

TOKSISITAS KUMIS KUCING (*Orthosiphon stamineus*) SEBAGAI ANTI HIPERTENSI

TOXICITY OF *ORTHOSIPHON STAMINEUS* AS ANTIHYPERTENSIVE

Emelda

Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan Universitas Alma Ata

Email: Memelfarmasi@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang: *Orthosiphon stamineus* merupakan salah satu obat bahan alam yang dapat digunakan untuk pengobatan pada hipertensi melalui aktivitas vasodilatasi, diuretik dan menurunkan kecepatan jantung. Beberapa obat tradisional dapat menyebabkan toksistas setelah penggunaannya. Seperti telah dilaporkan pada penggunaan kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth). Meskipun begitu, informasi mengenai toksikologi dan keamanan dalam penggunaan herba ini masih terbatas. Oleh karena itu perlu adanya data yang menjelaskan mengenai toksistas dari kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth) untuk keamanan penggunaan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menentukan toksistas dan dosis yang aman pada kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth) sebagai Obat tradisional.

Metode: Data diperoleh dengan menggunakan metode PICO. Adapun kriteria inklusi dari penelitian ini adalah studi yang dilakukan oleh desain eksperimental dan desain observasional yang dipublikasi antara tahun 2008-2013 dengan berbahasa Inggris dan Indonesia. Sedangkan kriteria eksklusi dari penelitian ini adalah jurnal yang menggambarkan tentang *Orthosiphon stamineus* sebagai antihipertensi yang tidak ada uji toksistas serta jurnal yang dipublikasi di luar dari rentang tahun pada kriteria inklusi.

Hasil: Dari hasil beberapa literatur, toksistas akut dan subkronik pada *Orthosiphon stamineus* menunjukkan bahwa 5000 mg/kgbb tidak menyebabkan tanda-tanda toksistas dan kematian. Pada pemberian sub-kronik, dari sistem reproduksi menunjukkan adanya penurunan jumlah sperma dan tidak menyebabkan mutagenik.

Kesimpulan: Kesimpulan dari penelitian ini adalah kumis kucing (*Orthosiphon Stamineus* Benth) aman digunakan pada penggunaan jangka pendek dan dosis kurang dari 5000 mg/kg/hari tidak menyebabkan munculnya tanda-tanda toksistas. Kumis Kucing tidak menyebabkan mutagenik dan kerusakan pada hati dan jantung, tetapi mempengaruhi kesuburan jika diberikan dalam jangka panjang dan dosis tinggi (250 mg/kg/hari). Namun, penelitian ini terbatas pada uji praklinik, penelitian lebih lanjut tentang toksistas *Orthosiphon stamineus* masih perlu dilakukan.

Kata kunci: Antihipertensi, *Orthosiphon Stamineus*, Toksistas, akut, sub kronik

ABSTRACT

Background: The *Orthosiphon Stamineus* is one of natural medicine can be used for the treatment of hypertension through vasodilation activity, diuretic, and the decrease of heart rate. Many herbal medicines that cause toxicity after used. Many scientific researches have been reported on *Orthosiphon stamineus* Benth. However, the information about toxicology and the safety to use this herb is still limited. So it is necessary toxicity tests to determine the safety usage. The aims of this study are to determine the toxicity and to select the safe dose to be used in *Orthosiphon Stamineus* as a traditional medicine.

Methods: The data is obtained with PICO method. The Inclusion criteria is a study conducted by Experimental design and observational design that published between 2008-2013 with English and

Indonesian Language. The Exclusion criteria is the journals describing about *Orthosiphon Stamineus* as antihypertensive which no toxicity test.

Results: From some literature, acute and subchronic toxicity indicate the dose 5000 mg/kg did not caused signs toxicity and the death. The reproductive system is known that subchronic administration of *Orthosiphon* causes a decrease in sperm count, and *Orthosiphon Stamineus* was not mutagenic.

Conclusion: The conclusion is *Orthosiphon Stamineus* was safe to use in the short term and at a dose of less than 5000 mg /kg/day, as it does not cause signs of toxicity. *Orthosiphon Stamineus* does not cause mutagenic and does not cause liver and kidney damage, but *Orthosiphon Stamineus* causes a decrease fertility when administered long term and high dose (250 mg / kg / day). However, this study was limited to preclinical trials, further research about toxicity of *Orthosiphon Stamineus* is still necessary to do.

Keywords: Antihypertensive, *Orthosiphon Stamineus*, Toxicity, Acute, subchronic

PENDAHULUAN

Hipertensi dianggap sebagai faktor predisposisi untuk stroke, penyakit jantung koroner, penyakit arteri perifer, gagal jantung dan penyakit ginjal stadium akhir (Williams *et al*, 2004 dan Godfraind, 2006). Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) memperkirakan bahwa penyakit ini dapat menyebabkan 4,5% dari beban penyakit global saat ini di banyak negara berkembang serta negara-negara maju. Saat ini banyak orang lebih tertarik dalam penggunaan produk herbal dan tanaman obat sebagai pengobatan alternatif. Hal ini karena efek samping dari produk herbal adalah efek terapi ringan dan baik (Maghrani *et al.*, 2005). Kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth) adalah tanaman yang biasa digunakan sebagai obat. Penelitian telah menunjukkan bahwa *Orthosiphon stamineus* dapat digunakan sebagai pengobatan berbagai penyakit, termasuk hipertensi. *Orthosiphon stamineus* dapat digunakan sebagai antihipertensi karena mengandung oleh *Methylripariochromene* yang memiliki aktivitas terhadap tekanan darah tinggi seperti aktivitas vasodilatasi, diuretik, dan penurunan denyut jantung.

Sama seperti produk obat, produk herbal juga harus memenuhi syarat efikasi dan keamanan. Hal pertama yang dilakukan untuk membuktikan keamanan adalah uji toksisitas, seperti uji toksisitas akut, sub-akut, kronis, reproduksi, karsinogenik dan mutagenik. Toksisitas adalah kemampuan suatu zat atau bahan kimia untuk menyebabkan kerusakan. Meskipun banyak penelitian ilmiah telah dilaporkan pada *Orthosiphon stamineus* Benth, namun, informasi toksikologi dan keamanan penggunaan tanaman ini masih terbatas dan belum diteliti secara luas. Studi terhadap toksikologi memiliki kontribusi besar terhadap ilmu farmasi untuk pemahaman yang lebih baik tentang fisiologi dan interaksi obat dalam tubuh manusia (Timbrell, 2000). Informasi pada penelitian toksisitas akan digunakan untuk memilih dosis aman *Orthosiphon stamineus* dan mengidentifikasi toksisitas yang tidak merusak organ.

TUJUAN PENELITIAN

Tujuan dari sistematik review adalah untuk memberikan data ilmiah toksisitas yang mungkin timbul dalam penggunaan *Orthosiphon stamineus* sehingga untuk menghindari toksisitas dan untuk menentukan keamanan dari penggunaan *Orthosiphon stamineus*.

METODE PENELITIAN

Pencarian Sumber dan Literatur

Studi dalam penelitian ini menggunakan metode *articlereview* dengan bentuk *meta-analysis* and *systematic review*. Kata kunci yang digunakan untuk mencari jurnal dengan menggunakan Metode PICO. P (*Patient/Problem*): *Antihypertensive*; I (*Intervention*): *Orthosiphon stamineus*; C (*Comparison*): *Toxicity*; O (*Outcome*): *Acute, Subchronic* melalui *Google Scholar, Sciencedirect, Pubmed*.

Studi Literatur dan Pemilihan Literatur

Kriteria pemilihan literatur berdasarkan pada toksistas Kumis Kucing (*Orthosiphon stamineus*) sebagai antihipertensi. Literatur diseleksi menjadi kriteria Inklusi dan Eksklusi. Adapun kriteria inklusi dan eksklusi pada penelitian ini sebagai berikut:

a. Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah :

- Literatur yang dipilih adalah yang menggunakan desain studi eksperimental dan observasional
- Di terbitkan antara 2008-2013
- Menggunakan bahasa Inggris dan Indonesia
- Studi yang melaporkan berbagai macam uji toksistas pada Kumis Kucing (*Orthosiphon stamineus*)

b. Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi dari penelitian ini adalah:

- Jurnal yang menjelaskan tentang *Orthosiphon Stamineus* sebagai antihipertensi, tetapi tidak menunjukkan data toksistas.

c. Ekstraksi Data

Berdasarkan 40 jurnal yang diperoleh, terdapat 14 jurnal yang memenuhi kriteria dan setelah direview dari kriteria eksklusi, hanya 6 jurnal yang dapat digunakan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Pencarian Jurnal Terpilih

Pencarian jurnal dilakukan melalui jaringan online melalui situs *Google Scholar, science direct dan Pubmed* dengan menggunakan beberapa kata kunci. Kemudian diperoleh hasil yang dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil Pencarian jurnal melalui *Google Scholar, Science direct, Pubmed*

Sumber	Jurnal yang diperoleh	Kata Kunci
Pubmed	2	<i>Orthosiphonstamineus, toxicity, acute, subchronic</i>
Pubmed	9	<i>Orthosiphon stamineus, toxicity</i>
Google Scholar	17	<i>Antihypertensive, Orthosiphonstamineus, toxicity, acute, subchronic</i>
Science direct	12	<i>Orthosiphonstamineus, toxicity, acute, subchronic</i>

a. Jurnal Inklusi

Setelah menemukan jurnal yang sesuai kriteria inklusi dan jurnal yang masuk kriteria eksklusi dikeluarkan. Dari hasil pemisahan didapat beberapa jurnal yang sesuai yang dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Pencarian Jurnal

No.	Judul jurnal dan penulis	Deksripsi	Hasil
1	Antioxidant and Toxicity Studies of 50% Methanolic Extract of <i>Orthosiphon stamineus</i> Benth (Mun Fei Yam, <i>et al</i> 2013)	Subjek: 48 tikus	<p>Uji Toksisitas Akut: Pemberian secara oral 5000 mg/kg ekstrak metanol <i>Orthosiphon stamineus</i> (MEOS) tidak terlihat tanda-tanda toksisitas pada tikus. LD₅₀ ditentukan lebih besar dari 5000mg/kg.</p> <p>Uji Toksisitas Sub Kronik: Selama studi toksisitas sub kronik, dosis MEOS (1250,2500, dan 5000 mg / kg / hari) tidak ada kematian dan tidak ada tanda-tanda toksisitas terdeteksi pada salah satu tikus.</p>
2	Toxicity evaluation of a standardised 50% ethanol extract of <i>Orthosiphon stamineus</i> (Elsnoussi Ali <i>et al.</i> , 2010)	Subjek: 48 tikus	Pada uji toksisitas akut, ekstrak etanol 50% <i>Orthosiphon stamineus</i> terstandar pada dosis 5000 mg/kg tidak terdapat tanda-tanda toksisitas maupun kematian. Pemberian oral subkronik ekstrak etanol 50% terstandar tidak ada perubahan nyata dalam perilaku pada tikus yang mendapatkan perlakuan dibandingkan dengan kontrol dan perubahan yang tidak signifikan pada berat badan atau berat organ relatif
3	Toxicity study of <i>Orthosiphon stamineus</i> Bent (Misai Kucing) on Sprague Dawley rats (Chin Jin Han <i>et al.</i> , 2007)	Subjek: 60	<p>Uji toksisitas sub akut: Pemberian oral tidak menimbulkan perubahan signifikan pada tingkah laku, pernafasan, respon saraf pada tikus betina. Tidak ada perubahan signifikan pada berat badan rata-rata, konsumsi asupan air dan makanan</p>
4	Reproductive toxicity of <i>Orthosiphon stamineus</i> Benth (Java tea) in Swiss Albino Mice (Abdulaziz A, Al Yahya, 2013)	Subjek: 10	Pemberian subkronik dengan <i>Orthosiphon stamineus</i> menyebabkan penurunan pada jumlah sperma dan motilitas pada dosis yang lebih tinggi. Sedangkan pengaruhnya pada hormon pituitari-gonadal secara signifikan meningkat dan menurun setelah dosis tinggi (250 mg/kg/hari)
5	Acute toxicity of <i>Orthosiphon stamineus</i> Benth standardized extract in Sprague Dawley rats. (Noor Rain Abdullah <i>et al.</i> , 2009)	Subjek: 20	Standarisasi ekstrak <i>Orthosiphon stamineus</i> pada dosis 5000 mg/kg tidak menunjukkan tanda toksisitas dan tidak menyebabkan kematian
6	Evaluation of the genotoxicity of <i>Orthosiphon stamineus</i> aqueous extract. (H.Muhammad <i>et al.</i> , 2010)	Subjek: 60	Ekstrak air <i>Orthosiphon stamineus</i> tidak menyebabkan mutagenik pada salmonella/microsome, tidak menyebabkan toksisitas sumsum tulang pada tikus dan pemberian berulang ekstrak air <i>Orthosiphon stamineus</i> tidak menginduksi enzim <i>cytochrome</i> P450 dalam organ hepar tikus

DISKUSI

Beberapa jurnal yang menggunakan *Orthosiphon stamineus* sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Penelitian yang dilakukan oleh Mun Fei Yam *et al* (2013) mengenai evaluasi toksistas pada ekstrak etanol 50% terstandar *Orthosiphonis stamineus*. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui potensi antioksidan dan untuk melihat kemungkinan efek berbahaya pada ekstrak metanol pada *Orthosiphonis stamineus* untuk keamanan penggunaan sebagai pengobatan termasuk hipertensi. Pada penelitian ini, uji toksistas akut dan toksistas sub kronik. Uji toksistas akut dilakukan selama 14 hari dan subkronik selama 28 hari. Pada uji toksistas menggunakan dosis 5000 mg/kgBB ekstrak metanol *Orthosiphonis stamineus*. Hasil menunjukkan baik pada toksistas akut maupun toksistas subkronik, tidak terdapat tanda toksistas ataupun kematian. Nilai LD₅₀ ditentukan adalah lebih dari 5000 mg/kg. Selain itu pada uji toksistas akut dan subkronik juga dilihat dari parameter hematologi. Hasil menunjukkan *Orthosiphonis stamineus* tidak menyebabkan hepatotoksistas dan kerusakan pada ginjal tikus.

Penelitian ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Mohammed *et al* (2011) yang melakukan uji toksistas akut dan subkronik dengan ekstrak yang berbeda yaitu ekstrak etanol 50% *Ortosiphonis stamineus*. Pada uji toksistas akut dengan dosis 5000 mg/kg tidak menunjukkan tanda-tanda toksistas dan kematian, begitu juga pada subkronik. Ekstrak etanol tidak mempengaruhi *Ortosiphonis stamineus* dan *leucopoiesis haemotopoesis*.

Uji toksistas pada *Ortosiphonis stamineus* juga dilakukan oleh Chin Han June (2008) yang hanya melakukan uji toksistas akut selama 14 hari. Hasil menunjukkan pemberian oral *Orthosiphon Stamineus* tidak menghasilkan perubahan yang signifikan pada perilaku, pernafasan, respon saraf dan perubahan pada berat badan. LD₅₀ terbukti lebih tinggi dari 5 g/kg. Selain toksistas akut dan subkronik, uji toksistas yang lain pada *Orthosiphon Stamineus* juga telah dilakukan. Penelitian yang dilakukan oleh Al-Yahya pada tahun 2013 yang melakukan uji toksistas pada sistem reproduksi menunjukkan *Orthosiphon Stamineus* menyebabkan toksistas pada sistem reproduksi yang mempengaruhi fertilitas pada tikus betina setelah pemberian dalam jangka waktu lama pada dosis tinggi. Penelitian juga menunjukkan efek *Orthosiphon Stamineus* pada kehamilan. Hasil menunjukkan pemberian subkronik dapat secara signifikan menurunkan persen kehamilan pada tikus betina pada dosis 250 mg/kg/hari. Penelitian tentang toksistas pada sistem reproduksi masih perlu dilakukan pada uji klinik untuk memberikan keamanan penggunaan.

Penelitian yang juga dilakukan oleh H.Muhammad pada 2011 pada genotoksistas pada ekstrak air *Orthosiphon Stamineus*. Efek genotoksik adalah terjadinya kerusakan genetik yang menyebabkan perubahan karakterisasi pada sel. Penelitian genotoksik pada ekstrak *Orthosiphon Stamineus* telah diteliti menggunakan Salmonella atau metode mutasi mikrosom dan uji mikronukleus sumsum tulang tikus. Pada metode mikrosom atau salmonella menunjukkan ekstrak *Orthosiphon Stamineus* tidak mutagenik, begitu juga pada mikronukleus sumsum tulang tikus, tidak terdapat tanda-tanda toksistas pada penggunaan *Orthosiphon Stamineus*. Lebih jauh lagi, tidak terdapat tanda-tanda klinis pada toksistas dan tidak terdapat perubahan aktivitas pada sitokrom P4501A dan 2B pada tikus yang diberikan ekstrak *Orthosiphon Stamineus* dengan dosis 4000 mg / kgBB. Hasil tersebut menyimpulkan bahwa toksistas rendah dan penggunaan obat tradisional tidak menunjukkan genotoksik.

KESIMPULAN

1. Pemberian *Orthosiphon Stamineus* tidak menunjukkan tanda-tanda toksistas pada dosis kurang dari 5000 mg/kgBB
2. *Orthosiphon Stamineus* menyebabkan toksistas pada sistem reproduktif setelah pemberian jangka waktu lama pada dosis 250 mg/kgBB/hari
3. *Orthosiphon Stamineus* tidak menyebabkan mutagenik

DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah, Noor Rain., Zakiah Ismail, Zhari Ismail. 2009. Acute Toxicity of *Orthosiphon stamineus* Benth Standardized Extract in *Sprague Dawley* Rats. *Phytomedicine* **16**:222–226
- Abdulaziz A. Al-Yahya. 2013. Reproductive Toxicity of *Orthosiphon stamineus* Benth (Java tea) in Swiss Albino Mice. *British Journal of Pharmacology and Toxicology* **4(5)**:181-187
- Adnyana, I Ketut. Finna Setiawan, Muhamad Insanu. 2013. From Ethnopharmacology To Clinical Study Of *Orthosiphon Stamineus* Benth. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*: **volume 5, issue 3**.
- Godfraind, T., 2006. Calcium-channel modulators for cardiovascular disease. *Expert Opinion on Emerging Drugs* **11**, 49–73.
- Maghrani, M., Zeggwagh, N.A., Michel, J.B., Eddouks, M., 2005b. Antihypertensive effect of *Lepidium sativum* L. in spontaneously hypertensive rats. *Journal of Ethnopharmacology* **100**, 193–197.
- Muhammad, H, M.R. Gomes-Carneiro, K.S Poca, A.C.A.X. De-Oliveira, A.Afzan, S.A. Sulaiman, Z. Ismail, F.J.R Paugartten. 2011. Evaluation of the genotoxicity of *Orthosiphon stamineus* aqueous extract. *Journal of Ethnopharmacology* **647–653**.
- Mun Fei Yam, Chung Pin Lim, Lee Fung Ang, Lip Yee Por, Siew Tung Wong, Mohd. Zaini Asmawi, Rusliza Basir, and Mariam Ahmad. 2013. Antioxidant and Toxicity Studies of 50% Methanolic Extract of *Orthosiphon stamineus* Benth. *BioMed Research International* **Volume 2013**
- Mohamed, Hussin Ali Elsnoussi. Chung Pin Lim, Omar Saad Ebrika, Mohd. Zaini Asmawi, Amirin Sadikun, Mun Fei Yam. 2011. Toxicity evaluation of a standardised 50% ethanol extract of *Orthosiphon stamineus*. *Journal of Ethnopharmacology* **133 (2011) 358–363**.
- Timbrell, J. (2000). Principles of biochemical toxicology. London: Taylor & Francis Ltd, pp. **25-172**.
- Williams, B., Poulter, N.R., Brown, M.J., Davis, M., McInnes, G.T., Potter, J.F., Sever, P.S., Thom, S.M., 2004. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *British Medical Journal* **328**, 634–640.