

**EVALUASI TOKSISITAS SENYAWA FITOKIMIA TANAMAN:  
ANALISIS LITERATUR TERHADAP DAMPAK DOSIS DAN ORGAN  
PADA HEWAN UJI**

***EVALUATION OF THE TOXICITY OF PHYTOCHEMICAL  
COMPOUNDS IN PLANTS: LITERATURE ANALYSIS OF THE  
IMPACT OF DOSAGE AND ORGANS ON TEST ANIMALS***

**Apriliany Asriany Putri, Juwita Ramadhani\*, Aris Fadillah**

Program Studi S1 Farmasi, Universitas Islam Kalimantan Muhammad Arshad Al  
Banjari

\*Email Korespondensi: [juwita.ramadhani@uniska-bjm.ac.id](mailto:juwita.ramadhani@uniska-bjm.ac.id)

**ABSTRACT**

*Medicinal plants contain a variety of phytochemical compounds such as flavonoids, alkaloids, saponins, tannins, and terpenoids that are known to have biological activities such as antioxidants, anti-inflammatory, antidiabetic, and anticancer. However, the use of these compounds in high or long-term doses can have toxic effects on vital organs such as the liver, kidneys, heart, and blood system. This article aims to review a number of recent scientific studies (2020–2025) that evaluated acute and subchronic toxicity of plant phytochemical compounds using a variety of test media, including Wistar mice, Sprague-Dawley mice, and Artemia salina. Based on the results of a review of ten articles, it was found that some plants such as Camelina sativa, Ridolfia segetum, and Arbutus unedo showed low toxicity and were safe at certain doses. In contrast, plant extracts such as Persea americana, Ziziphus spina-christi, and Rhubarb show significant toxic effects on vital organs, especially at high doses. These findings confirm the importance of a thorough toxicological evaluation to ensure the safety of the use of phytochemicals before they are widely applied in pharmaceuticals and traditional medicine.*

Keywords: *Phytochemical Toxicity, NOAEL, Extract, Histopathology*

**ABSTRAK**

Tanaman obat mengandung berbagai senyawa fitokimia seperti flavonoid, alkaloid, saponin, tanin, dan terpenoid yang dikenal memiliki aktivitas biologis seperti antioksidan, antiinflamasi, antidiabetes, dan antikanker. Namun, penggunaan senyawa-senyawa ini dalam dosis tinggi atau jangka panjang dapat menimbulkan efek toksik terhadap organ vital seperti hati, ginjal, jantung, dan sistem darah. Artikel ini bertujuan untuk meninjau sejumlah studi ilmiah terkini (2020–2025) yang mengevaluasi toksisitas akut dan subkronis dari senyawa fitokimia tanaman menggunakan berbagai media uji, termasuk tikus Wistar, tikus Sprague-Dawley, dan *Artemia salina*. Berdasarkan hasil review terhadap sepuluh artikel, ditemukan bahwa beberapa tanaman seperti *Camelina sativa*, *Ridolfia segetum*, dan *Arbutus unedo* menunjukkan toksisitas rendah dan aman pada dosis tertentu. Sebaliknya, ekstrak tanaman seperti *Persea americana*, *Ziziphus spina-christi*, dan *Rhubarb* menunjukkan efek toksik yang signifikan terhadap organ-organ penting, terutama pada dosis tinggi. Temuan ini menegaskan pentingnya evaluasi toksikologi yang menyeluruh untuk memastikan keamanan penggunaan senyawa fitokimia

sebelum diaplikasikan secara luas dalam bidang farmasi maupun pengobatan tradisional.

Kata Kunci: Toksisitas Fitokimia, NOAEL, Ekstrak, Histopatologi.

## **PENDAHULUAN**

Penggunaan tanaman obat sebagai alternatif pengobatan telah meningkat seiring meningkatnya kesadaran masyarakat terhadap bahan alami. Tanaman obat diketahui mengandung sejumlah fitokimia, seperti flavonoid, alkaloid, saponin, tanin, dan terpenoid. Senyawa-senyawa ini telah terbukti memiliki berbagai aktivitas farmakologis, termasuk antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, antidiabetes, hingga antikanker (Hidayah *et al.*, 2023).

Potensi terapeutik yang menjanjikan tanaman obat, penting untuk memahami bahwa tidak semua senyawa fitokimia aman untuk dikonsumsi dalam jangka panjang atau dalam dosis besar. Senyawa fitokimia, sebagaimana zat kimia lainnya, dapat bersifat toksik dan menyebabkan kerusakan pada berbagai organ vital tubuh seperti hati, ginjal, pankreas, dan sistem hematologi (Handayani, 2021), terutama apabila digunakan tanpa pengawasan atau melebihi ambang batas yang dianjurkan. Efek toksik ini dapat bersifat akut, subakut, atau bahkan kronis, tergantung pada lama

paparan dan dosis yang digunakan (Dewi & Ma'ruf, 2023).

Penilaian toksisitas senyawa fitokimia dari tanaman sangat penting dilakukan melalui studi praklinis, salah satunya menggunakan hewan uji seperti tikus albino Wistar atau Sprague-Dawley. Penelitian-penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi parameter toksikologis seperti LD<sub>50</sub> (*lethal dose*), NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*), serta efek terhadap histopatologi organ, hematologi, dan parameter biokimia. Informasi ini sangat krusial sebagai dasar untuk menentukan keamanan senyawa sebelum digunakan lebih lanjut dalam uji klinis pada manusia (BPOM, 2022).

Artikel ini bertujuan untuk meninjau hasil-hasil studi terbaru (tahun 2020–2025) yang mengevaluasi toksisitas senyawa fitokimia dari berbagai tanaman obat. Fokus utama review ini adalah mengidentifikasi potensi toksik dari ekstrak tanaman, menentukan dosis toksik dan aman, serta menganalisis organ-organ target yang terpengaruh dalam studi toksisitas akut maupun subkronis. Dengan demikian,

---

**Faizatul Fitria Sofa\***, Wahyu Purwanjani, Estuningtyas Ayu Hapsari

Program Studi Farmasi Universitas An Nuur

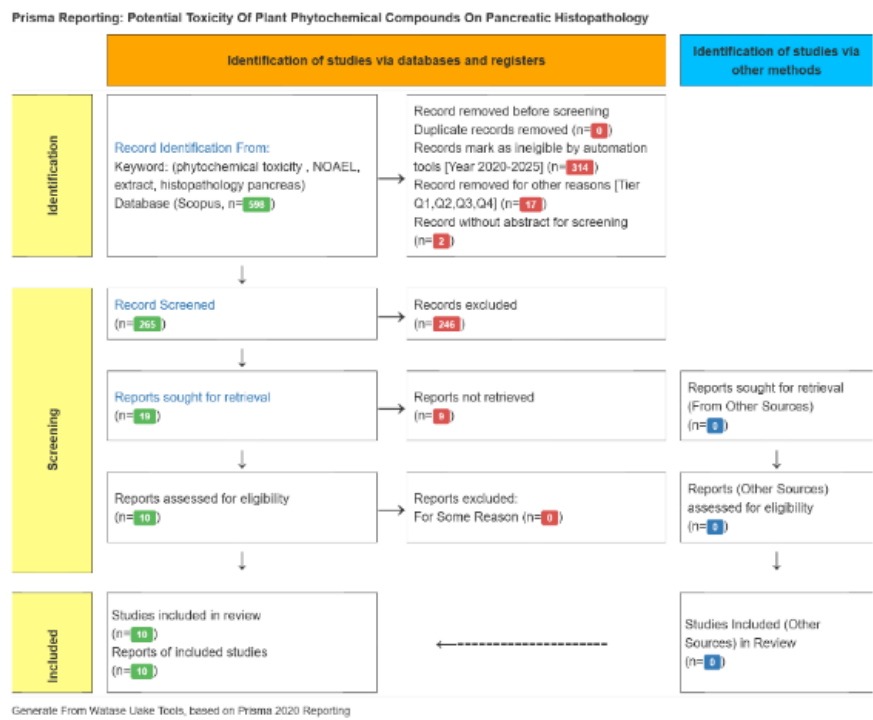
\*Email Korespondensi: [faizatulfitriasofa@gmail.com](mailto:faizatulfitriasofa@gmail.com)

diharapkan artikel ini dapat menjadi landasan ilmiah dalam mengedukasi masyarakat dan praktisi kesehatan terkait pentingnya penggunaan tanaman obat secara rasional dan berdasarkan bukti ilmiah.

**METODE PENELITIAN**

Metode yang digunakan untuk menyusun artikel review ini dalam bentuk artikel atau jurnal internasional secara online melalui database Watase UAKE, menggunakan kata kunci

*phytochemical toxicity, NOAEL, extract, histopathology.* Artikel harus diterbitkan dalam lima tahun terakhir (2020–2025), Kriteria inklusi artikel yang digunakan harus berasal dari sumber terindeks, memuat studi intervensi mengenai pengaruh senyawa fitokimia tanaman terhadap histopatologi pankreas, serta diterbitkan dalam lima tahun terakhir (2020–2025). Kriteria eksklusi artikel yang tidak relevan, tidak lengkap, duplikat, tidak sesuai indeks.



Gambar 1. SLR dengan Metode Prisma

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

Senyawa fitokimia yang terkandung dalam tanaman obat memiliki potensi besar dalam bidang farmasi dan pengobatan tradisional,

karena berbagai aktivitas biologisnya yang terbukti secara ilmiah. Namun, dalam proses pengembangannya sebagai agen terapi, aspek keamanan senyawa-senyawa ini

harus mendapat perhatian yang sama pentingnya dengan efektivitasnya. Banyak studi menunjukkan bahwa senyawa fitokimia, meskipun berasal dari sumber alami, tidak sepenuhnya bebas risiko. Potensi toksisitas dapat muncul, terutama bila digunakan dalam dosis tinggi, dalam jangka waktu lama, atau pada individu dengan kondisi fisiologis tertentu (BPOM, 2022).

Evaluasi toksisitas merupakan langkah penting dalam memastikan keamanan suatu senyawa sebelum diterapkan sebagai pengobatan. Uji toksisitas dilakukan untuk menentukan ambang batas dosis aman (NOAEL), dosis mematikan

(LD<sub>50</sub>), serta mengetahui organ target yang terpengaruh. Organ-organ yang paling sering menjadi sasaran efek toksik meliputi hati, ginjal, jantung, dan sistem darah. Dalam penelitian toksikologi praklinis, hewan coba seperti tikus Wistar, tikus Sprague-Dawley, dan *Artemia salina* sering digunakan sebagai model biologis karena kemiripannya dalam respons fisiologis terhadap zat asing (Wati *et al.*, 2024).

Untuk mempermudah pemahaman, hasil temuan dari masing-masing artikel dirangkum dalam Tabel 1 berikut, yang memuat judul penelitian, media uji, variasi dosis, serta ringkasan efek toksisitas yang diamati.

Tabel 1. Hasil Pencarian Literatur

No	Judul Penelitian	Hasil	Literatur
1.	<i>Phytochemical screening and toxicity study of aqueous-methanol extract of Ziziphus spina-christi seeds in Wistar albino rats</i>	Ekstrak biji <i>Ziziphus spina-christi</i> menunjukkan efek toksik yang signifikan pada jantung dan ginjal, terutama pada dosis yang lebih tinggi, meskipun tidak ada kerusakan struktural yang terlihat pada ginjal.	(Owolarafe <i>et al.</i> , 2020)
2.	<i>Acute and subchronic oral toxicity study of Camelina sativa oil in Wistar rats</i>	<i>Camelina sativa</i> menunjukkan toksisitas yang sangat rendah, dengan LD50 lebih dari 27,6 g/kg bb dan NOAEL lebih dari 3,68 g/kg bb, menjadikannya aman untuk konsumsi pada dosis yang diuji. Tidak ada efek toksik yang signifikan atau terkait dosis yang terjadi pada parameter klinis, hematologi, biokimia, atau patologi.	(Xia <i>et al.</i> , 2024)
3.	<i>Antibacterial and toxicity studies of phytochemicals from Piper betle leaf extract</i>	Ekstrak <i>Piper betle</i> L. menunjukkan efek toksisitas sedang, baik pada sel darah merah manusia maupun larva <i>Artemia salina</i> , dengan nilai hemolisis IC50 0,24-0,44 mg/mL dan LC50 <i>A. salina</i> 0,58-0,61 mg/mL.	(Sonphakdi <i>et al.</i> , 2024)

**Faizatul Fitria Sofa\*, Wahyu Purwanjani, Estuningtyas Ayu Hapsari**

Program Studi Farmasi Universitas An Nuur

\*Email Korespondensi: [faizatulfitriasofa@gmail.com](mailto:faizatulfitriasofa@gmail.com)

		Toksisitas ini bersifat <i>tergantung dosis</i> dan perlu dipertimbangkan dalam aplikasi, terutama untuk penggunaan internal	
4.	<i>Phytochemical composition, acute and subacute toxicity profile of Persea americana seed oil in albino Wistar rats</i>	Ekstrak <i>Persea americana</i> (PASO) bersifat toksik ringan hingga sedang. Dosis tinggi (1000–3000 mg/kg) dapat menyebabkan kematian akut, sementara dosis 200–400 mg/kg secara subakut dapat mengganggu fungsi hati, ginjal, hematologi, serta meningkatkan inflamasi dan stres oksidatif, meski bersifat reversibel.	(Iweala et al., 2025)
5.	<i>Subchronic oral toxicity study of rhubarb extract in Sprague-Dawley rats</i>	Ekstrak <i>rhubarb</i> pada dosis 1,62 g/kg BW/hari dan di dalamnya memiliki efek toksik yang jelas pada tikus <i>Sprague-Dawley</i> , dengan ginjal sebagai organ target utama dan sel epitel tubulus sebagai lokasi aksi toksik utama	(Liu et al., 2021)
6.	<i>Phytochemical Profiling and Toxicity Assessment of Aqueous Extract From Bitter Apricot Kernels Cultivated in Morocco</i>	Ekstrak <i>Bitter Apricot Kernel</i> tidak menunjukkan toksisitas akut hingga dosis 6000 mg/kg BB. Dalam paparan subakut, dosis hingga 500 mg/kg BB relatif aman, sementara dosis 1000 mg/kg BB mulai menunjukkan tanda toksisitas ringan, khususnya terhadap hematologi dan fungsi ginjal.	(El-Hajjaji et al., 2025)
7.	<i>Acute and subchronic oral toxicity study of gardenia yellow E500 in Sprague-Dawley rats</i>	<i>Gardenia yellow</i> E500 menunjukkan toksisitas rendah pada dosis akut. Namun, pada studi subkronis, dosis 1,50 g/kg.bw/hari atau lebih tinggi menyebabkan efek toksik seperti pigmentasi organ, gangguan hematologi dan biokimia, serta kerusakan hati dan ginjal, terutama pada dosis tinggi. NOAEL ditetapkan pada 0,50 g/kg.bw/hari, menunjukkan bahwa di bawah dosis ini, tidak ada efek samping yang terdeteksi.	(Tang et al., 2020)
8.	<i>Phytochemical Profile, Antioxidant Activity, Anti-Hyperglycemic Effect and Toxicity Assessment of Ridolfia segetum (L.) Moris Extract</i>	<i>Ridolfia segetum</i> (L.), tidak menunjukkan efek toksik pada dosis 2 g/kg pada tikus Wistar	(El Karkouri et al., 2022)
9.	<i>Phytochemical, Antidiabetic, Antioxidant, Antibacterial, Acute and Sub-Chronic Toxicity of Moroccan Arbutus unedo Leaves</i>	Ekstrak air <i>Arbutus unedo</i> aman secara oral dengan LD <sub>50</sub> >5.000 mg/kg dan dikategorikan non-toksik menurut GHS. Pada pemberian subkronis (250–500 mg/kg selama 90 hari), tidak ditemukan perubahan signifikan pada perilaku, berat badan, hematologi, biokimia, atau fungsi hati, serta menunjukkan efek hipoglikemik tanpa gejala toksik.	(Doudach et al., 2023)
10.	<i>Phytochemical Screening, Toxicity Activity and</i>	Ekstrak rimpang <i>Etingera alba</i> menunjukkan toksisitas sedang dengan nilai LC <sub>50</sub> sebesar 608,42 mg/L,	(Diantini et al., 2021)

Faizatul Fitria Sofa\*, Wahyu Purwanjani, Estuningtyas Ayu Hapsari

Program Studi Farmasi Universitas An Nuur

\*Email Korespondensi: [faizatulfitriasofa@gmail.com](mailto:faizatulfitriasofa@gmail.com)

---

<i>Antioxidant Capacity of Ethanollic Extract of Etlingera alba Rhizome</i>	menandakan bahwa ekstrak ini mulai bersifat toksik pada konsentrasi mendekati 600 mg/L.
---	---

---

Berdasarkan hasil review terhadap sepuluh artikel yang dikaji, terlihat bahwa senyawa fitokimia dari tanaman memiliki profil toksisitas yang sangat bervariasi, tergantung pada jenis tanaman, bentuk ekstrak, dosis yang diberikan, serta model hewan uji yang digunakan. Secara umum, organ target yang paling sering terdampak adalah hati, ginjal, sistem darah, serta organ reproduktif, terutama pada dosis tinggi atau penggunaan jangka panjang.

Tanaman seperti *Camelina sativa*, *Ridolfia segetum*, dan *Arbutus unedo* menunjukkan tingkat toksisitas yang sangat rendah bahkan pada dosis tinggi. Dalam studi *Camelina sativa*, tidak ditemukan efek toksik baik secara klinis, hematologis, maupun histopatologis, dan nilai LD<sub>50</sub> yang sangat tinggi menunjukkan tingkat keamanan yang baik (Xia *et al.*, 2024). Demikian pula, *Arbutus unedo* dalam uji toksisitas akut maupun subkronis tidak menimbulkan gejala toksik yang signifikan, bahkan menunjukkan efek hipoglikemik yang bermanfaat (Doudach *et al.*, 2023).

Signifikansi beberapa tanaman menunjukkan efek toksik, terutama

pada dosis tinggi. *Persea americana* (biji alpukat) misalnya, menunjukkan toksisitas ringan hingga sedang dengan gangguan fungsi hati, ginjal, dan sistem darah pada dosis di atas 1000 mg/kg (Iweala *et al.*, 2025). *Ziziphus spina-christi* menunjukkan efek toksik terhadap jantung dan ginjal pada tikus Wistar, meskipun tidak ditemukan kerusakan struktural yang signifikan (Owolarafe *et al.*, 2020). *Rhubarb* dan *Gardenia yellow E500* juga memperlihatkan toksisitas yang jelas terhadap ginjal dan hati, terutama pada dosis  $\geq 1,5$  g/kg BB/hari (Tang *et al.*, 2020).

Model uji menggunakan larva *Artemia salina* dan sel darah merah manusia pada *Piper betle* dan *Etlingera alba* menunjukkan adanya toksisitas sedang pada konsentrasi tertentu, dengan nilai LC<sub>50</sub> mendekati batas toksik (Sonphakdi *et al.*, 2024). Hal ini menunjukkan bahwa meskipun suatu ekstrak dapat dianggap aman secara oral, penggunaan topikal atau internal lainnya tetap harus dikaji berdasarkan jalur paparan.

Review ini menunjukkan bahwa fitokimia dari tanaman tidak sepenuhnya bebas dari efek samping

toksik, dan keamanan penggunaannya sangat tergantung pada dosis, durasi paparan, dan organ target. Oleh karena itu, perlu dilakukan studi toksikologi lebih lanjut, baik secara akut maupun kronis, untuk menentukan dosis aman (NOAEL) serta batas toksik (LD<sub>50</sub>) sebelum senyawa tersebut digunakan secara luas, baik dalam formulasi suplemen, obat herbal, maupun sebagai bahan aktif dalam terapi.

#### KESIMPULAN

Senyawa fitokimia dari tanaman obat menunjukkan potensi toksisitas yang beragam. Beberapa senyawa bersifat relatif aman dalam dosis tertentu, seperti yang terdapat pada *Camelina sativa*, *Ridolfia segetum*, dan *Arbutus unedo*. Namun, senyawa dari tanaman seperti *Persea americana*, *Ziziphus spina-christi*, *Rhubarb*, dan *Gardenia yellow E500* menunjukkan efek toksik signifikan, terutama pada dosis tinggi atau penggunaan jangka panjang.

Organ-organ vital yang paling sering menjadi target toksisitas senyawa fitokimia meliputi hati, ginjal, jantung, dan sistem darah. Efek toksik terhadap organ-organ ini dipengaruhi oleh variasi dosis dan durasi paparan, sehingga penting dilakukan evaluasi toksikologi yang

sistematis untuk menjamin keamanan penggunaannya.

#### DAFTAR PUSTAKA

- BPOM. (2022). *Peraturan Badan Pengawas Obat Dan Makanan Nomor 10 Tahun 2022 Tentang Pedoman Uji Toksisitas Praklinik Secara In Vivo*. Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indonesia, 1–220.
- Dewi, S. P., & Ma'ruf, M. T. (2023). Sub-Acute Toxicity Test Of Red Ginger Extract (Zingiber Officinale Var. Rubrum) On Mice (Mus Musculus): Uji Toksisitas Sub-Akut Ekstrak Jahe Merah (Zingiber Officinale Var. Rubrum) Terhadap Mencit (Mus Musculus). *Interdental Jurnal Kedokteran Gigi (IJKG)*, 19(1), 1–5.
- Diantini, A., Ghozali, M., Subarnas, A., Julaeha, E., Amalia, R., & Sahidin, I. (2021). Phytochemical Screening, Toxicity Activity and Antioxidant Capacity of Ethanolic Extract of Etlingera alba Rhizome. *Pakistan Journal of Biological Sciences: PJBS*, 24(7), 807–814.
- Doudach, L., Mrabti, H. N., Al-Mijalli, S. H., Kachmar, M. R., Benrahou, K., Assaggaf, H., Qasem, A., Abdallah, E. M., Rajab, B. S., & Harraqui, K. (2023). Phytochemical, antidiabetic, antioxidant, antibacterial, acute and sub-chronic toxicity of moroccan arbutus unedo leaves. *Journal of Pharmacopuncture*, 26(1), 27.
- El-Hajjaji, M. A., Nouioura, G., Fikri-Benbrahim, K., Soulo, N., El Ouassete, M., Lyoussi, B., & Benziane Ouaritini, Z. (2025).

- Phytochemical profiling and toxicity assessment of aqueous extract from bitter apricot kernels cultivated in Morocco. *Scientifica*, 2025(1), 5757744.
- El Karkouri, J., Kchibale, A., Chroho, M., Eddamsyry, B., Touijer, H., El Makhoukhi, F., Handaq, N., Eto, B., Salamatullah, A. M., & Bourhia, M. (2022). Phytochemical profile, antioxidant activity, anti-hyperglycemic effect and toxicity assessment of *Ridolfia segetum* (L.) Moris extract. *Life*, 13(1), 44.
- Handayani, S. (2021). *Anatomi dan fisiologi tubuh manusia*. CV. Media Sains Indonesia.
- Hidayah, H., Putri, N. S., Ismanit, S. S., & Rosidah, R. S. N. (2023). Komposisi Fitokimia Dan Sifat Farmakologis Tanaman Jamblang (*Syzygium Cumini* L.): Literature Riview. *Innovative: Journal Of Social Science Research*, 3(2), 11086–11098.
- Iweala, E. J., Okore, F. U., Okoro, B. C., Dania, O. E., Amuji, D. N., & Ugbogu, E. A. (2025). Phytochemical composition, acute and subacute toxicity profile of *Persea amaricana* seed oil in albino Wistar rats. *Toxicology Reports*, 14, 101982.
- Liu, C., Liu, J., Zheng, Y., Qu, J., Yang, W., Tang, X., Bai, H., & Fan, B. (2021). Subchronic oral toxicity study of rhubarb extract in Sprague-Dawley rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 123, 104921.
- Owolarafe, T. A., Salau, A. K., & Salawu, K. (2020). Phytochemical screening and toxicity study of aqueous-methanol extract of *Ziziphus spina-christi* seeds in Wistar albino rats. *Comparative Clinical Pathology*, 29(1), 267–274.
- Sonphakdi, T., Tani, A., Payaka, A., & Ungcharoenwiwat, P. (2024). Antibacterial and toxicity studies of phytochemicals from Piper betle leaf extract. *Journal of King Saud University-Science*, 36(10), 103430.
- Tang, X., Wang, Y., Yang, W., Zheng, Y., Liu, C., Qu, M., Xu, H., Zhang, L., Liang, J., & Fan, B. (2020). Acute and subchronic oral toxicity study of gardenia yellow E500 in sprague-dawley rats. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(2), 531.
- Wati, D. P., Syafruddin, I., & Yurnadi. (2024). Prinsip Dasar Tikus sebagai Model Penelitian. *USU Press*, 1(1), 6–10.
- Xia, Y., Zhu, J., Qu, M., Yang, W., Fu, S., Yu, L., & Fan, B. (2024). Acute and subchronic oral toxicity study of *Camelina sativa* oil in Wistar rats. *Heliyon*, 10(1).