

Systematic Review : Toxicity *Allium cepa* L. as an antioxidant by in vivo administration

M. Alif Fajri¹, Melia Eka Rosita²

¹Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Akbidyo Yogyakarta

²Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Akbidyo Yogyakarta

E-mail: m.aliffajri@akbidyo.ac.id

Abstract

Background: *Allium cepa* L. has the potential to be developed into a traditional medicine in treating or preventing chronic diseases to cancer. To ensure the safety of the use of *Allium cepa* L. as a traditional medicine, a toxicity test is required. Based on this, it is necessary to carry out a systematic review of the toxicity test of *Allium cepa* **Objective:** determine the therapeutic index and category of potential toxicity of *Allium cepa* L based on the LD₅₀ value.

Method: This systematic review is carried out using research methods that summarize the results of primary research to present more comprehensive facts and report research results from several research journals. This review was made by tracing Problem, intervention, comparison and outcome. This search uses an electronic search by referring to various sources. The journal used is a full text journal, in the form of an abstract accompanied by the value of LD₅₀ toxicity.

Result: The LD₅₀ value of the ethanol extract was 3000 mg/kg, ethanol extract (80%) was 400 mg/kg, and ethanol extract (95%) was 39715 mg/kg. the average LD₅₀ value of *Allium cepa* L 14371 mg/kgBW is included in the practically non-toxic category and has a broad therapeutic index

Conclusion: The use of *Allium cepa* L. as a herbal medicine does not have the potential for toxicity, so it is safe to use in the long term

Keywords: Antioxidant, lethal dose, *Allium cepa*, safety

Abstrak

Latar belakang: Bawang merah (*Allium cepa* L.) mempunyai potensi untuk dikembangkan menjadi suatu obat tradisional dalam mengobati atau mencegah penyakit kronis hingga kanker. Untuk menjamin keamanan penggunaan bawang merah sebagai obat tradisional diperlukan suatu uji toksisitas. Berdasarkan hal tersebut, perlu dilakukan suatu kajian sistematik review terhadap uji toksisitas *Allium cepa*

Tujuan: mengetahui indeks terapi dan kategori potensi ketoksikan dari bawang merah berdasarkan nilai LD₅₀.

Metode: *Systematic review* ini dilakukan dengan metode penelitian yang merangkum hasil-hasil penelitian primer untuk menyajikan fakta yang lebih komprehensif dan melaporkan hasil research dari beberapa jurnal penelitian. Review ini dibuat dengan penelusuran *Problem, intervention, comparison* dan *outcome*. Pada penelusuran ini menggunakan pencarian elektronik dengan mengacu dari berbagai sumber. Jurnal yang digunakan yaitu jurnal teks lengkap, berupa abstrak yang disertai dengan nilai toksisitas LD₅₀.

Hasil: Nilai LD₅₀ pada ekstrak etanol sebesar 3000mg/kgBB, ekstrak etanol 80% sebesar 400 mg/kgBB, dan ekstrak etanol 95% sebesar 39715 mg/kgBB. rata-rata nilai LD₅₀ *Allium cepa* L 14371 mg/kgBB termasuk dalam kategori praktis tidak toksik dan mempunyai indeks terapi yang luas

Kesimpulan: Penggunaan *Allium cepa* L. sebagai obat herbal tidak mempunyai potensi ketoksikan, sehingga aman digunakan dalam waktu jangka panjang.

Kata kunci: Antioksidan, LD₅₀, *Allium cepa*, keamanan

PENDAHULUAN

Antioksidan merupakan senyawa yang dapat menghambat reaksi oksidasi, dengan cara mengikat radikal bebas dari berbagai faktor eksternal seperti asap rokok, hasil penyinaran ultra violet, zat kimiawi dalam makanan dan polutan lain (Prakash *et al*, 2009). Antioksidan dapat dihasilkan secara alami oleh tubuh manusia, namun sering kali jumlahnya tidak cukup untuk menetralkan radikal bebas yang masuk ke dalam tubuh (Putro, 2013). Ketidakmampuan tubuh dalam mengikat radikal bebas yang masuk dapat menimbulkan berbagai penyakit kronis hingga kanker (Jeong *et al*, 2009). Oleh karena itu diperlukan suatu penambahan antioksidan dari luar tubuh. Penambahan antioksidan dari luar tubuh dapat berasal dari tanaman. Tanaman yang bermanfaat sebagai antioksidan diantaranya rosella, manggis, bawang merah, kunyit dan sebagainya.

Allium cepa L. terbukti memiliki kemampuan antioksidan (Gutierrez *et al*, 2014). Hasil penelitian Mudathir & Maduagwu (2014), menunjukkan kandungan flavonoid dari ekstrak metanol bawang merah mampu mengurangi peroksidasi lipid di ginjal dan meningkatkan status antioksidan hewan yang terkena paparan sianida. Jenis flavonoid yang terdapat dalam bawang merah adalah quersetin. Menurut Wiczowski *et al* (2008), kandungan quersetin di dalam bawang merah cukup kuat. Kuersetin memiliki aktivitas antioksidan yang kuat karena memiliki tiga ciri pada strukturnya, yaitu 3',4'-dihidroksi pada cincin B; 2,3-ikatan rangkap pada cincin C dan sebuah gugus 3-hidroksil pada cincin C dan sebuah gugus 5-hidroksil pada cincin A (Machavarapu *et al*, 2013). Berdasarkan penelitian tersebut bawang merah mempunyai potensi untuk dikembangkan menjadi suatu obat tradisional dalam mengobati atau mencegah penyakit kronis hingga kanker. Obat tradisional yang dikonsumsi harus dijamin aman dan tidak menimbulkan ketoksikan (Anonim, 2007).

Ketoksikan suatu obat tradisional dapat diketahui berdasarkan uji toksisitas. Uji toksisitas akut merupakan prasyarat formal keamanan obat herbal untuk pemakaian pada manusia. Secara ideal uji toksisitas akut dilakukan pada beberapa jenis hewan, sekurang-kurangnya jenis hewan pengerat (Herrero *et al*, 2012). Obat herbal yang diuji toksisitas akut perlu diupayakan kesetaraan pemberiannya pada manusia. Spektrum efek toksik yang perlu mendapat perhatian khusus adalah kemungkinan adanya efek toksik pada sistem organ vital seperti kardiovaskuler, susunan saraf, gastrointestinal, pernafasan, dan lain-lain (Lee & Kacew, 2012). Hasil dari uji toksisitas akut berupa nilai LD₅₀ (Lee & Kacew, 2012). Laporan hasil penelitian sebelumnya menggunakan nilai LD₅₀ yang menjadi dasar dari penetapan dosis pemberian sediaan uji yang tidak menimbulkan ketoksikan akut pada manusia. Review artikel ini dilakukan untuk mengetahui indeks terapi dan kategori potensi ketoksikan dari bawang merah berdasarkan nilai LD₅₀.

METODE

a. Pencarian Literatur

Penelusuran sumber informasi review artikel tentang toksisitas bawang merah (*Allium cepa* L.) menggunakan metode pencarian artikel secara online berdasarkan EBHC (*Evidence Based*

Health Care). Penelusuran dilakukan melalui situs online Google Scholar dengan menggunakan metode PICO. Kata kunci pencarian yaitu *Antioxidant, lethal dose, Allium cepa, safety*. Artikel yang ditemukan kemudian diperiksa dan dipilih yang relevan dalam rentang tahun 2009-2021.

b. Kriteria Inklusi dan Pemilihan Literatur

Kriteria inklusi didasarkan pada uji toksisitas dengan parameter LD₅₀ terhadap ekstrak *Allium cepa* L. Adapun artikel yang diinklusi untuk digunakan dalam pembuatan review artikel ini harus memenuhi syarat sebagai berikut :

1. Digunakan berbagai pelarut untuk ekstrak *Allium cepa* L.
2. Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian praklinik dengan hewan uji mencit galur Balb/c atau galur swiss
3. Aktivitas toksisitas diukur dengan parameter LD₅₀
4. Sumber data primer dengan teks lengkap
5. artikel berbahasa Indonesia atau Inggris
6. Tahun terbit jurnal antara 2009-2021

Sedangkan kriteria eksklusi dari review artikel adalah artikel yang berbayar dan sumber data primer hanya berupa abstrak.

C. Ekstraksi Data dan Analisis

Setelah dilakukan pencarian artikel yang relevan, dilakukan pemeriksaan artikel dan analisis data yang tersedia. Data yang diambil adalah nilai LD₅₀ dan jumlah kematian hewan uji di tiap kelompok perlakuan. Dari 8 artikel yang dikumpulkan, diperoleh 3 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan 5 artikel yang lain dieksklusi.

HASIL

a. Sejarah Pencarian

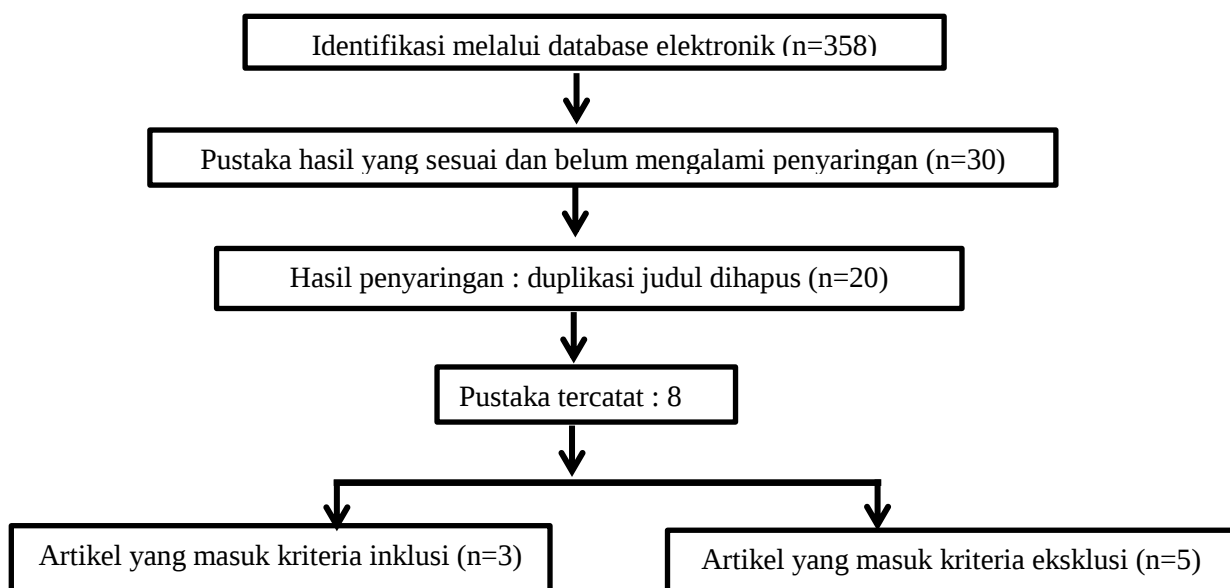
Pencarian artikel dilakukan melalui *Google Scholar, Pubmed, NJEM, Sience Direct*, dan Yahoo dengan menggunakan beberapa kombinasi kata kunci. Penelusuran pustaka dilakukan dengan menggunakan prinsip EBHC (*Evidence Based Health Care*) dengan menggunakan kata kunci berdasarkan PICO yaitu P (*Problem*): Uji toksisitas, *toxicity* ; I (*Intervention*): *Allium cepa* ; C (*Comparison*): placebo ; dan O (*Outcome*): *safety*. Diperoleh hasil sebagai berikut

Tabel I. Hasil pencarian artikel

Kata Kunci	Database	Hasil	Kesesuaian
<i>Toxicity, Allium cepa, oxidant</i>	Google Scholar	80	3
	Pubmed	0	
	NJEM	10	

	Science Direct	15	
	Yahoo	50	
<i>Lethal dose, Allium cepa, antioxidant</i>	Google Scholar	87	3
	Pubmed	0	
	NJEM	0	
	Science Direct	5	
	Yahoo	5	
<i>Bulb Allium cepa, LD₅₀, safety</i>	Google Scholar	5	3
	Pubmed	0	
	NJEM	8	
	Science Direct	4	
	Yahoo	0	
<i>Antioxidant, lethal dose, Allium cepa, safety</i>	Google Scholar	78	3
	Pubmed	0	
	NJEM	2	
	Science Direct	4	
	Yahoo	5	
Total kesesuaian dengan tujuan, namun dengan artikel yang berbeda		358	3

Dari 358 artikel yang muncul di database pencarian online, dilakukan penyaringan kembali untuk menentukan artikel yang masuk ke dalam kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Seleksi pustaka tersebut dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Seleksi Pustaka

b. Artikel yang Diinklusi

Setelah diperoleh artikel yang memenuhi kriteria inklusi, kemudian artikel yang masuk dalam kriteria eksklusi dikeluarkan, dan diperoleh tiga artikel.

Tabel II. Hasil artikel yang di inklusi dengan parameter nilai LD₅₀

Judul (Penulis, tahun terbit)	Sumber	Pelarut yang digunkaan
<i>Preeliminary phytochemical investigation and wound healing activity of Allium cepa L.</i>	<i>International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Vol 2, Issue 2, July-Sep 2009</i>	etanol
<i>Effect of philippine red Allium cepa Lin. (Sibuyas na Pula) on serum LDL-cholesterol level</i>	<i>International Journal of Medical and Biomedical Sciences, Vol 1 (3), pp, 014-020 October, 2013</i>	Etanol 80%
<i>Cytological and toxicological properties of a decoction used for managing tumors in Southwestern Nigeria</i>	<i>Pakistan Journal of Biological Sciences 12 (4): 383-387, 2009</i>	Etanol 95%

c. Hasil yang diekstraksi

Penentuan nilai LD₅₀ didapat berdasarkan pengamatan hewan uji yang sebelumnya telah diaklimatisasi selama 24 jam dan dilanjutkan selama 7-14 hari (Radji, 2004).

Tabel III. Data nilai LD₅₀ terhadap ekstrak etanol pada hewan uji mencit

Jenis Ekstrak	Nilai LD ₅₀
Etanol	3000mg/kgBB
Etanol 80%	400 mg/kgBB
Eetanol 95%	39715 mg/kgBB
Rata-rata Nilai LD₅₀	14371 mg/kgBB

PEMBAHASAN

Pengembangan obat tradisional bertujuan agar dapat dimanfaatkan sebagai obat yang aman untuk manusia. Oleh karena itu perlu dilakukan suatu uji toksisitas untuk menilai keamanan yang akan diuji. Uji toksisitas ada dua, yaitu uji toksisitas umum (akut, sub akut/sub kronis, kronis) dan uji toksisitas khusus (teratogenik, mutagenik, dan karsinogenik) (Depkes RI, 2012). Laporan hasil penelitian dari

penelitian sebelumnya menggunakan parameter nilai LD₅₀ sebagai parameter toksisitasnya. Nilai LD₅₀ merupakan dosis yang dapat menimbulkan kematian terhadap 50% hewan uji (Lee & Kacew, 2012).

Berdasarkan hasil laporan penelitian diatas, rata-rata nilai LD₅₀ *Allium cepa* L sebesar 14371 mg/kgBB. Secara umum, semakin kecil nilai LD₅₀ maka semakin toksik senyawa tersebut. Begitu pula sebaliknya, semakin besar nilai LD₅₀ maka semakin rendah toksisitasnya (Lee & Kacew, 2012). Hasil yang diperoleh dapat digolongkan menurut potensi ketoksikan akut senyawa tersebut. Nilai rata-rata LD₅₀ dari laporan penelitian sebelumnya sebesar 14371 mg/kgBB. Artinya termasuk dalam kategori praktis tidak toksik dan mempunyai indeks terapi yang luas (Lee & Kacew, 2012), sehingga penggunaan *Allium cepa* L. jangka panjang sebagai obat herbal sangat aman.

KESIMPULAN

Penggunaan *Allium cepa* L. sebagai obat herbal tidak mempunyai potensi ketoksikan, sehingga aman digunakan dalam waktu jangka panjang.

SARAN

1. Perlu dilakukan *systematic review* kembali untuk penelitian ditahun mendatang
2. Memperbanyak literatur jurnal untuk membandingkan nilai toksisitas LD₅₀ pada berbagai tingkat konsentrasi ekstrak etanol *Allium cepa*
3. Menambah parameter pelarut ekstrak bawang merah selain berbagai tingkat konsentrasi etanol sebagai nilai toksisitas LD₅₀

Ucapan Terima Kasih

1. Ucapan terima kasih kepada Dr. dr. Akrom, M.Kes selaku pembimbing *systematic review*
2. ucapan terima kasih kepada Prodi Studi Profesi Apoteker Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta

DAFTAR PUSTAKA

1. Anonim. *Kebijakan Obat Tradisional Nasional*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2007.
2. Gutierrez, M. Del C., Rocca, P. D., Seta, E. De., & Reing, F. Evaluation of The Antioxidant Activity of Ethanolic Extracts of Some Varieties of Onions. *Journal of Agricultural Chemistry & Environment*. **3**. 26-43; 2014

3. Herrero, J. M., Martin, P., Freire, P. F., Lopez, L.C., Peropadre, A., Hazen, M. J. Toxicological Evaluation of Three Contaminants of Emerging Concern by Use of The *Allium cepa* test. *Mutation Research / Genetic Toxicology & Environmental Mutagenesis*. **Vol 743**. Issues 1-2. 20-24; 2012
4. Jeong, Chang Ho., Heo, Ho Jin., Choi, Sunggil., & Shim, Ki Hwan. Antioxidant & Anticancer Properties of Methanolic Extract from Different Parts of White, Yellow & Red Onion. *Food Sci, Biotechnol*. **Vol 18**. No 1. PP. 108-112; 2009
5. Lee, B. M. & Kacew, S. *Lu's Basic Toxicology: Fundamentals, Target Organs, Risk Assesment*, Sixth Edition. CRC Press. London, New York. 256-260; 2012
6. Machavarapu, M., Sindiri, M. K., Vangalapati, M. Optimization of Physico-Chemical Parameters for The Extraction of Flavanoids & Phenolic Components From The Skin of *Allium cepa*. *International Journal of Innovative Research in Science, Engineering & Technology*. **Vol 2**. Issue 7; 2013
7. Mudathir, Ola. K. F. & Maduagwu, E. N. Antioxidant Effect of Methanol Extract of *Allium cepa* L On Cyanide-Induced Renal Toxicity in Male Wistar Rats. *Niger J. Physiol Sci*. **29**. 147-151; 2014
8. Oloyede, A., Okpuzor, J., and Omidiji, O. Cytological and toxicological properties of a decoction used for managing tumors in Southwestern Nigeria. *Pakistan Journal of Biological Sciences* **12 (4)**: 383-387; 2009
9. Pineda, Maria Ruth B. and Calzada, Grace de la. Effect of philippine red *Allium cepa* Lin. (Sibuyas na Pula) on serum LDL-cholesterol level. *International Journal of Medical and Biomedical Sciences*, **Vol 1 (3)**, pp, 014-020; 2013
10. Prakash, D., Singh, B. N., Upadhyay, G., 2007. Antioxidant & Free Radical Scavenging Activities of Phenols from Onion (*Allium cepa* L.). *Food Chemistry*. **Vol 102**. Issues 4. 1389-1393; 2007
11. Putro, W. Daya Peredam Radikal Bebas Ekstrak Etanol Buah Pepino Putih & Ungu (*Solanum muricatum* aiton var putih & ungu) terhadap DPPH (1,1- Diphenyl-2-picryl hydrazyl). *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya*. **Volume 2** no 2; 2013
12. Shenoy, C., Patil, M.B., Kumar, R. and Patil, S. Preeliminary phytochemical investigation and wound healing activity of *Allium cepa* L. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **Vol 2**, Issue 2; 2009

13. Wiczowski, W., Romaszko, J., Bucinski, A., Nowak, O. S., Honke, J., Zielinski, H., & Piskula, M. K. Quercetin from Shallot (*Allium cepa* L. Var. aggregatum) is More Bioavailable Than its Glucosida. *The Journal of Nutrition*. **0022**-316; 2008