

Keamanan teh gaharu (*Aquilaria malaccensis*) dari pohon induksi melalui uji toksisitas subkronik oral 90 hari

The safety of tea agarwood (*Aquilaria malaccensis*) from tree induction through test of toxicity subchronic oral 90 days

RIDWANTI BATUBARA¹, SURJANTO², TAHAN MANGARANAP SIHOMBING¹, HERAWATY GINTING²

¹Program Studi Kehutanan, Fakultas Kehutanan, Universitas Sumatera Utara. Jl. Tridharma Ujung No.1 Kampus USU Medan 20155, Sumatera Utara

²Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara. Medan 20155, Sumatera Utara

Manuskrip diterima: 12 Juni 2016. Revisi disetujui: 4 Agustus 2016.

Abstract. Batubara R, Surjanto, Sihombing TM, Ginting H. 2016. The safety of tea agarwood (*Aquilaria malaccensis*) from tree induction through test of toxicity subchronic oral 90 days. *Biofarmasi* 14: 69-76. Subchronic toxicity test is a test to detect the toxic effect that arises after the administration of the test reparation with repeated doses were given orally to the tested animal for 28 or 90 days. Leaves agarwood (*Aquilaria malaccensis* Lamk) is a tree from a tribe Thymelaeaceae, already started popular used the farmer agarwood in Langkat as a drink that in pour. The result of an interview with the farmer agarwood explained that consume tea from the leaves agarwood of this kind of have many benefits include improve canal. To that was done the research security against the tea leaves agarwood induction taken from agriculture agarwood in Langkat, Sumatera North through test toxic subchronic oral. This study aims to determine the symptoms of toxic posed by product tea agarwood induction. This study used laboratory animals that male mice and female mice were divided into 5 groups, namely the 130, 260, 390, 520 mg/kgBW and the control group. The observation of clinical symptoms indicate the presence of toxic symptoms of weakness, changes in fur and agitated at doses of 390 and 520 mg/kgBW in male mice and female mice, the observation macropathology organs alloxan still normal the red-brown, the surface of slippery and consistency chewy. Histopathological results showed hemoglia and dilation of the blood vessels in all groups. Results showed that mice were given tea steeping agarwood induction doses ranging from 130, 260,390 and 520 mg/kgBW there are no mice died, so it can be concluded that the administration of agarwood tea steeping in mice does not cause toxic symptoms and safe for consumption.

Keywords: Agarwood, subchronic oral, toxicity

PENDAHULUAN

Berubahnya pola hidup masyarakat serta pola makan yang tidak benar dan penambahan usia mengakibatkan pembentukan radikal bebas dalam tubuh. Padatnya aktivitas kerja cenderung menyebabkan masyarakat mengkonsumsi makanan yang serba instan dan menerapkan pola makan yang tidak sehat. Makanan yang tidak sehat akan menyebabkan akumulasi jangka panjang terhadap radikal bebas di dalam tubuh. Lingkungan tercemar, kesalahan pola makan dan gaya hidup, mampu merangsang tumbuhnya radikal bebas (*free radical*) yang dapat merusak tubuh (Mega dan Swastini 2010).

Antioksidan merupakan senyawa pemberi elektron (elektron donor) atau reduktan. Senyawa ini memiliki berat molekul kecil dengan cara mencegah terbentuknya radikal. Antioksidan merupakan senyawa yang dapat menghambat reaksi oksidasi dengan mengikat radikal bebas dan molekul yang sangat reaktif, akibatnya kerusakan sel dapat dihambat. Antioksidan berfungsi menetralkan radikal bebas, sehingga atom dan elektron yang tidak berpasangan mendapatkan pasangan elektron dan menjadi stabil. Keberadaan antioksidan dapat melindungi tubuh dari berbagai macam penyakit degeneratif dan kanker (Winarsi 2007).

Daun gaharu (*Aquilaria malaccensis* Lamk.) sudah mulai populer dimanfaatkan masyarakat petani gaharu di Bohorok, Kabupaten Langkat sebagai minuman yang diseduh. Pemanfaatan daun gaharu yang digunakan sebagai minuman yang di seduh didukung hasil penelitian Surjanto et al. (2014) menunjukkan bahwa skrining fitokimia simplisia daun gaharu, ekstrak etanol daun gaharu dan ekstrak etanol simplisia memiliki golongan senyawa metabolit sekunder yaitu flavanoid, glikosida, tanin, dan steroid/triterpenoid yang berpotensi sebagai antioksidan. Hasil uji antioksidan juga menunjukkan baik daun tua maupun daun muda gaharu memiliki aktivitas antioksidan yang sangat kuat, begitu juga perbedaan umur daun gaharu juga tetap menunjukkan aktivitas antioksidan yang sangat kuat.

Hasil penelitian sebelumnya mendorong untuk pengembangan daun gaharu sebagai teh antioksidan. Dalam hal ini, salah satu informasi yang dibutuhkan adalah keamanan produk yang dibuat untuk manusia. Untuk itu perlu dilakukan penelitian dengan tujuan untuk mengetahui tentang keamanan produk teh antioksidan daun gaharu secara non klinik, melalui uji toksisitas subkronik oral 90 hari.

BAHAN DAN METODE

Waktu dan tempat penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juli hingga November 2016. Pengambilan sampel dilakukan di pertanaman pohon gaharu di Langkat, Sumatera Utara. Pembuatan teh dan pengujian subkronik oral di Laboratorium Farmakologi, Fakultas Farmasi, Uji darah di Laboratorium Kesehatan Daerah dan Histopatologi Organ di Laboratorium Histopatologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatra Utara, Medan.

Alat dan bahan

Alat yang digunakan adalah alat-alat gelas laboratorium, alat bedah (*Wells Spencer*), blender, lemari pengering, neraca digital, neraca hewan (*Presica Geniweigher GW-1500*), neraca kasar (ohaus), kandang mencit, dot, oral sonde, mikro tube, botol pot, gelas ukur, kaca arloji, batang pengaduk, botol vial, tisu, kertas saring, kertas perkamen, lemari pengering, lemari penyimpanan, sentrifuge, spuit dan kamera digital.

Bahan yang digunakan adalah daun gaharu (*Aquilaria malaccensis* Lamk.) segar yang sudah di keringkan, Air panas, Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 dan formaldehyd.

Prosedur

Pengambilan sampel tanaman

Pengambilan sampel dilakukan secara purposive yaitu tanpa membandingkan dengan tanaman yang sama dari daerah yang lain. Pengambilan sampel ini dilakukan berdasarkan pohon yang diinduksi. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun gaharu yang diinduksi yang diambil dari pertanaman pohon gaharu di Langkat, Sumatera Utara.

Pembuatan seduhan teh

Dibersihkan sampel daun gaharu dari kotoran yang menempel dengan air mengalir. Dilayukan dengan disebarkan di atas kertas perkamen hingga airnya terserap. Dilakukan pengeringan di lemari pengering pada temperatur $\pm 40^\circ\text{C}$ sampai kering (ditandai bila diremas rapuh). Diblender daun yang sudah kering. Ditimbang daun gaharu yang sudah diblender sesuai dengan dosis. Diseduh teh gaharu dengan air panas.

Hewan penelitian

Hewan percobaan yang digunakan adalah mencit jantan dan betina dengan berat 20-30 g berumur 2-3 bulan. Sebelum percobaan dimulai, hewan diaklimatisasi di ruang percobaan selama 2 minggu. Hewan dikelompokkan secara acak sedemikian rupa sehingga penyebaran berat badan merata untuk semua kelompok. Sebanyak 25 ekor mencit jantan dan 25 ekor mencit betina dibagi dalam 5 kelompok.

Pengelompokan hewan uji dan pemberian sediaan uji

Hewan uji yang digunakan yaitu mencit (*Mus musculus*) yang sehat sebanyak 25 ekor jantan dan 25 ekor betina yang dibagi ke dalam 4 kelompok perlakuan, tiap kelompok terdiri dari 10 ekor mencit, yaitu 5 ekor mencit jantan dan 5 ekor mencit betina. Kelompok 1, 2, 3, dan 4

sebagai kelompok perlakuan dan kelompok 5 sebagai kontrol.

Pembagian kelompok hewan uji sebagai berikut: (i) Kelompok 1: Perlakuan, diberikan ekstrak daun gaharu dengan dosis 130 mg/kg berat badan. (ii) Kelompok 2: Perlakuan, diberikan ekstrak daun gaharu dengan dosis 260 mg/kg berat badan. (iii) Kelompok 3: Perlakuan, diberikan ekstrak daun gaharu dengan dosis 390 mg/kg berat badan. (iv) Kelompok 4: Perlakuan, diberikan ekstrak daun gaharu dengan dosis 520 mg/kg berat badan. (v) Kelompok 5: Kontrol. Sediaan uji diberikan secara oral menggunakan oral sonde setiap hari selama tiga bulan (90 hari) dan dilakukan pengamatan.

Penetapan dosis

Dosis teh gaharu adalah 1 g. Faktor konversi dari manusia ke mencit, yaitu 0,0026, maka dosis sediaan uji untuk mencit adalah $= 2,6 \text{ g}/20 \text{ g bb mencit} = 0,13 \text{ g/kg bb mencit}$. Dosis ini ditetapkan sebagai dosis terendah yang akan diberikan. Penentuan dosis terbesar dilakukan dengan uji pendahuluan untuk mengetahui dosis terbesar yang dapat disondekan kepada mencit, diperoleh dosis 0,52 g/kg bb mencit. Untuk mendapatkan hasil yang baik digunakan dosis secara berturut-turut yang akan mengikuti progresi geometris yaitu:

$$Y_N = Y_1 \times R^{N-1}$$

Dimana:

Y_1 = Dosis pertama,

Y_N = Dosis ke-N,

R = Faktor geometris $\neq 0$ atau 1 kelipatan dosis.

Dengan memasukkan dosis terendah (dosis ke-1) dan dosis tertinggi (dosis ke-4) ke dalam persamaan, maka diperoleh faktor geometris $0,52 = 0,13 \times R^{4-1}$, sehingga diperoleh $R = 2$. Berdasarkan perhitungan tersebut, untuk mendapatkan 4 dosis digunakan kelipatan antar dosis sebesar 2, sehingga perhitungan dosis yang akan diberikan sebagai berikut: (i) Dosis 1 = 0,13 g/kg bb, (ii) Dosis 2 = $2 \times \text{dosis 1} = 0,26 \text{ g/kg bb}$, (iii) Dosis 3 = $3 \times \text{dosis 1} = 0,39 \text{ g/kg bb}$, (iv) Dosis 4 = $4 \times \text{dosis 1} = 0,52 \text{ g/kg bb}$.

Pengamatan toksisitas subkronik

Sediaan uji diberikan secara oral setiap hari selama 90 hari. Setelah diberikan sediaan uji, 1 jam kemudian dilakukan pengamatan selama 2 jam. Pengamatan yang terjadi berupa gejala-gejala toksik dan gejala klinis seperti perilaku fisik (tremor, salivasi, diare, lemas, gerak-gerik hewan seperti berjalan mundur dan menggunakan perut) (Rasyid et al. 2012). Adapun cara pengamatannya adalah sebagai berikut: (i) Salivasi. Pengeluaran salivasi mencit yang telah diberi seduhan teh gaharu dibandingkan dengan kontrol, menggunakan kertas saring. (ii) Diare. Pengeluaran feses mencit yang telah diberi ekstrak seduhan teh gaharu dibandingkan dengan kontrol, menggunakan kertas saring. (iii) Tremor. Hewan yang telah diberi ekstrak seduhan teh gaharu, diamati tremor atau tubuh hewan bergetar. (iv) Lemas. Hewan yang telah diberi seduhan teh gaharu diamati aktivitasnya secara umum. (v) Gerak-gerik

hewan. Hewan yang telah diberi seduhan teh gaharu diamati gerak-geriknya seperti berjalan mundur dan berjalan menggunakan perut.

Pengamatan berat badan

Monitoring berat badan dilakukan seminggu sekali. Hewan uji ditimbang untuk menentukan volume sediaan uji yang diberikan. Pada akhir penelitian, hewan yang masih hidup diotopsi (BPOM RI 2014).

Pengamatan kematian hewan

Kematian mencit diamati dari hari pertama sampai hari ke 90 dan mencit yang mati selama waktu pemberian sediaan uji segera diotopsi (BPOM RI 2014).

Pengamatan makroskopik organ hati dan ginjal

Mencit yang mati segera diotopsi dan dilakukan pengamatan terhadap organ hati. Pengamatan meliputi warna, permukaan dan konsistensi organ hati secara visual.

Pengamatan histopatologi organ

Organ yang diperiksa secara histopatologi adalah hati dan ginjal. Organ yang sudah dipisahkan segera dimasukkan dalam larutan dapar formalin 10% dan dibuat preparat histopatologi dengan pewarnaan hematoksin dan eosin kemudian diperiksa di bawah mikroskop.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstraksi daun gaharu

Pembuatan ekstrak dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 90% yang bertujuan untuk menarik senyawa metabolit sekunder yang terdapat dalam serbuk daun gaharu. Hasil maserasi dari 100 g serbuk simplisia diperoleh ekstrak kental 2,02 g.

Uji toksisitas subkronik oral

Pengamatan terhadap uji toksisitas subkronik seduhan teh gaharu (*Aquilaria malaccensis* Lamk) dilakukan setiap hari selama 90 hari meliputi perilaku fisik, jumlah kematian hewan, jumlah makanan, berat badan, SGPT, SGOT, makropatologi dan gambaran histopatologi organ hati dan ginjal.

Gejala toksik

Hasil pengamatan yang dilakukan setiap hari selama 90 hari terhadapnya adanya kejang, salivasi, diare, lemas, perubahan bulu, gerak-gerik hewan seperti berjalan mundur dan berjalan dengan perut disajikan pada Tabel 1. Pada Tabel 1 disajikan bahwa pemberian seduhan teh gaharu tidak ditemukan adanya gejala toksik pada kelompok dosis 130 mg/kg bb, 260 mg/kg bb dan kelompok kontrol. Pada dosis 390 mg/kg bb terdapat gejala toksik yaitu lemas, perubahan bulu dan gelisah sedangkan pada dosis 520 mg/kg bb ditemukan gejala toksik yaitu terjadi lemas, perubahan bulu dan gelisah. Sifat toksik dari suatu senyawa

sangat ditentukan oleh dosis. Kenaikan dosis biasanya akan menyebabkan lebih banyak sistem organ yang dikenai dan akan memberikan efek kerja yang jauh berbeda. Jumlah individu yang menunjukkan efek toksik atau efek terapeutik tergantung dari dosisnya. Setelah dosis berada pada dosis toksik maka zat tersebut dapat menimbulkan keracunan (Wirasuta dan Niruni 2007).

Berat badan

Penimbangan berat badan dilakukan sekali dalam seminggu untuk menentukan volume sediaan yang diberikan dan melihat perubahan berat badan setiap minggunya selama tiga bulan (90 hari). Hasil pengamatan berat badan mencit jantan dan mencit betina setelah diberikan seduhan teh gaharu disajikan pada Tabel 2. Berdasarkan Tabel 2 menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kenaikan berat badan mencit jantan dengan pemberian seduhan teh gaharu. Hal ini dapat dinyatakan bahwa pemberian seduhan teh gaharu tidak berpengaruh terhadap perkembangan berat badan mencit jantan. Parameter yang merupakan indikator sensitif untuk memenuhi toksisitas yaitu gejala klinis dan berat badan. Hewan uji diamati setiap hari untuk gejala klinis dan berat badan diukur skala berkala (Gupta dan Bhardwaj 2012).

Berdasarkan Tabel 3 menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan antara kenaikan berat badan mencit betina dengan pemberian seduhan teh gaharu pada minggu 1-10 ($p < 0,01$), sedangkan berat badan mencit betina pada minggu 11-13 menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kenaikan berat badan mencit betina dengan pemberian seduhan teh gaharu ($p > 0,01$). Hal ini dapat dinyatakan bahwa pemberian seduhan teh gaharu berpengaruh terhadap perkembangan berat badan mencit betina.

Kematian

Hasil pengamatan kematian mencit jantan dan mencit betina dapat disajikan pada Tabel 4. Berdasarkan Tabel 4 dapat dilihat bahwa pemberian seduhan teh gaharu selama 90 hari pada kelompok dosis 130 mg/kgBB, 260 mg/kgBB, 390 mg/kgBB, 520 mg/kgBB dan kelompok kontrol tidak terdapat mencit yang mati. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian seduhan teh gaharu tidak mengandung senyawa toksik karena tidak ada mencit yang mati. Efek toksik bertambah dengan naiknya dosis.

Dosis 2000 mg/kgBB merupakan konversi dosis maksimal pada manusia ke mencit berdasarkan ratio luas permukaan tubuh. Berdasarkan kesepakatan para ahli, bila pada dosis maksimal tidak ada kematian pada hewan coba, maka jelas senyawa tersebut termasuk dalam kriteria “*praktis tidak toksik*” (Iwuanyanwu et al. 2012).

Berat organ

Hasil pengamatan berat organ hati, ginjal kanan dan ginjal kiri dapat disajikan pada Tabel 5.

Tabel 1. Hasil pengamatan gejala toksik mencit jantan dan betina setelah diberikan seduhan teh gaharu

Kelompok Perlakuan	Kejang	Salivasi	Diare	Lemas	Perubahan bulu		Jalan mundur	Perilaku Jalan dengan perut	Gelisah
					Rontok	Warna			
Jantan									
Dosis 130 mg/kg bb	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dosis 260 mg/kg bb	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dosis 390 mg/kg bb	-	-	-	+	-	+	-	-	+
Dosis 520 mg/kg bb	-	-	-	+	+	+	-	-	+
Kontrol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Betina									
Dosis 130 mg/kg bb	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dosis 260 mg/kg bb	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dosis 390 mg/kg bb	-	-	-	+	-	+	-	-	+
Dosis 520 mg/kg bb	-	-	-	+	+	+	-	-	+
Kontrol	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabel 2. Hasil rata-rata berat badan mencit jantan setelah diberikan teh gaharu

Minggu	Rata-rata berat badan (g) ± SD				
	Dosis 130 mg/kg bb	Dosis 260 mg/kg bb	Dosis 390 mg/kg bb	Dosis 520 mg/kg bb	Kontrol
1	27,82 ± 2,18	28,80 ± 1,69	28,28 ± 2,34	26,46 ± 5,39	30,70 ± 1,81
2	29,32 ± 1,87	28,62 ± 1,43	27,54 ± 2,44	26,76 ± 1,92	31,70 ± 1,03
3	29,76 ± 1,93	28,98 ± 1,47	27,84 ± 2,43	28,04 ± 1,78	32,58 ± 1,06
4	32,84 ± 1,11	32,86 ± 2,46	31,74 ± 2,71	28,58 ± 1,95	32,84 ± 1,05
5	31,64 ± 3,05	32,34 ± 1,68	31,26 ± 2,83	31,40 ± 3,35	33,58 ± 0,98
6	36,12 ± 2,85	33,62 ± 2,63	33,14 ± 2,34	34,02 ± 5,40	36,28 ± 1,80
7	37,04 ± 2,99	35,98 ± 3,89	35,24 ± 2,17	33,20 ± 5,00	37,88 ± 2,55
8	37,66 ± 2,78	35,04 ± 2,73	35,94 ± 2,58	33,96 ± 5,13	39,10 ± 2,88
9	37,28 ± 2,32	35,76 ± 2,75	35,82 ± 2,47	33,92 ± 4,89	38,36 ± 2,32
10	37,88 ± 2,60	36,74 ± 2,79	36,54 ± 2,07	34,56 ± 4,96	38,56 ± 2,62
11	38,82 ± 2,75	37,66 ± 3,59	37,60 ± 1,31	35,40 ± 4,92	39,28 ± 3,01
12	39,48 ± 2,73	38,20 ± 3,31	38,26 ± 1,45	36,30 ± 4,52	39,82 ± 2,63
13	39,76 ± 2,00	38,80 ± 2,46	38,94 ± 1,53	37,18 ± 4,48	40,56 ± 2,14

Tabel 3. Hasil rata-rata berat badan mencit betina setelah diberikan teh gaharu

Minggu	Rata-rata berat badan (g) ± SD				
	Dosis 130 mg/kg bb	Dosis 260 mg/kg bb	Dosis 390 mg/kg bb	Dosis 520 mg/kg bb	Kontrol
1	25,44 ± 2,17	24,46 ± 2,91	26,22 ± 3,30	25,30 ± 1,19	31,36 ± 0,79
2	26,74 ± 1,54	27,30 ± 1,94	26,58 ± 3,09	25,98 ± 1,29	32,26 ± 2,76
3	26,98 ± 1,28	27,30 ± 2,04	26,40 ± 2,88	27,16 ± 0,66	33,08 ± 3,26
4	27,92 ± 1,39	27,16 ± 1,05	27,20 ± 2,85	28,04 ± 1,16	33,96 ± 3,45
5	28,32 ± 0,94	26,78 ± 1,77	27,08 ± 2,59	27,24 ± 2,17	34,54 ± 3,24
6	29,34 ± 1,61	27,88 ± 1,96	29,14 ± 2,62	27,56 ± 1,99	34,80 ± 3,18
7	29,46 ± 2,04	28,08 ± 2,76	29,40 ± 2,37	27,34 ± 3,22	34,86 ± 3,26
8	29,60 ± 2,56	27,92 ± 2,59	28,22 ± 4,69	27,36 ± 3,21	36,20 ± 3,78
9	29,42 ± 2,31	28,40 ± 2,52	29,76 ± 3,07	33,08 ± 3,67	36,52 ± 1,66
10	29,90 ± 2,16	28,92 ± 2,67	30,32 ± 2,92	27,08 ± 3,78	36,76 ± 4,06
11	31,48 ± 2,74	29,90 ± 2,96	29,44 ± 4,09	28,60 ± 4,41	37,38 ± 4,37
12	32,38 ± 2,48	29,60 ± 2,86	30,14 ± 3,84	29,50 ± 3,93	37,76 ± 4,14
13	32,98 ± 2,12	30,36 ± 3,03	31,32 ± 3,75	30,86 ± 4,11	38,16 ± 4,09

Tabel 4. Jumlah mencit jantan dan betina yang mati setelah pemberian seduhan teh gaharu selama tiga bulan (90 hari)

Kelompok	Jantan		Betina	
	Jumlah mencit	Jumlah kematian	Jumlah mencit	Jumlah kematian
Dosis 130 mg/kg bb	5	0	5	0
Dosis 260 mg/kg bb	5	0	5	0
Dosis 390 mg/kg bb	5	0	5	0
Dosis 520 mg/kg bb	5	0	5	0
Kontrol	5	0	5	0

Tabel 5. Hasil rata-rata berat organ mencit jantan dan betina

Kelompok	Rata-rata berat organ (g) ± SD					
	Jantan			Betina		
	Hati	Ginjal kanan	Ginjal kiri	Hati	Ginjal kanan	Ginjal kiri
Dosis 130 mg/kg bb	1,80 ± 0,14	0,25 ± 0,20	0,25 ± 0,11	1,43 ± 0,32	0,21 ± 0,04	0,19 ± 0,04
Dosis 260 mg/kg bb	1,76 ± 0,19	0,26 ± 0,05	0,26 ± 0,05	1,27 ± 0,09	0,19 ± 0,03	0,19 ± 0,03
Dosis 390 mg/kg bb	1,77 ± 0,17	0,26 ± 0,03	0,27 ± 0,02	1,10 ± 0,07	0,15 ± 0,01	0,15 ± 0,02
Dosis 520 mg/kg bb	1,78 ± 0,12	0,28 ± 0,05	0,29 ± 0,03	1,10 ± 0,02	0,15 ± 0,00	0,17 ± 0,01
Kontrol	1,83 ± 0,26	0,26 ± 0,20	0,25 ± 0,02	1,22 ± 0,17	0,18 ± 0,01	0,17 ± 0,00

Tabel 6. Hasil pengamatan warna organ hati mencit jantan dan betina

Kelompok	Pengamatan					
	Jantan			Betina		
	Warna	Permukaan	Konsistensi	Warna	Permukaan	Konsistensi
Dosis 130 mg/kg bb	Merah kecoklatan	Licin	Kenyal	Merah kecoklatan	Licin	Kenyal
Dosis 260 mg/kg bb	Merah kecoklatan	Licin	Kenyal	Merah kecoklatan	Licin	Kenyal
Dosis 390 mg/kg bb	Merah kecoklatan	Licin	Kenyal	Merah kecoklatan	Licin	Kenyal
Dosis 520 mg/kg bb	Merah kecoklatan	Licin	Kenyal	Merah kecoklatan	Licin	Kenyal
Kontrol	Merah kecoklatan	Licin	Kenyal	Merah kecoklatan	Licin	Kenyal

Tabel 7. Pengukuran rata-rata kadar SGPT dan SGOT setelah diberikan seduhan teh gaharu selama 90 hari

Kelompok	Rata-rata kadar SGPT (IU/L)		Rata-rata kadar SGOT (IU/L)	
	Jantan	Betina	Jantan	Betina
	Dosis 130 mg/kg bb	78	171	290
Dosis 260 mg/kg bb	63	163	223	714
Dosis 390 mg/kg bb	59	150	205	1284
Dosis 520 mg/kg bb	74	92	262	532
Kontrol	144	164	219	1256

Berdasarkan Tabel 5 disajikan bahwa hasil uji statistik pengamatan berat organ hati mencit jantan diketahui tidak terdapat perbedaan yang signifikan dari setiap kelompok perlakuan setelah pemberian seduhan teh gaharu. Hasil uji statistik pengamatan berat organ ginjal kanan diketahui tidak terdapat perbedaan yang signifikan dari setiap kelompok perlakuan setelah pemberian seduhan teh gaharu dan begitu juga dengan berat organ ginjal kiri menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan. Berdasarkan Tabel 5 uji statistik pengamatan berat organ mencit betina yaitu organ hati, ginjal kanan dan ginjal kiri diketahui tidak terdapat perbedaan yang signifikan dari setiap kelompok perlakuan setelah pemberian seduhan teh gaharu.

Makropatologi

Hasil pengamatan makropatologi meliputi pengamatan warna dan permukaan organ dapat disajikan pada Tabel 6. Berdasarkan Tabel 6 menunjukkan bahwa organ hati setelah diberi seduhan teh gaharu pada kelompok kontrol, dosis 130 mg/kgBB, 260 mg/kgBB, 390 mg/kgBB dan 520 mg/kgBB masih dalam keadaan normal yang berwarna merah kecoklatan, permukaan licin dan konsistensi kenyal. Hasil dari pengamatan permukaan dan konsistensi organ

hati dan ginjal mencit jantan dan betina tidak terjadi perubahan.

Warna dan penampilan sering dapat menunjukkan sifat toksisitas seperti perlemakan hati, atau sirosis. Biasanya berat organ merupakan petunjuk yang sangat peka dari efek pada hati. Meski suatu efek tidak selalu menunjukkan toksisitas, dalam kasus tertentu peningkatan berat hati merupakan kriteria paling peka untuk toksisitas (Lu 1995).

Kriteria normal pada organ bila tidak ditemukan perubahan warna, perubahan struktur permukaan dan perubahan konsistensi. Tidak terlihat adanya perubahan warna hati dan ginjal pada kelompok kontrol dan dosis 130 mg/kgBB, 260 mg/kgBB, 390 mg/kgBB, dan 520 mg/kgBB.

Kadar SGPT dan SGOT

Kelainan hati dapat diketahui dengan pemeriksaan kadar enzim, salah satunya adalah dengan mengukur kadar enzim transaminase yaitu Serum Glutamat Piruvat Transaminase (SGPT). Hasil analisa kimia darah mencit untuk pengujian kandungan SGPT dilakukan pada akhir perlakuan yaitu hari ke-91, dapat dilihat pada Tabel 7. Berdasarkan Tabel 7 dapat disajikan bahwa kadar SGPT mencit jantan berbeda pada setiap kelompok perlakuan

yang diberikan seduhan teh gaharu, dimana kadar SGPT pada kelompok dosis 130 mg/bb (78 IU/L), 260 mg/kg bb (63 IU/L), 390 mg/kg bb (59 IU/L) dan 520 mg/kg bb (74 IU/L) berbeda jauh dengan kadar SGPT kelompok kontrol mencit jantan yaitu 144 IU/L. Pada dosis 260 mg/kg bb (63 IU/L), dosis 390 mg/kg bb (59 IU/L) dan dosis 520 mg/kg bb (74 IU/L) masih berada dalam batas normal. Sedangkan pada dosis 130 mg/kg bb (78 IU/L) dan kelompok kontrol (144 IU/L) berada diatas batas normal. Kadar ALT normal mencit adalah 17-77 IU/L (Research Animal Resources 2009).

Pada mencit betina, kadar SGPT pada kelompok dosis 520 mg/kg bb (92 IU/L) berada pada batas normal sedangkan pada kelompok dosis 130 mg/bb (171 IU/L), 260 mg/kg bb (163 IU/L), 390 mg/kg bb (150 IU/L) dan kelompok kontrol kadar SGPT nya diatas batas normal. Pada tabel diatas dapat disajikan bahwa kadar SGPT mencit jantan dan kadar SGPT mencit betina dengan pemberian seduhan teh gaharu berbeda pada setiap kelompok perlakuan.

Berdasarkan pengukuran kadar SGOT mencit jantan pada Tabel 7 tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol (219 IU/L) dengan dosis 130 mg/kg bb (290 IU/L), dosis 260 mg/kg bb (223 IU/L), dosis 390 mg/kg bb (205 IU/L) dan dosis 520 mg/kg bb (262 IU/L), dimana hasil pengukuran kadar SGOT pada setiap kelompok masih dalam batas normal.

Berbeda dengan kadar SGOT pada mencit betina, dimana hanya kelompok dosis 130 mg/kg bb (184 IU/L) yang berada pada batas normal sedangkan dosis 260 mg/kg bb (714 IU/L), dosis 390 mg/kg bb (1284 IU/L), dosis 520 mg/kg bb (532 IU/L) dan kelompok kontrol (1256 IU/L) berada diatas batas normal. Kadar SGOT normal mencit adalah 54-298 IU/L (Research Animal Resources 2009). SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*) atau *Aspartateaminotransferase* (AST) merupakan sebuah enzim yang biasanya terletak di dalam sel-sel hati. SGOT dilepaskan ke dalam darah ketika hati atau jantung rusak. Tingkat SGOT dalam darah signifikan dengan tingginya kerusakan hati atau dengan kerusakan jantung (misalnya serangan jantung). Beberapa obat juga dapat meningkatkan kadar SGOT. Enzim ini dalam jumlah yang kecil dijumpai pada otot jantung, ginjal dan otot rangka (Krysanti 2014).

GPT dan GOT merupakan indikator yang kuat dan peka terhadap kelainan sel-sel hati. Enzim glutamate piruvat transaminase (GPT)/ALT merupakan enzim sitosol yang sebagian besar terdapat di dalam hati, jantung dan otot. Enzim ini sebagai indikator yang lebih spesifik untuk kerusakan sel-sel hati dibandingkan GOT, karena GOT merupakan enzim mitokondria ada dalam jumlah besar di jantung, hati otot rangka dan ginjal, jika kadar dalam jantung hati, ALT tinggi ada indikasi terjadi kerusakan sel di dalam hati (Murtini et al. 2010; Widjaja 2010).

Histopatologi hati dan ginjal

Organ hati dan ginjal pada mencit yang mati segera diambil pada akhir pemberian sediaan uji, semua mencit yang masih hidup diotopsi. Organ hati dan ginjal diambil kemudian dibuat menjadi preparat histopatologi selanjutnya dilihat kerusakan jaringan di bawah mikroskop.

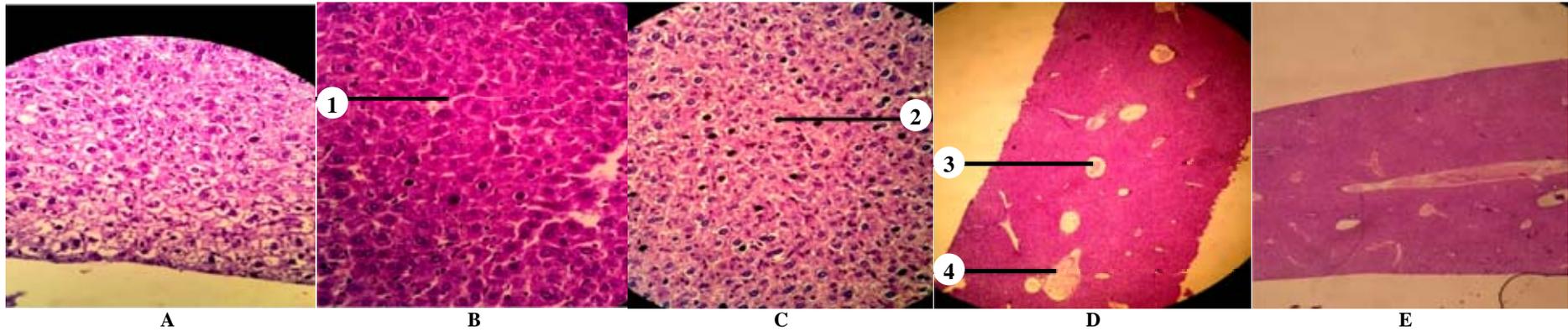
Berdasarkan Gambar 1 dapat dijelaskan bahwa kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pada histopatologi organ hati mencit jantan. Begitu juga pada mencit betina yang diberi seduhan teh gaharu mengalami kongesti, dilatasi dan pendarahan pada vena sentralis dan vena porta yang disebabkan rusaknya sel endotel yang peka terhadap zat toksik, hal ini mengakibatkan sel hati mengalami degenerasi hingga nekrosis.

Kongesti adalah terjadinya bendungan darah pada glomerulus, hal ini disebabkan adanya kerusakan pada badan malpighi sehingga sel-sel darah merah dapat menembus glomerulus. Hepatosit pada kelompok perlakuan dosis 130, 260, 390 dan 520 mg/kgBB mengalami apoptosis, sedangkan pada kelompok kontrol hepatositnya normal. Sinusoid pada pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan mencit jantan adalah normal. Sinusoid hati adalah saluran yang berliku-liku dan melebar diameternya. Aliran darah sinusoid berasal dari cabang terminal vena porta dan arteri hepatic, membawa darah kaya nutrisi dari saluran pencernaan dan juga kaya oksigen dari jantung.

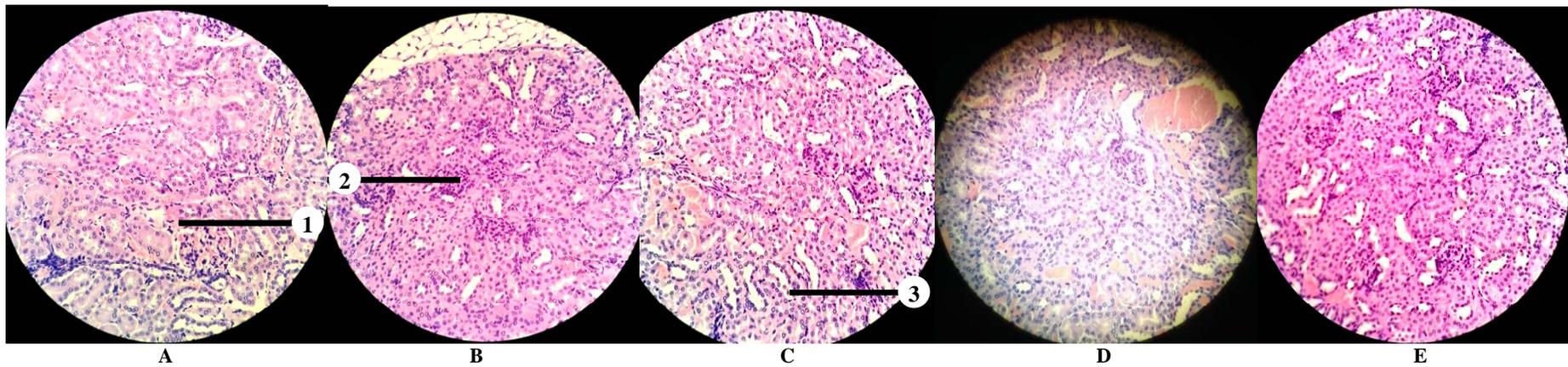
Pengamatan pada histopatologi ginjal mencit beina dengan pemberian seduhan teh gaharu pada kelompok perlakuan 130, 260, 390 dan 520 mg/kgBB dan kelompok kontrol terlihat bahwa pembuluh darah mengalami kongesti yaitu terjadi peningkatan pembuluh darah pada daerah tertentu namun glomerulus dan tubulus terlihat normal (Gambar 2), begitu juga pada mencit jantan. Salah satu bentuk kerusakan pada ginjal terlihat adanya penyempitan pada ruang bowman yang disebkan terjadinya peradangan glomerulus ataupun proliferasi dari epitel kapsul bowman.

Pada histopatologi organ ginjal mencit betina terlihat adanya kengesti pembuluh darah pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Glomerulus dan tubulus tidak mengalami kerusakan (normal). Glomerulus adalah bagian ginjal yang merupakan anyaman pembuluh darah kapiler khusus yang dindingnya bertaut menjadi satu dengan dinding kapsula bowman. Glomerulus ginjal berfungsi untuk menyaring darah, hasil saringan glomerulus adalah urin primer yang mengandung air, garam, asam amino, glukosa, urea dan zat-zat lain. Perubahan yang terjadi pada glomerulus dan kapsula akan mengakibatkan terganggunya fungsi produksi filtrat dan kontrol komposisi filtrat sendiri, sementara perubahan pada tubula mengakibatkan terganggunya proses reabsorpsi daripada filtrat.

Tubulus proksimal merupakan bagian yang paling banyak dan mudah mengalami kerusakan pada kasus nefrotoksik. Hal ini dapat terjadi karena adanya akumulasi bahan-bahan toksik dan karakter tubulus proksimal yang memiliki epitel yang lemah serta mudah bocor. Sama halnya dengan glomerulus, tubulus pada penelitian ini tidak ada yang mengalami masalah, tubulus masih terlihat normal dan berfungsi dengan baik. Kerusakan tubulus proksimal merupakan suatu hasil korelasi yang sangat penting antara transpor segmental tubulus dengan akumulasi, toksisitas, serta reaksi obat pada sel-sel target tubulus proksimal (Prasta 2010).



Gambar 1. Gambaran histopatologi hati mencit jantan setelah perlakuan. 1. Sinusoid, 2. Hepatosit, 3. Vena porta, 4. Vena centralis. A. Dosis 130 mg/kg bb, B. Dosis 260 mg/kg bb, C. Dosis 390 mg/kg bb, D. Dosis 520 mg/kg bb, E. Kontrol



Gambar 1. Gambaran histopatologi ginjal mencit betina setelah perlakuan. 1. Glomerulus, 2. Pembuluh darah, 3. Tubulus. A. Dosis 130 mg/kg bb, B. Dosis 260 mg/kg bb, C. Dosis 390 mg/kg bb, D. Dosis 520 mg/kg bb, E. Kontrol

KESIMPULAN

Pemberian seduhan teh gaharu pada kelompok perlakuan dosis 390 dan 520 mg/kgBB berpengaruh terhadap gejala toksik yaitu lemas, perubahan bulu dan gelisah pada mencit jantan dan betina. Pemberian seduhan teh gaharu pada kelompok perlakuan dosis 130, 260, 390, 520 mg/kgBB dan kelompok kontrol tidak berpengaruh secara signifikan terhadap berat badan mencit jantan, namun pada mencit betina terdapat pengaruh kenaikan berat badan pada minggu ke 1-10. Berbeda dengan berat organ dimana pada semua kelompok perlakuan tidak berpengaruh secara signifikan terhadap berat organ mencit jantan dan betina. Pemberian seduhan teh gaharu pada kelompok perlakuan dosis 130, 260, 390, 520 mg/kgBB dan kelompok kontrol tidak mempengaruhi perubahan warna, permukaan dan konsistensi organ hati dan ginjal mencit jantan dan betina.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penelitian ini terlaksana dengan dibiayai oleh Direktorat Riset dan Pengabdian Masyarakat Direktorat Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi tahun 2016 pada Skim Hibah Bersaing.

DAFTAR PUSTAKA

- BPOM RI. 2014. Pedoman Uji Toksisitas Nonklinis Secara In Vivo. Pusat Riset Obat dan Makanan BPOM RI, Jakarta.
- Gupta D, Bhardwaj S. 2012. Study of acute, subacute and chronic toxicity test. *Intl J Adv Res Pharmaceut Bio Sci* 1 (2):104.
- Iwuanyanwu KCV, Amadi U, Charles IA, Ayalogu EO. 2012. Evaluation of Acute and Subchronic Oral Toxicity Suti of Baker Cleancer Bitters A Polyherbal Drug on Experimental Rat. *EXCLI J* 11 (1): 632-640.
- Krysanti A, Widjanarko SB. 2014. Toksisitas subakut tepung glukomanan (*A. muelleri* Blume) terhadap SGOT dan natrium tikus Wistar secara in vivo. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*. 2 (1): 1-7.
- Lu FC. 1995. Toksikologi Dasar: Asas, Organ, Sasaran, dan Penilaian Risiko. Edisi II. Penerj.: Nugroho E, Bustami ZS, Darmansjah I. UI Press, Jakarta.
- Mega IM, Swastini DA. 2010. Screening fitokimia dan aktivitas antiradikal bebas ekstrak metanol daun gaharu (*Gyrinops versteegi*). *J Kimia* 4 (2): 187-192.
- Murtini JT, Priyanto N, Siregar TH. 2010. Toksisitas Subkronik Alginat pada Histopatologi Hati, Ginjal dan Lambung Mencit. *Prosiding Universitas Brawijaya, Malang*.
- Prasta BP. 2010. Pengaruh Pemberian Dekstrometorfan Dosis Bertingkat Per Oral Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Wistar. *Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang*.
- Rasyid M, Usmar, Subehan. 2012. Uji toksisitas akut ekstrak etanol lempuyang wangi (*Zingiber aromaticum* Val.) pada mencit. *Jurnal Majalah Farmasi dan Farmakologi* 16 (1): 13-20.
- Research Animal Resource. 2009. Reference Values for Laboratory Animals: Normal Haematological Values. RAR Websites, University of Minnesota. <http://www.ahc.umn.edu/rar/refvalues.html>. diakses Oktober 2016.
- Surjanto, Batubara R, Ginting H. 2014. Kajian Kelayakan daun Gaharu Sebagai Teh Alternatif yang Kaya Antioksidan. [Laporan Penelitian Hibah Fundamental]. USU, Medan.
- Widjaja S. 2010. Gangguan Faal (Fungsi) Hati yang Sering Dipertanyakan oleh Penderita. RS Medistra, Jakarta
- Winarsih A, Puspita F, Khouri A. 2011. Pengaruh Stressing Terhadap Percepatan Pembentuka Gubal Gaharu Pada Tanaman Gaharu (*Aquilaria malaccensis* Lamk). Departemen Pertanian, Fakultas Pertanian, Universitas Riau. Pekanbaru.
- Wirasuta MAG, Niruri R. 2006. Toksikologi Umum. Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana, Bali.