4	20	.794

ANOVA

berat ginjal

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.143	4	.036	1.294	.306
Within Groups	.552	20	.028		
Total	.695	24			

Lampiran 7.b Hasil Anava bobot hati tikus jantan setelah 15 hari pemberian sediaan uji secara oral dosis tunggal

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		berat hati	kelompok dosis
N		25	25
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	8,12588	3.00
	Std. Deviation	1,299943	1.443
Most Extreme Differences	Absolute	.118	.156
	Positive	.118	.156
	Negative	-.106	-.156
Kolmogorov-Smirnov Z		.590	.779
Asymp. Sig. (2-tailed)		.877	.579

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Descriptives

berat hati									
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum	
					Lower Bound	Upper Bound			
kontrol	5	8,64880	1,033066	,462001	7,36608	9,93152	7,458	10,225	
dosis I	5	9,04580	,892775	,399261	7,93727	10,15433	7,723	10,093	
dosis II	5	8,30440	1,381908	,618008	6,58853	10,02027	6,429	9,758	
dosis III	5	7,93400	1,343949	,601032	6,26527	9,60273	6,725	10,199	
dosis IV	5	6,69640	,720567	,322247	5,80170	7,59110	5,613	7,523	
Total	25	8,12588	1,299943	,259989	7,58929	8,66247	5,613	10,225	

Test of Homogeneity of Variances

berat hati			
Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.648	4	20	.635

ANOVA

berat hati					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	16.159	4	4.040	3.312	.031
Within Groups	24.397	20	1.220		
Total	40.556	24			

Lampiran 7.c Hasil Anava bobot jantung tikus jantan setelah 15 hari pemberian sediaan uji secara oral dosis tunggal

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		berat jantung	kelompok dosis
N		25	25
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	,69920	3.00
	Std. Deviation	,092654	1.443
Most Extreme Differences	Absolute	,096	,156
	Positive	,078	,156
	Negative	-,096	-,156
Kolmogorov-Smirnov Z		,481	,779
Asymp. Sig. (2-tailed)		,975	,579

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Descriptives

berat jantung		95% Confidence Interval for Mean						Minimum	Maximum
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	Lower Bound	Upper Bound			
kontrol	5	,69740	,133506	,059706	,53163	,86317	,575	,900	
dosis I	5	,72180	,094070	,042069	,60500	,83860	,601	,853	
dosis II	5	,72880	,107744	,048184	,59502	,86258	,538	,802	
dosis III	5	,68240	,031580	,014123	,64319	,72161	,636	,714	
dosis IV	5	,66560	,093425	,041781	,54960	,78160	,528	,784	
Total	25	,69920	,092654	,018531	,66095	,73745	,528	,900	

Test of Homogeneity of Variances

berat jantung			
Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.321	4	20	,296

ANOVA

berat jantung					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,014	4	,004	,365	,831
Within Groups	,192	20	,010		
Total	,206	24			

Lampiran 7.d Hasil Anava bobot lambung tikus jantan setelah 15 hari pemberian sediaan uji secara oral dosis tunggal

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		berat lambung	kelompok dosis
N		25	25
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	1,35644	3.00
	Std. Deviation	,131155	1.443
Most Extreme Differences	Absolute	.136	.156
	Positive	.072	.156
	Negative	-.136	-.156
Kolmogorov-Smirnov Z		.678	.779
Asymp. Sig. (2-tailed)		.747	.579

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Descriptives

berat lambung

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
kontrol	5	1,35760	,137160	,061340	1,18729	1,52791	1,214	1,518
dosis I	5	1,41220	,112906	,050493	1,27201	1,55239	1,235	1,548
dosis II	5	1,38800	,089275	,039925	1,27715	1,49885	1,300	1,510
dosis III	5	1,38100	,107154	,047921	1,24795	1,51405	1,265	1,503
dosis IV	5	1,24340	,174175	,077893	1,02713	1,45967	1,015	1,460
Total	25	1,35644	,131155	,026231	1,30230	1,41058	1,015	1,548

Test of Homogeneity of Variances

berat lambung

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.141	4	20	.366

ANOVA

berat lambung

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.087	4	.022	1.344	.289
Within Groups	.325	20	.016		
Total	.413	24			

Lampiran 7.e Hasil Anava bobot limpa tikus jantan setelah 15 hari pemberian sediaan uji secara oral dosis tunggal

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		berat limpa	kelompok dosis
N		25	25
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	,69964	3.00
	Std. Deviation	,125476	1.443
Most Extreme Differences	Absolute	,148	,156
	Positive	,148	,156
	Negative	-.127	-.156
Kolmogorov-Smirnov Z		,739	,779
Asymp. Sig. (2-tailed)		,646	,579

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Descriptives

berat limpa

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
kontrol	5	,69980	,109152	,048814	,56427	,83533	,614	,878
dosis I	5	,72120	,123714	,055327	,56759	,87481	,581	,871
dosis II	5	,74600	,161546	,072245	,54541	,94659	,543	,933
dosis III	5	,71740	,147288	,065869	,53452	,90028	,516	,832
dosis IV	5	,61380	,081134	,036284	,51306	,71454	,525	,707
Total	25	,69964	,125476	,025095	,64785	,75143	,516	,933

Test of Homogeneity of Variances

berat limpa

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.525	4	20	,233

ANOVA

berat limpa

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,051	4	,013	,789	,546
Within Groups	,326	20	,016		
Total	,378	24			

Lampiran 7.f Hasil Anava bobot paru-paru tikus jantan setelah 15 hari pemberian sediaan uji secara oral dosis tunggal

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		berat paru-paru	kelompok dosis
N		25	25
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	1,09048	3.00
	Std. Deviation	,147808	1.443
Most Extreme Differences	Absolute	.119	.156
	Positive	.119	.156
	Negative	-.113	-.156
Kolmogorov-Smirnov Z		.594	.779
Asymp. Sig. (2-tailed)		.873	.579

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Descriptives

berat paru-paru

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
kontrol	5	1,07140	,099047	,044295	,94842	1,19438	,947	1,211
dosis I	5	1,17760	,197090	,088141	,93288	1,42232	,848	1,325
dosis II	5	1,12380	,166911	,074645	,91655	1,33105	,913	1,309
dosis III	5	1,08420	,173057	,077393	,86932	1,29908	,839	1,239
dosis IV	5	,99540	,044055	,019702	,94070	1,05010	,946	1,038
Total	25	1,09048	,147808	,029562	1,02947	1,15149	,839	1,325

Test of Homogeneity of Variances

berat paru-paru

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2,310	4	20	.093

ANOVA

berat paru-paru

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.091	4	.023	1.046	.408
Within Groups	.434	20	.022		
Total	.524	24			



Lampiran 8. Hasil Pemeriksaan Histopatologi

Judul Penelitian : Ketoksikan Akut Sirup Mengkudu "Pacekun"® Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar.

Patologist : Drh.Retno Murwanti MP

No	Kelompok	Organ					
		Paru	Jantung	Hati	Limpa	Ginjal	Lambung
1.	K ₁	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
2.	K ₂	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
3.	K ₃	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
4.	K ₄	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
5.	K ₅	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
6.	K ₆	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
7.	K ₇	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
8.	DI ₁	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
9.	DI ₂	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
10.	DI ₃	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
11.	DI ₄	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
12.	DI ₅	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
13.	DI ₆	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
14.	DI ₇	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
15.	DII ₁	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
16.	DII ₂	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
17.	DII ₃	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
18.	DII ₄	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
19.	DII ₅	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
20.	DII ₆	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
21.	DII ₇	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
22.	DIII ₁	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
23.	DIII ₂	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
24.	DIII ₃	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
25.	DIII ₄	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
26.	DIII ₅	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
27.	DIII ₆	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
28.	DIII ₇	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
29.	DIV ₁	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
30.	DIV ₂	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
31.	DIV ₃	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
32.	DIV ₄	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
33.	DIV ₅	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
34.	DIV ₆	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
35.	DIV ₇	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p

Keterangan :

t.a.p = tidak ada perubahan