

Penelitian

Toksisitas Akut Ekstrak Daun Miana (*Coleus Blumei Benth*) pada Mencit (*Mus Musculus*)

Acute Toxicity of Ethanolic Extract of Miana (*Coleus blumei Benth*) Leaves on Mice (*Mus musculus*)

Yusuf Ridwan^{1*}, Fadjar Satrija¹, Ekowati Handharyani²

¹Divisi Parasitologi dan Entomologi Kesehatan, Departemen Ilmu Penyakit Hewan dan Kesehatan Masyarakat Veteriner, Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor, Indonesia

²Divisi Patologi, Departemen Klinik, Reproduksi, dan Patologi, Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor, Indonesia

*Penulis untuk korespondensi: yusufriadwan67@yahoo.com

Diterima 21 Oktober 2019, Disetujui 13 Desember 2019

ABSTRAK

Coleus blumei memiliki berbagai khasiat untuk mengobati berbagai macam penyakit termasuk kecacingan. Sampai saat ini belum diketahui tingkat dosis yang menyebabkan toksisitas bagi pemakainya. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengevaluasi toksisitas akut ekstrak etanol daun miana pada mencit. Pengujian toksisitas dilakukan pada mencit dengan pemberian per oral untuk menentukan toksisitas akut dan dosis letal 50% (LD₅₀). Hasil penelitian menunjukkan ekstrak daun miana memiliki toksisitas yang rendah. Hasil analisis probit menunjukkan LD₅₀ ekstrak etanol daun miana adalah 9757.14 mg/kg berat badan. Gejala klinis yang terlihat pada mencit sebelum mati adalah tidak aktif, lemah, ritme pernapasan menurun dan bulu berdiri. Pemeriksaan patologi anatomi menunjukkan perdarahan pada rongga perut ditemukan pada dosis 10000 mg/kg bb ekstrak etanol. Hasil pemeriksaan histopatologi menunjukkan adanya pembendungan, oedema, dilatasi tubuli pada organ ginjal. Degenerasi dan nekrosis ditemukan pada organ usus, hati dan ginjal yang meningkat seiring dengan peningkatan dosis ekstrak. Berdasarkan nilai LD₅₀ ekstrak etanol daun miana termasuk dalam kategori toksik ringan. Walaupun termasuk dalam katagori toksik ringan, akan tetapi mulai pada dosis 4000 mg/kg bb ekstrak daun miana menyebabkan degenerasi dan nekrosa sel pada organ usus, hati, dan ginjal.

Kata kunci: daun miana, ekstrak etanol, toksisitas, LD₅₀

ABSTRACT

Coleus blumei is a well known as medicinal plant in Indonesia. Traditional healer use this plant to cure many diseases including helminthiasis, however acute toxicity study has not been conducted yet. The objective of this study was to evaluate acute toxicity of ethanolic leaves extracts on mice. Ethanolic leave extracts were administered orally to mice at various dose levels to determine the acut toxicity effect and the median lethal dose (LD₅₀) in mice. The result showed the LD₅₀ of ethanolic extract was 9757.14 mg/kg body weight. The clinical signs on mice which observed before died were depression in term of inactive, weakness, inappetance and respiratory distress. Gross pathology changes were observed in form of bleeding in abdominal cavity at dose level 10 000 mg/kg bw of ethanolic extract. Histopathology lesions were congestion, oedema, and tubular dilation on kidney. Degeneration and necrotic cells were found in intestine, liver, and kidney with some various degree depend on dose level. Based on the LD₅₀, the ethanolic extract of miana leaves was in ligt Toxic catagory. Although the ethanolic extract of miana leaves has low catagory toxic, however starting from 4000 mg/kg bw causes degeneration and necrosis cells in instestinal, liver and kidney.

Keywords: *C. blumei*, ethanolic leaf extracts, toxicity, LD₅₀

PENDAHULUAN

Penggunaan tanaman sebagai bahan obat sangat berkembang pesat, hampir 80% penduduk dunia menggunakan tanaman obat. Bahan obat asal tanaman dianggap lebih murah dan relatif lebih aman dibanding dengan obat modern. Walaupun pada umumnya tanaman obat dan produknya secara alamiah lebih aman dibandingkan obat sintetis, akan tetapi kewaspadaan terhadap kemungkinan terjadinya toksisitas harus tetap dijaga. Sebagai sediaan obat, tanaman ini selain harus dibuktikan secara ilmiah memiliki aktivitas biologi yang baik, juga harus dibuktikan memiliki indeks terapeutik yang kecil atau memiliki batas aman yang cukup lebar.

Miana (*Coleus blumei*) termasuk kedalam famili Lamiaceae ditemukan hampir di seluruh pelosok nusantara. Tanaman ini dikenal memiliki berbagai macam khasiat sebagai obat pada pengobatan tradisional. Umumnya masyarakat pedesaan menggunakan daun miana dalam berbagai sediaan seperti jamu-jamuan untuk mengatasi asma, bronkhitis, batuk, melancarkan siklus menstruasi, menetralkan racun, penambah nafsu makan, mempercepat pematangan bisul, diare, dan sebagai obat cacing (Wijayakusuma 2005). Masyarakat Madura menggunakan akar tanaman ini untuk mengatasi diare dan daunnya sebagai obat cacing (De Padua et al. 1999). Ekstrak daun miana mempunyai berbagai aktivitas farmakologi yaitu sebagai antiinflamasi (Palette et al. 2017), antibakteri (Mpila et al. 2012; Deby et al. 2012; Marpaung et al. 2014), sebagai antioksidan (Zakaria et al. 2008, Ridho et al. 2016, Melisa et al. 2018), fungisidal (Karo et al. 2018; Marni et al. 2018), sedatif (Budiman 2000), Imunomodulator (Pakadang et al. 2015), Anticestoda (Ridwan et al. 2010^{ab}).

Walaupun miana digunakan oleh masyarakat sebagai tanaman obat dan telah banyak diteliti memiliki berbagai aktivitas farmakologi, namun tingkat dosis yang dapat ditolerir oleh tubuh untuk dikonsumsi belum banyak diketahui. Mengingat besarnya potensi dan banyaknya pemanfaatan daun miana sebagai obat, maka selain pengujian khasiat daun miana juga perlu dilakukan uji keamanan atau toksisitas daun miana. Oleh karena itu, dalam rangka pengembangan tanaman obat-obatan tradisional yang secara medis dapat dipertanggungjawabkan maka perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui tingkat keamanan ekstrak miana, dosis letal dan pengaruhnya terhadap perubahan histopatologi akibat pemberian ekstrak miana. Dosis letal perlu diteliti untuk mengetahui batas aman penggunaan sediaan tersebut sebagai syarat utama sebuah ekstrak

dapat digunakan sebagai obat. Hasil penelitian ini memaparkan tingkat toksisitas ekstrak miana pada mencit yang diukur dengan LD₅₀ dan perubahan histopatologi pada organ-organ tubuh penting yaitu usus, hati dan ginjal. Informasi tentang batas keamanan ekstrak miana tersebut diharapkan dapat dijadikan acuan dalam pemanfaatan daun miana sebagai sediaan obat termasuk sebagai bahan antihelmintik.

BAHAN DAN METODE

Bahan Penelitian

Penyiapan Ekstrak Daun Miana. Daun miana yang telah dikoleksi dikeringkan dibawah sinar matahari selama 2 hari. Daun miana yang telah kering dibuat menjadi tepung dengan menggunakan blender. Tepung daun miana diekstraksi dengan pelarut etanol dengan proses maserasi. Ekstrak dikeringkan dengan menggunakan penguap putar pada suhu 40°C sampai terbentuk ekstrak kasar etanol. Larutan stok 10% ekstrak etanol disiapkan masing-masing dengan melarutkan 10 gram ekstrak dalam 100 ml aquades.

Hewan Coba. Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus*) strain ddY dari PT Biofarma. Mencit yang digunakan berumur 6-8 minggu dengan berat badan 20-30 gram. Hewan coba dikandangkan secara kelompok dalam kandang dengan ukuran panjang 40 cm, lebar 30 cm dan tinggi 15 cm. Kandang pemeliharaan diberi alas sekam padi. Selama penelitian mencit diberi pakan pellet dan air minum *ad libitum*.

Metode Penelitian

Pengujian Toksisitas Akut pada Mencit. Sebanyak 56 ekor mencit dibagi secara acak menjadi 7 kelompok perlakuan dengan masing-masing kelompok terdiri dari 8 ekor mencit (4 ekor jantan dan 4 ekor betina). Masing-masing kelompok diberi ekstrak daun miana 10% dengan dosis tunggal, mulai dari 0, 1000, 2000, 4000, 6000, 8000, dan 10000 mg/kg berat badan diberikan secara oral menggunakan sonde lambung (*intragastric tube*). Hewan diamati selama 24 jam dan jumlah hewan yang mati dicatat dan digunakan untuk menghitung nilai toksisitas akut (LD₅₀). Mencit juga diamati terhadap gejala toksisitas lainnya seperti eksitasi, tremor, kejang, kelainan gerak motorik perubahan pernafasan, dan diare.

Pemeriksaan PA dan Histopatologi. Sebanyak tiga ekor mencit dari masing-masing kelompok yang

mati atau dieuthanasi dengan Nembutal, digunakan untuk pemeriksaan postmortem organ tubuh (usus, hati, dan ginjal). Sampel organ difiksasi menggunakan buffer netral formalin 10 %, digunakan untuk pembuatan preparat histopatologi. Preparat histopatologi diamati dibawah mikroskop dengan perbesaran objektif 40 x.

Pengamatan histopatologi pada usus dilakukan terhadap perubahan pada bagian vili dan kript. Pengamatan terhadap adanya kelainan histologi dilakukan pada lima lapang pandang. Setiap lapang pandang di beri nilai skor berdasarkan kriteria berikut :

- Nilai skor 0 = tidak ada perubahan
- Nilai skor 1 = terdapat hiperplasia sel goblet dan epitel derajat ringan
- Nilai skor 2 = terdapat hiperplasia sel goblet dan epitel derajat sedang
- Nilai skor 3 = terjadi degenerasi sampai nekrosis epitel
- Nilai skor 4 = terjadi desquamasi epitel

Pengamatan histopatologi pada hati dilakukan terutama pada sinusoid dan sel hepatosit, sedangkan untuk ginjal pada bagian glomelurus dan tubuli. Pengamatan terhadap adanya kelainan histologi terutama degenerasi dan nekrosis sel dilakukan pada lima lapang pandang. Setiap lapang pandang diberi nilai skor berdasarkan kriteria berikut:

- Nilai skor 0 = tingkat degenerasi dan nekrosis <10%
- Nilai skor 1 = tingkat degenerasi dan nekrosis 10 - 25%
- Nilai skor 2 = tingkat degenerasi dan nekrosis >25 - 50%
- Nilai skor 3 = tingkat degenerasi dan nekrosis >50 - 75%
- Nilai skor 4 = tingkat degenerasi dan nekrosis >75%

Analisis Data. Dosis letal 50 (LD₅₀) dihitung dengan menggunakan analisis regresi probit berdasarkan tingkat kematian mencit. Tingkat kematian mencit pada setiap tingkat dosis dihitung dengan rumus sebagai berikut:

$$\%mortalitas = \frac{\text{Jumlah hewan mati}}{\text{Jumlah hewan coba}} \times 100\%$$

Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak terhadap perubahan histopatologi dilakukan analisis sidik ragam terhadap nilai skor antar perlakuan. Jika terdapat perbedaan dilakukan uji wilayah berganda Duncan.

HASIL

Gejala Klinis dan LD₅₀

Pemberian ekstrak etanol daun miana pada tingkat dosis 0 sampai 4000 mg/kg bb tidak menyebabkan gangguan klinis. Gejala klinis mulai terlihat pada dosis 6000 mg/kg bb berupa gejala depresi yaitu tidak aktif, menyendiri dipojok, tidak nafsu makan, pernafasan menurun, dan mata tertutup. Kematian akut kurang dari 5 jam terjadi pada dosis 8000 mg/ kg bb (2 ekor) dan pada dosis 10000 mg/kg bb (4 ekor). Kematian mencit juga terjadi pada dosis yang lebih rendah yaitu 6000 mg/kg bb (2 ekor mencit) dalam waktu 24 jam. Pemeriksaan post mortem ditemukan perdarahan pada rongga perut pada mencit yang diberi dosis tertinggi 10000 mg/kg bb.

Hasil pengamatan tingkat mortalitas mencit yang diberi ekstrak etanol daun miana dapat dilihat pada Tabel 1. Kematian mencit yang diberi ekstrak etanol daun miana mulai ditemukan pada tingkat dosis 6000 mg/kg bb dan dosis yang lebih tinggi. Jumlah kematian mencit berturut-turut untuk dosis 6000, 8000 dan 10000 mg/kg bb adalah 25, 25 dan 50 %. Hasil analisis probit nilai LD₅₀ ekstrak etanol daun miana pada mencit per oral adalah 9757.14 mg/kg bb pada tingkat kepercayaan 95 % (8088.53– 15410.25).

Tabel 1 Persentase mortalitas pada mencit yang diberi dosis tunggal (per oral) ekstrak etanol daun miana

Grup	Jumlah Hewan	Dosis (mg/kg bb)	Jumlah hewan mati	% Mortalitas
1	8	0	0	0
2	8	1000	0	0
3	8	2000	0	0
4	8	4000	0	0
5	8	6000	2	25
6	8	8000	2	25
7	8	10000	4	50

Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Miana Terhadap Gambaran Histopatologi Organ Usus, Hati, dan Ginjal

Pemeriksaan histopatologi pada organ-organ usus, hati dan ginjal dapat dilihat pada Tabel 2 dan Gambar 1. Gambaran histopatologi pada kelompok kontrol menunjukkan gambaran usus yang normal, vili usus tersusun rapi dengan fimbriae jelas, dan epitel yang masih utuh, terlihat dari batas sel yang jelas. Perubahan histopatologi sudah terlihat pada usus dari mencit yang diberi ekstrak 2000 dan 4000 mg/kg bb, yaitu terjadi hiperplasia sel goblet dan epitel mukosa derajat ringan. Hiperplasia sel goblet dan epitel derajat sedang ditemukan pada dosis 6000 mg/kg bb. Kerusakan meningkat pada tingkat dosis ekstrak 8000 dan 10000 mg/kg bb, yaitu terjadi hiperplasia epitel yang cukup parah, batas antar sel epitel serta fimbriae vili usus menjadi tidak jelas, dan ditemukan sel-sel yang mengalami degenerasi dan nekrosis.

Hasil pemeriksaan histopatologi pada organ hati menunjukkan kelompok kontrol tidak mengalami perubahan. Sinusoid terlihat jelas dan sel hepatosit menunjukkan gambaran yang normal dengan inti yang berukuran seragam. Sel hati mulai mengalami degenerasi dan nekrosis yang signifikan dibandingkan dengan kontrol mulai dari dosis 4000 mg/kg bb. Kerusakan semakin meningkat seiring dengan peningkatan dosis ekstrak.

Pengaruh pemberian ekstrak etanol pada gambaran histopatologi ginjal dapat dilihat pada Tabel 2 dan Gambar 1. Gambaran histopatologi organ ginjal menunjukkan gambaran normal, kapsula Bowman masih intake pada glomerulus, sel pada tubulus masih dalam keadaan baik dengan terlihat inti yang berukuran seragam. Pemberian ekstrak menyebabkan terjadinya pembendungan, oedema pada glomerulus mulai terlihat pada dosis ekstrak 8000 mg/kg bb, dan dilatasi tubuli mulai

terjadi pada dosis 10000 mg/kg bb. Tingkat degenerasi nekrosis nyata lebih tinggi dibanding kontrol mulai dari dosis 4000 mg/kg bb ($P < 0.05$). Tingkat degenerasi sampai nekrosis semakin meningkat seiring dengan peningkatan dosis ekstrak.

PEMBAHASAN

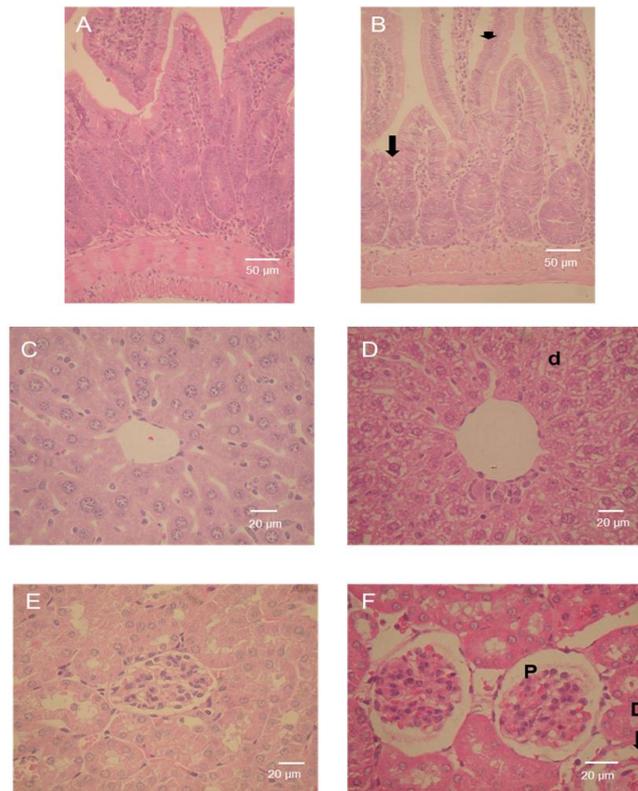
Pengujian toksisitas akut merupakan uji pendahuluan keamanan terhadap bahan yang akan digunakan sebagai sediaan bahan obat. Melalui uji toksisitas akut ini diperoleh nilai LD_{50} untuk melihat potensi ketoksikan relatif suatu obat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai LD_{50} ekstrak etanol adalah 9757.14 mg/kg bb. Berdasarkan nilai LD_{50} , ekstrak etanol daun miana diklasifikasikan memiliki toksisitas yang rendah (Loomis 1994; Lu 1995). Menurut skala toksisitas Hodge and Sterner, senyawa/bahan yang diberikan secara peroral dengan LD_{50} antara 5000 – 10000 mg/kg bb termasuk kedalam kategori memiliki toksisitas yang rendah (CCOHS 2007).

Penyebab kematian hewan coba disebabkan bahan aktif yang terkandung dalam ekstrak etanol daun miana. Gejala klinis yang paling menonjol yang terlihat pada mencit sebelum mengalami kematian adalah depresi dan penurunan nafsu makan. Fraksi etil asetat asam dan air dari ekstrak kasar etanol daun miana memiliki efek sedatif pada mencit. Budiman (2000) membuktikan bahwa fraksi etil asetat diatas mampu mempercepat waktu tidur dan memperpanjang lama tidur dari fenobarbital. Pengamatan postmortem pada organ viscera mencit tidak menunjukkan adanya perubahan makroskopis yang mengarah pada kematian, akan tetapi kematian mencit menunjukkan terjadi setelah mengalami depresi. Diduga kematian ini berkaitan dengan aktivitas pada susunan syaraf pusat. Beberapa peneliti menemukan ekstrak tanaman menggunakan aktivitas

Tabel 2 Nilai skor perubahan histopatologi pada organ usus, hati, dan ginjal mencit yang diberi dosis bervariasi (peroral) ekstrak etanol daun miana

Dosis (mg/kg berat badan)	Usus	Hati	Ginjal
0	0.00 ± 0.00 ^a	0.20 ± 0.41 ^a	0.27 ± 0.46 ^a
2000	0.80 ± 0.41 ^b	0.27 ± 0.46 ^a	0.40 ± 0.51 ^a
4000	0.53 ± 0.52 ^b	0.20 ± 0.41 ^a	1.2 ± 0.84 ^b
6000	1.40 ± 0.51 ^c	0.60 ± 0.51 ^b	1.53 ± 0.52 ^b
8000	3.27 ± 0.46 ^d	1.27 ± 0.70 ^c	2.20 ± 0.68 ^c
10000	3.20 ± 0.41 ^d	3.00 ± 0.65 ^d	2.67 ± 0.49 ^d

Keterangan: huruf superskrip yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan terdapat perbedaan yang nyata ($P < 0.05$)



Gambar 1 Gambaran histopatologi usus, hati, dan ginjal pada kelompok kontrol dan pasca pemberian ekstrak etanol daun miana. Usus (A), hati (C), dan ginjal (E) pada kelompok kontrol tidak mengalami perubahan. Usus (B) pada kelompok 4000 mg/kg bb mengalami hiperplasia sel goblet (↓) dan epitel (↓). Hati pada kelompok 8000 mg/kg bb mengalami degenerasi (d), dan pada ginjal (F) ditemukan pembendungan glomerulus (P) dan dilatasi tubuli (D) pada kelompok 10000 mg/kg bb.

pada transmisi neuromuscular baik melalui *blokade post junctional end plate* atau melalui peningkatan pelepasan neurotransmitter (Bowen et al. 1996; Camara et al. 2003).

Selain diperoleh nilai LD_{50} , penelitian ini juga mempelajari pengaruh toksik yang ditimbulkan dari pemberian dosis tunggal oral ekstrak etanol daun miana terhadap perubahan histopatologi jaringan usus, hati, dan ginjal. Pengamatan histopatologi menunjukkan adanya peningkatan kerusakan seiring dengan kenaikan dosis ekstrak pada organ usus, hati, dan ginjal. Pemberian obat peroral didistribusikan ke seluruh tubuh setelah terjadi proses penyerapan di saluran pencernaan, sehingga kerusakan sel usus dapat terlihat pada usus. Walaupun kematian baru terjadi pada dosis 6000 mg/kg bb, akan tetapi kerusakan sel sudah terlihat pada usus dari mencit yang diberi ekstrak 2000 dan 4000 mg/kg bb, yaitu terjadi hiperplasia sel goblet dan epitel mukosa usus dengan derajat ringan. Kerusakan semakin meningkat seiring dengan peningkatan dosis dengan terjadi hiperplasia epitel yang cukup parah,

batas antar sel epitel serta fimbriae vili usus menjadi tidak jelas, dan ditemukan sel-sel yang mengalami degenerasi dan nekrosis pada tingkat dosis ekstrak 8000 dan 10000 mg/kg bb.

Selain kerusakan terjadi pada mukosa usus, pemberian ekstrak etanol daun miana juga menyebabkan kerusakan sel sel hati. Pemberian ekstrak etanol daun miana mulai dosis 4000 mg/kg bb menyebabkan degenerasi dan nekrosis sel hati. Kerusakan semakin meningkat seiring dengan peningkatan dosis ekstrak. Organ hati merupakan pusat metabolisme zat makanan, obat, dan zat toksik yang masuk ke dalam tubuh. Hati memiliki peran utama dalam mengubah dan mengeliminasi zat kimia, akan tetapi juga rentan terhadap efek toksik dari zat tersebut. Zat-zat yang bersifat toksik dapat menyebabkan kerusakan pada sel sel hati yang merupakan konsekuensi dari proses metabolisme yang terjadi pada hati (Lee 2006).

Organ lain yang memiliki peranan penting dalam eliminasi bahan toksik adalah ginjal. Ginjal memiliki peran dalam mengatur keseimbangan tubuh,

mempertahankan cairan tubuh, dan mengatur pembuangan sisa metabolisme dan zat-zat yang bersifat toksik termasuk senyawa obat-obatan melalui urin. Oleh karena itu, organ ginjal merupakan organ yang mudah mengalami kerusakan apabila tubuh mengonsumsi bahan-bahan yang bersifat toksik atau nefrotoksik terutama bagian tubulus yang memiliki epitel yang lemah dan mudah bocor. Hasil penelitian menunjukkan pemberian ekstrak etanol daun miana menyebabkan terjadinya pembendungan, dan oedema pada glomerulus mulai terlihat pada dosis ekstrak 8000 mg/kg bb dan dilatasi tubuli mulai terjadi pada dosis 10000 mg/kg bb. Pengamatan histopatologi menunjukkan terjadi degenerasi sampai nekrosis sel epitel tubulus mulai dari dosis 4000 mg/kg bb dan semakin meningkat seiring dengan peningkatan dosis ekstrak etanol daun miana.

Hasil penelitian diatas menunjukkan bahwa besarnya pengaruh toksik dari ekstrak etanol daun miana berbeda beda tergantung pada dosis ekstrak dan jenis organ tubuh. Setiap senyawa kimia pada dasarnya bersifat racun apabila diberikan dalam dosis yang berlebihan. Pengaruh toksik tersebut akibat adanya interaksi biokimia antara zat toksikan yang ada dalam ekstrak dengan sel sel yang terdapat pada organ dalam tubuh. Hasil penapisan fitokimia menunjukkan ekstrak etanol mengandung senyawa golongan tanin, steroid, flavonoid, dan saponin (Ridwan 2010^b). Salah satu golongan senyawa yang berpotensi sebagai bahan toksik adalah tanin. Tanin adalah senyawa polifenol yang dapat membentuk senyawa kompleks dengan protein. Tanin tidak dapat dicerna lambung dan mempunyai daya ikat dengan protein, karbohidrat, vitamin, dan mineral. Rodensia telah dikenal akan mengalami depresi setelah makan makanan yang tinggi kadar tanin yang terhidrolisa (Soetan 2008). Tanin yang terhidrolisa dari tanaman seperti dari daun oak (Garg et al. 1992) berbahaya untuk ruminansia terutama sapi. Tingginya konsentrasi dan daya ikat tannin terkondensasi menurunkan berat badan dan produktivitas, serta dapat menyebabkan kematian (Waghorn dan Mc Nabb 2003).

Berdasarkan penelitian ini, potensi toksik dari ekstrak daun miana termasuk dalam katagori rendah dengan LD₅₀ pada mencit yang diberikan secara per oral adalah 9757.14 mg/kg bb. Walaupun ekstrak daun miana memiliki toksisitas rendah akan tetapi terdapat perubahan histopatologi yang signifikan pada usus yaitu terjadi hiperplasia sel goblet dan sel epitel usus derajat ringan mulai dosis 2000 mg/kg bb

serta menyebabkan degenerasi dan nekrose sel hati dan sel tubulus ginjal mulai dari dosis 4000 mg/kg bb dan sel epitel usus mulai dosis 8000 mg/kg bb. Perubahan histopatologi organ usus, hati, dan ginjal yang ditemukan pada penelitian ini merupakan peringatan untuk masyarakat dalam penggunaan tanaman dalam dosis yang tinggi atau dalam jangka waktu yang panjang.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami ucapkan terima kasih kepada staf teknisi laboratorium patologi FKH IPB, yang membantu proses pembuatan slide histologi. Ucapan terima kasih secara khusus kami sampaikan kepada Dr. drh. Adi Winarto yang telah membantu dalam proses pembuatan foto slide histopatologi.

“Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dengan pihak-pihak yang terkait dalam penelitian ini”.

DAFTAR PUSTAKA

- Bowen JM, Cole RJ, Bedell D, Schabdach D. 1996. Neuromuscular effects of toxins isolated from southern prickly ash (*Zanthoxylum*) bark. *American Journal of Veterinary Research*. 57(8): 1239-1244.
- Budiman. 2000. Pengujian efek sedatif ekstrak kayu secang (*Caesalpinia sappan* L.), daun iler (*Coleus atropurpureus* Benth), daun sembung (*Blumea balsamifera* L.) pada mencit. Abstrak. Penelitian tanaman obat di beberapa perguruan tinggi di Indonesia X. Jakarta (ID): Depkes RI.
- Camara CC, Nascimento NR, Macido CL, Almeida FB, Fonteles MC. 2003. Antispasmodic effect of the essential oil of *Plectranthus barbatus* and some major constituents on the guinea-pig ileum. *Planta Medica*. 69(12): 1080-1085.
- CCOHS (Canadian Centre for Occupational Health and Safety Resource). 2007. Chemical and material: what is an LD₅₀ and LC₅₀. WWW.CCOHS OSH answers.
- Deby M, Fatimawali F, Wiyono W. 2012. Antibacterial activity test of ethanol extract of mayana leaf (*Coleus Atropurpureus* [L] Benth) on *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, and *Pseudomonas aeruginosa* in vitro. *Pharmakon*. 1(1): 15-20.

- De Padua LS, Bunyapraphatsara N, Lemmens RHMJ, editor. 1999. *Plant Resources of South East Asia (Medicinal and Poisonous Plants 1)*. Bogor (ID): Prosea.
- Garg SK, Makka HPS, Nagal KB, Sharma SK, Wadhwa DR, Sing B. 1992. Toxicological investigations into oak (*Quercus incana*) leaf poisoning in cattle. *Veterinary and Human Toxicology*. 34: 161-164.
- Karo M, Hatta M, Salma W, Patellongi I, Natzir R. 2018. Effects of miana (*Coleus Scutellarioides* (L) Benth) to expression of Mrna Il-37 in Balb/C mice infected *Candida albicans*. *Pharmacognosy Journal*. 10(1): 16-19.
- Lee A. 2006. *Adverse Drug Reaction*. London (UK): Pharmaceutical Press.
- Loomis TA. 1994. *Toksikologi Dasar*. Ed 3, terjemahan Donatus AR. Semarang (ID): IKIP Semarang Press.
- Lu FC. 1995. *Toksikologi Dasar: Asas, Sasaran Dan Penilaian Resiko*. Ed 2. Nugroho E penerjemah. Jakarta (ID): Universitas Indonesia Press.
- Marpaung PNS, Wullur AC, Yamlean PVY. 2014. Uji efektivitas sediaan salep ekstrak daun miana (*Coleus scutellarioides* [L] Benth.) untuk pengobatan luka yang terinfeksi bakteri *Staphylococcus aureus* pada kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). *Pharmacognosy*. 3(3): 170-175.
- Melisa N, Hartianti I, Prakoso VF, Teruna HY, Hendra R. 2018. Aktivitas antioksidan dan toksitas ekstrak daun *Coleus scutellarioides*. *Media Pharmaceutica Indonesiana*. 2(1): 9-12
- Mpila DA. 2012. Uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun miana (*Coleus atropurpureus* [L] Benth) terhadap *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, dan *Pseudomonas aeruginosa* secara in-vitro. *Pharmacognosy*. 1(1): 15-20.
- Pakadang SR, Wahjuni CU, Notobroto HB, Winarni D, Dwiyantri R, Yadi, Sabir M, Hatta M. 2015. Immunomodulator potential of miana leaves (*Coleus scutellarioides* (L) Benth) in prevention of tuberculosis infection. *American Journal of Microbiological Research*. 3(4): 129-134.
- Palette T, Hatta M, As'ad S, Alam G. 2017. Effect of purple miana leaf (*Coleus scutellarioides* (L) Benth) from tana toraja district on IL-10 mRNA expression in mice induced *Mycobacterium Tuberculosis*. *International Journal of Sciences: Basic and Applied Research*. 34(1): 111-115.
- Ridho J, Yunazar M, Afrizal. 2016. Isolasi dan karakterisasi senyawa metabolit sekunder dari fraksi etil asetat daun miana (*Plectranthus scutellarioides*, (L)) sebagai antioksidan. *Jurnal Kimia Unand*. 5(3): 21-24.
- Ridwan Y, Satrija F, Darusman LK, Handharyani E. 2010^a. Efektivitas anticestoda ekstrak daun miana (*Coleus blumei* Bent) terhadap cacing *Hymenolepis microstoma* pada mencit. *Media Peternakan*. 33(1): 6-11.
- Ridwan Y, Satrija F, Darusman LK, Handharyani E. 2010^b. Aktivitas anticestoda *In vitro* ekstrak daun miana (*Coleus blumei* Bent) terhadap cacing *Hymenolepis microstoma*: pengamatan menggunakan SEM. *J Med Vet*. 25: 126-133.
- Soetan KO. 2008. Pharmacological and other beneficial effects of anti-nutritional factors in plants (a review). *African Journal of Biotechnology*. 7(25): 4713-4721.
- Waghorn GC, McNabb WC. 2003. Consequences of plant phenolic compounds for productivity and health for ruminants. *Proceedings of the Nutrition Society*. 62: 383-392.
- Wijayakusuma H. 2005. *Menumpas Penyakit Kewanitaan dengan Tanaman Obat*. Jakarta (ID): Puspa Swara.
- Zakaria Z, Aziz R, Lachimanan YL, Sreenivasan S, Ratinam X. 2008. Antioxidant activity of *Coleus blumei*, *Orthosiphon stamineus*, *Ocimum basilicum*, and *Mentha arvensis* from Lamiaceae famili. *International Journal of Natural and Engineering Sciences*. 2(1): 93-95.