

Original Research

EFEK SAMPING EKSTRAK ETANOL DAUN *Moringa oleifera* LAM. TERHADAP HEWAN UJI *Rattus norvegicus*

Rudi Saputra^a, Muhammad Aminuddin^b, Naila Cantika Salsabila^a, Nabiela An'nisa Putri^a, Dading Satrio Setiawan^a, Abdillah Iskandar^c, Iskandar Muda^b

^a Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

^b Laboratorium Biomedik, Program Studi D3 Keperawatan, Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

^c Laboratorium Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

Korespondensi: iskandar@fk.unmul.ac.id

Abstrak

Moringa oleifera Lam. (MoL) telah dikenal luas penggunaannya dalam dunia medis. Tanaman ini dapat digunakan sebagai analgesik, antiinflamasi, antipiretik, antikanker, dan lain sebagainya. Efek samping obat adalah setiap efek yang timbul pada tubuh yang kemunculannya tidak diinginkan atau diharapkan. Pada efek samping obat dapat muncul berbagai macam manifestasi klinis, hingga kematian dan dianggap sebagai bentuk toksisitas. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui tanda dan gejala efek samping pemberian ekstrak etanol daun MoL. Daun MoL diperoleh dari pasar tradisional Sungai Dama, Samarinda. Daun ini dimaserasi dengan pelarut etanol 96% selama 24 jam. Sebanyak 12 tikus Wistar albino jantan digunakan sebagai subjek penelitian. Tikus ini dibagi ke dalam 4 kelompok, yaitu kelompok kontrol (diberikan akuades) dan tiga kelompok perlakuan yang masing-masing diberi ekstrak etanol MoL 5%, 10%, dan 15%. Setiap tikus diberi satu dosis sediaan uji per oral. Analisis statistik menggunakan uji One Way ANOVA ($p < 0,05$). Pada subjek penelitian tidak terjadi perubahan tanda klinis yang signifikan. Secara rata-rata, tidak ditemukan adanya penurunan berat badan pada subjek penelitian. Pada hasil analisis statistik menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan perubahan berat badan antarkelompok ($p = 0,980$). Uji yang dilakukan pada kelompok perlakuan MoL 5%, 10%, dan 15% tidak menunjukkan efek samping.

Kata kunci: efek samping, *Moringa oleifera* Lam.

Abstract

Moringa oleifera Lam. (MoL) has been widely known for its use in the medical world. This plant can be an analgesic, anti-inflammatory, antipyretic, anticancer, and so on. An adverse effect is any effect that occurs in the body that is not desired or expected. The adverse effects of drugs can appear in various kinds of clinical manifestations, up to death, and are considered a form of toxicity. This study aims to know the sign and symptoms of adverse effects after MoL extract treatment. MoL leaves were obtained from the Sungai Dama traditional market, Samarinda. The leaves were macerated with 96% ethanol solvent for 24 hours. A total of male albino Wistar rats were used as research subjects. The rats were divided into four groups, namely the control group (giving aquades), and the three treatment groups were given 5%, 10%, and 15% extract ethanol of MoL. Each rat was given a single dose test orally. Statistical analysis using One

Way ANOVA with significance $p < 0.05$. On the research subject were no significant changes in clinical signs. On average, there no weight loss was found. There was no significant difference between groups in body weight change ($p = 0.980$). The test conducted in the 5%, 10%, and 15% MoL treatment groups did not show adverse effects.

Key words: *adverse effects, Moringa oleifera* Lam.

PENDAHULUAN

Moringa oleifera Lam. (MoL) merupakan tanaman dari famili *Moringaceae* yang berasal dari India. Tumbuhan ini sangat berkhasiat sehingga biasa digunakan sebagai makanan, baik oleh manusia maupun hewan. Tanaman ini tersebar luas di daerah tropis dan subtropis.^{1,2} MoL memiliki sifat tumbuh yang cepat dan toleran terhadap kekeringan. Selain itu, MoL juga termasuk tanaman yang memiliki nilai ekonomi yang tinggi. Bahkan, MoL mendapat julukan “*The Magic Tree*” dari *World Health Organization* (WHO), karena memiliki kandungan dan khasiat yang luar biasa.^{3,4}

MoL telah dikenal luas penggunaannya dalam dunia medis. Tanaman ini dapat digunakan sebagai analgesik, antiinflamasi, antipiretik, antikanker, dan lain sebagainya. Tanaman ini mengandung metabolit sekunder yang dapat menyembuhkan berbagai penyakit, seperti: flavonoid, polifenol, alkaloid, triterpenoid, isotiosianat, tanin, saponin, dan lain-lain.^{2,5,6} Namun, MoL yang merupakan sumber nutrisi yang baik juga memiliki beberapa efek samping yang merugikan, baik sebagai bahan pangan maupun obat herbal.⁷

Efek samping obat adalah setiap efek yang timbul pada tubuh yang kemunculannya tidak diinginkan atau diharapkan. Efek ini umumnya melibatkan sistem pencernaan.⁸ Biasanya efek samping obat terjadi setelah beberapa saat konsumsi obat.⁹ Efek samping obat sangat berkaitan erat dengan besarnya dosis yang digunakan.¹⁰ Semakin tinggi dosis yang digunakan, maka semakin tinggi efek samping obat yang muncul.

Efek samping obat dapat dikelompokkan menjadi 2 kategori, yaitu efek samping yang dapat diperkirakan dan efek samping yang tidak dapat diperkirakan. Efek samping yang tidak diperkirakan sulit diperkirakan sebelumnya, karena sering tidak tergantung dosis dan terjadi pada sebagian kecil populasi.¹¹ Pada efek samping obat dapat muncul berbagai macam manifestasi klinis, hingga kematian.^{9,12} Gejala yang muncul dapat berupa gejala minor, seperti mengantuk hingga efek serius, seperti kerusakan hati.¹³ Efek samping obat dapat dianggap sebagai bentuk toksisitas.^{14,15}

Beberapa penelitian menunjukkan adanya efek samping dari penggunaan/konsumsi MoL. MoL dapat menyebabkan kerusakan hati dan ginjal dalam penggunaan yang lama.¹⁶ Laporan kasus oleh Witharana, *et al.*¹⁷ menunjukkan adanya kelainan kulit yang serius, yaitu *Stevens-Johnson Syndrome* (SJS) setelah mengonsumsi daun MoL. Selain itu, Ebhohon, *et al.*¹⁸ menemukan adanya embolisme paru akibat mengonsumsi daun MoL. Daun MoL juga dapat menyebabkan distensi gas dan diare.⁷

Berdasarkan pernyataan di atas, tujuan dari penelitian kami adalah untuk mengetahui tanda dan gejala efek samping pemberian ekstrak etanol daun *Moringa oleifera* Lam.

METODE PENELITIAN

Persiapan Daun *Moringa oleifera* Lam.

Daun MoL diperoleh dari pasar tradisional Sungai Dama, Samarinda, Kalimantan Timur, Indonesia. Daun MoL dikumpulkan dalam plastik bening dan diberi label. Kemudian, sampel tersebut

diserahkan ke Laboratorium Sentral Universitas Padjadjaran untuk dilakukan ekstraksi.

Pembuatan Ekstrak *Moringa oleifera* Lam.

Daun MoL yang diperoleh dicuci bersih dan dikeringkan dalam lemari pengering. Setelah kering, daun diblender hingga halus dan dimaserasi dengan pelarut etanol 96% selama 24 jam dan sesekali diaduk. Kemudian, disaring menggunakan corong Büchner. Filtrat yang dihasilkan dari proses filtrasi dipisahkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 40°C sampai diperoleh ekstrak pekat. Ekstrak ini disuspensikan menggunakan akuades sesuai kebutuhan. Ekstrak daun *Moringa oleifera* Lam. yang dihasilkan disimpan pada suhu 4°C untuk digunakan pada proses penelitian selanjutnya.

Hewan Percobaan

Sebanyak 12 hewan uji digunakan sebagai subjek penelitian. Tikus Wistar albino jantan (*Rattus norvegicus*) berumur 8-12 minggu dengan berat badan 150-250 g, tampak aktif dan sehat dengan bulu bersih dan mata jernih dipilih sebagai subjek. Hewan uji diperoleh dari *Malang Murine Farm*, Malang, Indonesia. Setiap tikus ditempatkan dalam kandangnya masing-masing dengan pengaturan suhu ($22 \pm 3^\circ\text{C}$). Prosedur penelitian yang dilakukan ini telah mendapat persetujuan kelaikan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman (No.75/KEPK-FK/IX/2021).

Uji Efek Samping Ekstrak *Moringa oleifera* Lam.

Hewan uji yang ada dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok kontrol (3), kelompok perlakuan 5% MoL (3), kelompok perlakuan 10% MoL (3), dan kelompok perlakuan 15% MoL (3). Pengelompokan tikus dilakukan secara acak. Setiap tikus ditempatkan dalam kandang masing-masing dan diberi makan secara *ad libitum*. Setiap tikus diamati tanda-tanda toksisitas (meliputi sianosis, tremor, salivasi,

piloereksi, feses, muntah, lakrimasi, *straub tail*), berat badan, dan mortalitas selama 14 hari untuk data kualitatif.

Pada kelompok kontrol diberikan akuades, sedangkan ketiga kelompok perlakuan masing-masing diberi ekstrak etanol MoL 5%, 10%, dan 15%. Setiap tikus diberi 2 mL sediaan uji secara oral. Pemberian akuades dan ekstrak etanol MoL dilakukan menggunakan sonde tikus agar sediaan uji dapat langsung mencapai lambung.

Setelah itu, setiap subjek penelitian diobservasi selama 1 jam pertama dan dilanjutkan secara periodik setiap 4 jam selama 24 jam pertama. Kemudian, observasi dilakukan sehari sekali selama 14 hari. Setiap timbul dan hilangnya gejala toksisitas dicatat secara sistematis dalam catatan individual. Bila subjek penelitian menunjukkan kondisi sekarat, distres, atau gejala nyeri yang berat, maka dilakukan *sacrificed* lebih dini dan dihitung sebagai hewan mati akibat pemberian sediaan uji. Sebaliknya, jika tidak, maka observasi dilanjutkan selama 14 hari. Setiap subjek penelitian yang mati, baik karena efek toksik yang berat maupun sakit dimusnahkan dengan cara penguburan.

Pada hari ke-14, semua subjek penelitian dilakukan *sacrificed*. Pada hari sebelumnya, setiap tikus dipuaskan (tidak makan dan minum) untuk menghindari aspirasi pada saat dibius. Setiap subjek penelitian dibius menggunakan ketamine dengan sebanyak 0,3 ml. Kemudian, hati dan ginjal setiap tikus diambil dengan cara pembedahan. Teknik yang digunakan untuk melakukan *sacrificed* adalah dengan *cervical dislocation*.

Perhitungan *Hepatosomatic Index* dan *Kidney Somatic Index*

Perhitungan *Hepatosomatic Index* dan *Kidney Somatic Index* dilakukan menggunakan rumus¹⁹ :

- a. *Hepatosomatic Index (HIS)*= $\text{fresh weight of liver (g)} \times 100 / \text{fresh body weight (g)}$.
- b. *Kidney-somatic Index (KIS)*= $\text{fresh weight of kidney (g)} \times 100 / \text{fresh body weight (g)}$.

Analisis Statistik

Data kuantitatif pada penelitian ini, yaitu berupa berat hati dan ginjal, serta berat badan dari setiap kelompok uji diolah menggunakan uji normalitas *Shapiro-Wilk*. Jika data berdistribusi normal, maka analisis dilanjutkan menggunakan uji *One Way ANOVA*. Namun jika tidak berdistribusi normal, maka digunakan uji alternatif nonparametrik, uji *Kruskal-Wallis*. Signifikansi statistik diterima jika $p < 0,05$. Selain itu, data kuantitatif juga dinyatakan sebagai $\text{mean} \pm \text{SD}$.

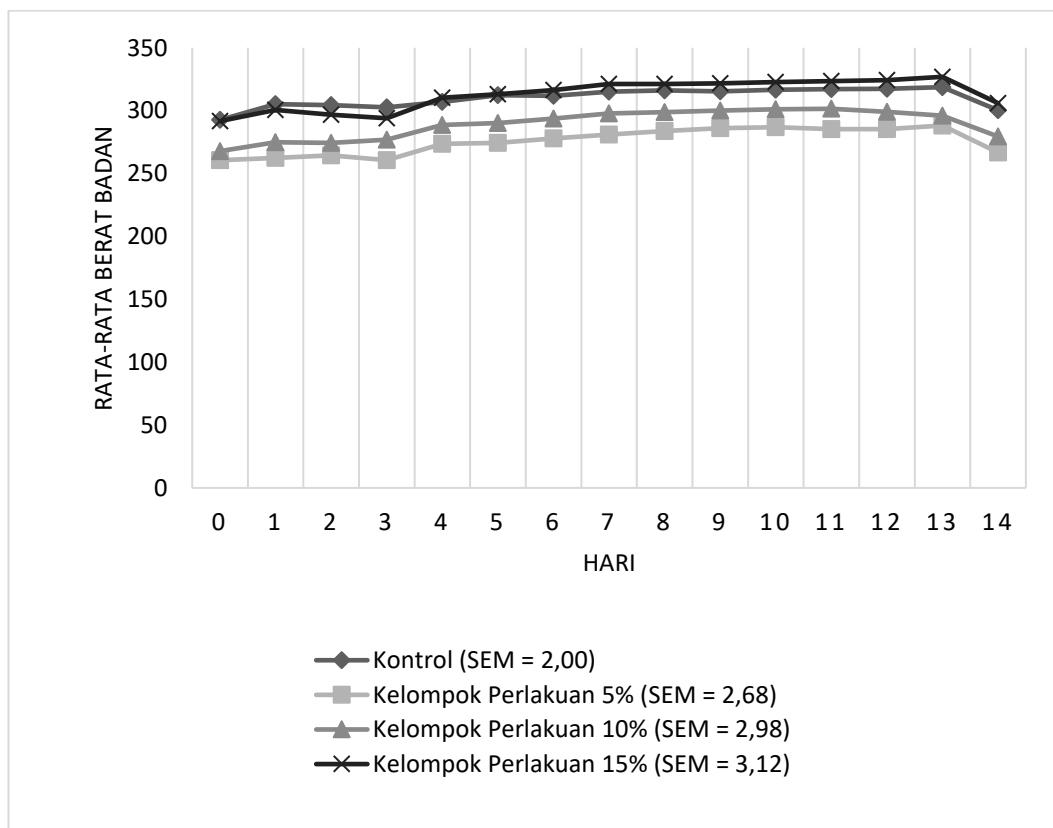
Pengamatan terhadap hewan uji dilakukan setiap hari dan dicatat jika terdapat indikasi toksisitas melalui perubahan perilaku atau tanda fisik yang tidak normal. Pengamatan ini dilakukan mulai dari pemberian dosis pertama sampai hari terakhir penelitian.

Berat badan tikus dari masing-masing kelompok diamati dari sebelum perlakuan sampai 14 hari. Dari grafik, secara rata-rata ditemukan peningkatan berat badan pada tikus, baik pada kelompok kontrol maupun perlakuan, kecuali pada hari ke-14 (Gambar 1).

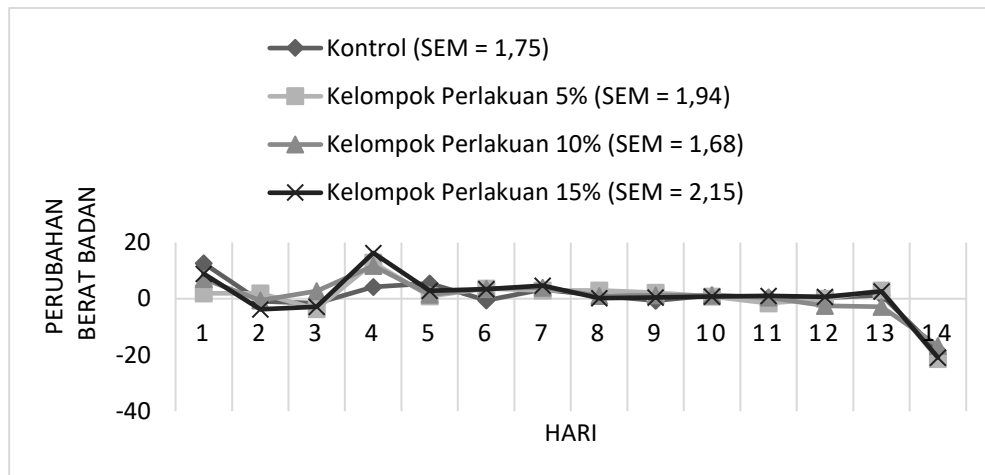
Pada perubahan berat badan tikus, kami mendapatkan perubahan yang bersifat fluktuatif setiap hari pada setiap kelompok. Puncak pertambahan berat badan kelompok perlakuan terjadi pada hari ke-4 setelah pemberian sediaan uji, sedangkan pada kelompok kontrol terjadi pada hari ke-5 (Gambar 2).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil



Gambar 1. Berat Badan Subjek Penelitian Selama 14 Hari



Gambar 2. Perubahan Berat Badan Subjek Penelitian Selama 14 Hari

Uji normalitas dilakukan pada data HIS, KIS, dan perubahan berat badan subjek penelitian. Hasilnya menunjukkan data berdistribusi normal pada HIS ($p > 0,05$) dan tidak berdistribusi normal pada KIS dan perubahan berat badan ($p < 0,05$).

Pada HIS, kami tidak mendapatkan perbedaan yang signifikan antarkelompok ($p = 0,915$). Begitu pula yang kami dapatkan pada KIS ($p = 0,457$). Hasil ini dapat terlihat pada Tabel 1 dan Tabel 2.

Selain itu, kami juga mendapatkan tidak adanya perbedaan signifikan perubahan berat badan subjek penelitian antara kelompok kontrol dan perlakuan ($p = 0,980$). Pada kelompok perlakuan ekstrak MoL 15%, mengalami penambahan berat badan yang paling tinggi secara rata-rata dibandingkan kelompok lainnya (Tabel 3).

Tabel 1. Nilai Hepatosomatic Index

Kelompok n = 12	Mean ± SD	p value
Kontrol	2,87 ± 0,35	0,915
5% MoL	2,93 ± 0,74	
10% MoL	3,10 ± 0,20	
15% MoL	3,03 ± 0,25	

Keterangan: 5%, 10%, dan 15% MoL = Kelompok perlakuan menggunakan 5%, 10%, dan 15% ekstrak daun *Moringa oleifera* Lam. Uji statistik menggunakan *One Way ANOVA*, signifikansi 5%.

Tabel 2. Nilai Kidneysomatic Index

Kelompok n = 12	Mean ± SD	p value
Kontrol	0,90 ± 0,17	0,457
5% MoL	1,20 ± 0,30	
10% MoL	0,90 ± 0,10	
15% MoL	0,97 ± 0,06	

Keterangan: 5%, 10%, dan 15% MoL = Kelompok perlakuan menggunakan 5%, 10%, dan 15% ekstrak daun *Moringa oleifera* Lam. Uji statistik menggunakan *Kruskal-Wallis*, signifikansi 5%.

Tabel 3. Analisis Statistik Perubahan Berat Badan Tikus

Kelompok n = 12	Mean ± SD	p value
Kontrol	0,55 ± 6,56	0,980
5% MoL	0,44 ± 7,27	
10% MoL	0,83 ± 6,29	
15% MoL	1,02 ± 8,04	

Keterangan: 5%, 10%, dan 15% MoL = Kelompok perlakuan menggunakan 5%, 10%, dan 15% ekstrak daun *Moringa oleifera* Lam. Uji statistik menggunakan *Kruskal-Wallis*, signifikansi 5%.

Pembahasan

Pengamatan tanda-tanda klinis dilakukan secara kualitatif dengan melihat adanya perbedaan tingkah laku pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Berdasarkan pengamatan tanda-tanda klinis, kami menemukan bahwa tidak ada perubahan tanda klinis yang signifikan pada semua tikus dari perlakuan yang berbeda. Semua tikus ditemukan hidup dari awal pemberian dosis hingga akhir penelitian.

Hati dan ginjal adalah organ penting dalam proses detoksifikasi. Adanya perubahan ukuran pada kedua organ ini menunjukkan sifat toksik dari suatu zat. Hal ini dapat dilihat pada HIS dan KIS yang diuji secara statistik.¹⁹ Pada penelitian ini tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada HIS ($p=0,915$) dan KIS ($p=0,457$). Hasil ini menunjukkan tidak adanya perubahan ukuran yang mengindikasikan bahwa ekstrak etanol daun *M. oleifera* Lam. bersifat nontoksik.

Lebih lanjut, penelitian kami juga menunjukkan bahwa terdapat peningkatan berat badan pada tikus dari kelompok perlakuan dalam waktu 4 jam, 48 jam, 7 hari, dan 14 hari setelah perlakuan ekstrak MoL. Kami tidak menemukan adanya penurunan berat badan yang signifikan pada subjek penelitian. Penurunan berat badan sering digunakan sebagai indikator pertama dari

efek samping obat.²⁰ Dosis dianggap toksik jika obat menyebabkan penurunan berat badan 10% atau lebih. Kondisi ini dapat dianggap sebagai tanda toksisitas meskipun tidak ada perubahan lain yang terjadi.²¹

Kami menemukan tidak adanya perbedaan yang signifikan pada perubahan berat badan antarkelompok ($p=0,980$). Hal ini juga mengindikasikan bahwa ekstrak etanol daun MoL 5%, 10%, dan 15% menunjukkan efek samping nontoksik. Penelitian lain yang dilakukan oleh Osman, *et al.*²² menunjukkan bahwa LD₅₀ ekstrak etanol daun MoL lebih dari 6616,7 dosis/mg. Selain itu, ekstrak MoL juga tidak berbahaya pada hewan uji. Hasil senada juga didapatkan oleh Awodele, *et al.*²³ Penelitian yang dilakukan oleh Adeyemi, *et al.*²⁴ mendapatkan LD₅₀ ekstrak etanol MoL sebesar 800 mg/kg. Meski pun begitu, di antara semua kelompok uji, kelompok perlakuan ekstrak MoL 15% mengalami pertambahan berat badan paling tinggi. Apakah hal ini terjadi karena kandungan nutrisi yang terdapat di dalam daun *Moringa oleifera* Lam., atau ada alasan lain?

Pada hari ke-14, terjadi penurunan berat badan pada semua tikus. Kemungkinan besar hal ini terjadi akibat puasa yang dilakukan. Puasa ini

dilakukan untuk menghindari aspirasi saat pemberian obat bius pada *sacrificed*.

SIMPULAN

Uji yang dilakukan pada kelompok perlakuan MoL 5%, 10%, dan 15% tidak menunjukkan efek samping.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman yang telah bersedia mendukung kami dalam melaksanakan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Gandji K, Chadare FJ, Idohou R, et al. Status and utilisation of *Moringa oleifera* Lam.: A review. *African Crop Science Journal*. 2018; 26 (1) : 138-42.
- Bhattacharya A, Tiwari P, Sahu PK, et al. A review of the phytochemical and pharmacological characteristics of *Moringa oleifera*. *Journal of Pharmacy BioAllied Sciences*. 2018; 10 (4) : 181-6.
- Heuzé V, Tran G, Hassoun P, et al. *Moringa (Moringa oleifera)*. <https://www.feedipedia.org/node/124> (2019).
- Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia. *Kelor, Tanaman ajaib dengan beragam manfaat*. <http://www.biologi.lipi.go.id/index.php/9-yt-sample-data/category1/1003-kelor-tanaman-ajaib-dengan-beragam-manfaat> (2020).
- Devi TG, Revathi A, Gopinath LR, et al. Qualitative and quantitative analysis of secondary metabolites of *Moringa oleifera* and its anticancer activity. *International Journal of Advances in Interdisciplinary Research*. 2017; 4 (3) : 3-4.
- Berawi KN, Wahyudo R, Pratama AA. Potensi terapi *Moringa oleifera* (kelor) pada penyakit degeneratif. *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung*. 2019; 3 (1) : 211-3.
- Majumdar M. *Side effect of Moringa/drumstick*. <https://www.medindia.net/patients/lifestyleandwellness/side-effects-of-moringa.htm> (2018).
- Healthdirect. *Medicine and side effects*. <https://www.healthdirect.gov.au/medicine-and-side-effects> (2020).
- Rusli. *Bahan ajar farmasi: Farmasi klinik*. Jakarta. 2018.
- NPS Medicine Wise. *Medicine and side effects*. <https://www.nps.org.au/consumers/medicine-and-side-effects#what-does-common-side-effect-mean?> (2021).
- Widyaningsih W. *Waspada efek samping obat*. <https://uad.ac.id/id/waspada-efek-samping-obat/> (2013).
- Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. *Modul farmakovigilans untuk tenaga profesional kesehatan: Proyek "ensuring drug and food safety"*. Jakarta. 2020.
- Campbell R. Drug toxicity. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Development*. 2020; S2 : 8.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. *Pedoman uji toksisitas praklinik secara in vivo*. Jakarta. 2020.
- Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). *Test no. 425: acute oral toxicity: up-and-down procedure*. <https://www.oecd.org/env/test-no-425-acute-oral-toxicity-up-and-down-procedure-9789264071049-en.htm> (2022).
- Oyagbemi AA, Omobowale TO, Azeez IO, et al. Toxicological evaluations of methanolic extract of *Moringa oleifera* leaves in liver and kidney of male wistar rats. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 2013; 24 (4) : 309-10.
- Witharana EWRA, Wijetunga WMGASTB, Wijesinghe SKJ. Stevens-johnson syndrome

- (SJS) following murunga leaf (*Moringa oleifera*) consumption. *Ceylon Medical Journal*. 2018; 63 (4) : 188-9.
18. Ebhohon E, Miller D. *Moringa oleifera* leaf extract induced pulmonary embolism-a case report. *International Journal of Emergency Medicine*. 2022; 15 (16) : 1-3.
 19. Muda I, Atik N. Organosomatic indices of acute oral toxicity study-up and down procedure on extract *Psidium guajava* Linn. fruit in mice. *Research Journal of Chemistry and Environment*. 2020; 24 (3) : 20-2.
 20. Atik N, Muda I, Rahmadi AR, Achadiyani, Djunaedy DD. Phytochemical screening and histology appearance of acute oral toxicity study on ethanol extract of *Psidium guajava* Linn. fruit in mice. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2019; 12 (1) : 352.
 21. Lobo VC, Phatak A, Chandra N. Acute toxicity studies of some Indian medicinal plants. *Pharmacognosy Journal*. 2010; 2 (8) : 207-10.
 22. Osman HM, Shayoub M, Babiker EM, et al. Assessment of acute toxicity and LD₅₀ of *Moringa oleifera* ethanolic leave extract in albino rats and rabbits. *Journal of Medical and Biological Science Research*. 2015; 1 (4) : 40-3.
 23. Awodele O, Oreagba IA, Odoma S, et al. Toxicological evaluation of the aqueous leaf extract of *Moringa oleifera* Lam. (*Moringaceae*). *Journal of Ethnopharmacology*. 2012; 139 (2) : 330-6.
 24. Adeyemi S, Larayetan R, Onoja AD, et al. Anti-hemorrhagic activity of ethanol extract of *Moringa oleifera* leaf on envenomed albino rats. *Scientific African*. 2021; 12 : 5-9.