

BAB II

STUDI PUSTAKA

2.1 Tinjauan Pustaka

2.1.1 UJI TOKSISITAS AKUT

2.1.1.1 Definisi

Uji toksisitas akut adalah suatu pengujian untuk menetapkan potensi toksisitas akut LD₅₀, menilai gejala toksik, spektrum efek toksik dan mekanisme kematian (Anonim, 2005). Uji toksisitas akut dapat didefinisikan sebagai uji ketoksikan suatu senyawa yang diberikan pada hewan uji dengan dosis tunggal dan dilakukan pengamatan selama 24 jam (Chinedu et al., 2013). Pada kasus tertentu pengamatan yang dilakukan bisa selama 7-14 hari, hal ini dilakukan untuk melihat kemungkinan efek toksik yang tertunda (reversibilitas) (Anonim, 2001a). Tujuan dari uji toksisitas akut adalah untuk mendeteksi ada tidaknya toksisitas suatu zat, menentukan organ sasaran dan kepekaannya, memperoleh data bahayanya suatu senyawa setelah pemberian dan untuk memperoleh informasi awal yang dapat digunakan untuk menetapkan tingkat dosis yang diperlukan untuk uji toksisitas selanjutnya (Anonim, 2005).

2.1.1.2 Penentuan Nilai LD₅₀

Penentuan LD₅₀ merupakan tahap awal untuk mengetahui keamanan bahan yang akan digunakan manusia dengan menentukan besarnya dosis yang menyebabkan kematian 50% pada hewan uji setelah pemberian dosis tunggal. Nilai LD₅₀ bahan obat mutlak harus ditentukan karena nilai ini digunakan dalam penilaian rasio manfaat (khasiat) dan daya racun yang dinyatakan sebagai indeks terapi obat (LD₅₀). Makin besar indeks terapi, makin aman obat tersebut jika digunakan (Priyanto, 2001). Pada metode konvensional, penentuan nilai toksisitas akut untuk obat, obat tradisional, bahan lain menggunakan klasifikasi seperti tabel berikut;

Tabel 2. 1 Penggolongan potensi ketoksikan akut menurut kriteria Chinedu (Chinedu et al., 2013)

Kriteria	Dosis
Luar biasa toksik	(1mg/Kg atau kurang)
Sangat toksik	(1-50mg/kg)
Cukup toksik	(50-500mg/Kg)
Sedikit toksik	(0,5-5 g/ Kg)
Praktis toksik	(5-15 g/Kg)
Relatif Kurang berbahaya	(>15 g/Kg)

2.1.1.3 Pengamatan dan Evaluasi

Pengamatan dilakukan selama 24 jam pertama dengan 4 jam intensif. Selanjutnya jika tidak terjadi kematian di lanjutkan dengan pengamatan 48 jam dan diteruskan sekurang-kurangnya 14 hari dengan pengamatan berkala terhadap sistem pernafasan, pencernaan, kardiovaskular, somatomotor, kulit dan bulu, serta mukosa. Perhatian khusus diberikan pada tanda seperti tremor, kejang, salivasi, diare, letargi, lemar, tidur dan koma. Pengamatan diamati saat muncul dan hilangnya gejala toksik, hewan uji ditimbang sedikitnya 1-2 kali 1 minggu (Anonim, 2001a).

2.1.2 Metode OECD (*Organisation for Economic Co-operation and Development*)

Salah satu metode yang digunakan untuk uji toksisitas akut adalah metode OECD. Metode ini menggunakan jumlah hewan uji yang lebih sedikit dari metode lain untuk menentukan toksisitas dari suatu senyawa. Metode ini sudah mengalami beberapa kali pembaruan. Metode yang pertama kali dikeluarkan oleh OECD adalah metode OECD 401, berikutnya OECD 420, OECD 423 dan OECD 425. Selain digunakan untuk menetapkan dosis toksik dari suatu senyawa, metode ini juga dapat digunakan untuk menetapkan nilai LD₅₀ (Chinedu et al., 2013).

2.1.2.1 OECD 420 *Fixed Dose Procedure* (FDP)

Prinsip metode ini adalah pengelompokan hewan uji berjenis kelamin sama ke dalam beberapa kelompok dosis yang telah ditetapkan yaitu 5, 50, 300 dan 2000 mg/kgBB dengan 5 hewan uji tiap kelompok. Sebelum dilakukan uji utama, dilakukan uji pendahuluan untuk menentukan dosis awal menggunakan

satu hewan uji pada tiap dosis. Hewan uji yang digunakan adalah tikus atau mencit dengan jenis kelamin betina (Anonim, 2001b).

2.1.2.2 OECD 423 *Acute Toxic Clas Method* (ATC)

Prinsip metode ini didasarkan pada prosedur bertahap dengan menggunakan lebih sedikit hewan uji per tahapan. Zat uji diberikan secara oral ke sekelompok hewan percobaan pada dosis yang ditentukan. Zat tersebut diuji dengan menggunakan prosedur bertahap, setiap tahap menggunakan tiga hewan dengan kelamin sama (biasanya betina). Dosis yang diberikan sama dengan dosis pada pedoman OECD 240 yaitu 5, 50, 300, dan 2000 mg/kgBB. Perbedaannya hanya pada jumlah hewan uji tiap dosis. Nilai LD₅₀ ditentukan dari jumlah hewan uji yang mati pada kelompok dosis yang diberikan (Anonim, 2001c).

2.1.2.3 OECD 425 *Up-and-Down Procedure* (UDP)

Metode OECD 425 dipilih untuk menguji tingkat keamanan produk obat baru yang akan diedarkan untuk memperkirakan dosis toksik. Metode ini cukup ideal karena menggunakan sedikit hewan coba dan dapat sekaligus memperkirakan nilai LD₅₀, namun tidak dapat menentukan nilai LD₅₀ secara spesifik (Setzer and Kimmel, 2003). Metode yang digunakan adalah *Acute Oral Toxicity : Up and Down Procedure* dengan modifikasi pengamatan histopatologi organ, berikut adalah deskripsi metode yang digunakan :

a. *Limit Test*

Dosis tunggal diberikan pada satu hewan uji. Jika hewan tersebut mati, dilakukan *main test* untuk menentukan LD₅₀. Jika hewan tersebut bertahan hidup, ditambahkan empat hewan secara berurutan sehingga total lima hewan diuji dengan dosis yang sama. Namun, jika tiga hewan uji mati, *limit test* diakhiri dan dilakukan *main test*. LD₅₀ lebih besar dari 2000 mg/kg jika tiga atau lebih hewan bertahan hidup (Anonim, 2001a).

b. *Main Test*

Main test terdiri dari dosis tunggal yang diberikan pada hewan uji secara berurutan satu per satu, dan diamati minimal interval 48 jam. Dalam waktu 48 jam setiap hewan harus diamati dengan seksama sebelum membuat keputusan apakah dosis dilanjutkan pada hewan berikutnya. Jika hewan tersebut selamat,

dosis untuk hewan berikutnya dapat meningkat sebesar 3,2 kali dari dosis aslinya; jika mati, dosis untuk hewan berikutnya dikurangi dengan dosis yang sama. Untuk sebagian besar aplikasi, pengujian akan diselesaikan hanya dengan penambahan 4 hewan uji, dengan total 5 hewan uji (Anonim, 2001a).

Pada penelitian sebelumnya uji toksisitas menggunakan metode OECD 425, diketahui belum pernah dilakukan pada ekstrak daun yakon tunggal, ekstrak sambiloto tunggal dan ekstrak daun salam tunggal.

2.1.3 Organ Sasaran

Organ yang mengalami ketoksikan karena suatu senyawa obat pada umumnya tidak diketahui dengan jelas penyebabnya. Beberapa organ yang biasa diamati untuk uji toksisitas akut adalah organ jantung, paru, hati, ginjal, usus dan lambung (Hakim *et al.*, 2007). Umumnya toksikan hanya mempengaruhi satu atau beberapa organ saja. Hal tersebut dikarenakan lebih pekannya suatu organ, atau lebih tingginya kadar bahan kimia dan metabolitnya di organ.

2.1.3.1 Kepekaan Organ

Efek toksik pada makhluk hidup dapat menimbulkan kerusakan pada sel-sel organ. Jika sel banyak yang mengalami kerusakan, maka organ tersebut tidak dapat lagi berfungsi dengan normal. Sebagai contoh adalah organ ekskresi hati dan ginjal. Hati dan ginjal merupakan organ target dalam studi toksisitas, dimana fungsi utamanya yaitu mengumpulkan, biotransformasi dan mengeliminasi xenobiotik. Fungsi ini akan meningkat bila ada sejumlah besar senyawa kimia yang masuk atau diberikan pada hewan uji dalam studi toksisitas (Burcham, 2014).

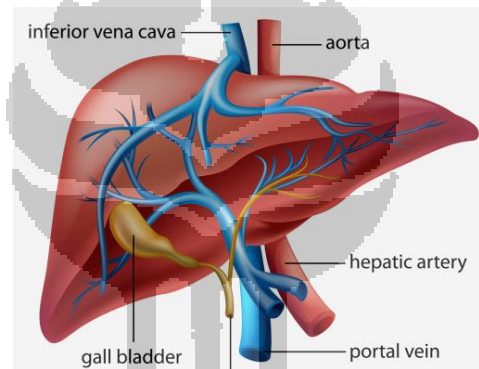
2.1.3.2 Faktor Yang Mempengaruhi

Faktor utama yang mempengaruhi adalah dosis dan volume pemejanan, sedangkan faktor lain berupa spesies, jenis kelamin, umur, status gizi, faktor fisik, lingkungan dan hormonal. Disamping itu, efek toksik suatu zat uji dapat dipengaruhi oleh zat kimia yang lain yang diberikan secara bersamaan. Efek toksik dapat berubah karena berbagai hal seperti perubahan absorpsi, distribusi, dan ekskresi zat kimia, peningkatan atau pengurangan biotransformasi, serta perubahan kepekaan reseptor pada organ sasaran (Parasuraman, 2011)

2.1.4 Hati

2.1.4.1 Anatomi

Hati adalah organ viseral terbesar dan terletak di bawah kerangka iga. Hati bertekstur lunak, lentur, dan terletak di bagian atas *cavitas abdominalis* tepat di bawah diafragma. Hati tersusun atas lobulus hepatis. Vena sentralis pada masing-masing lobulus bermuara ke *venae hepaticae*. Dalam ruangan antara lobulus-lobulus terdapat *canalis hepatis* yang berisi cabang-cabang *arteria hepatica*, *vena portae hepatis*, dan sebuah cabang *ductus choledochus* (trias hepatis) (Williams *et al.*, 2009). Hati merupakan organ yang terlibat dalam proses metabolisme makanan, obat serta senyawa toksik. Hati menjadi tempat utama dengan fungsi memetabolisme obat-obatan karena mengandung banyak enzim pemetabolis dibandingkan organ lain (Nugroho *et al.*, 2012).

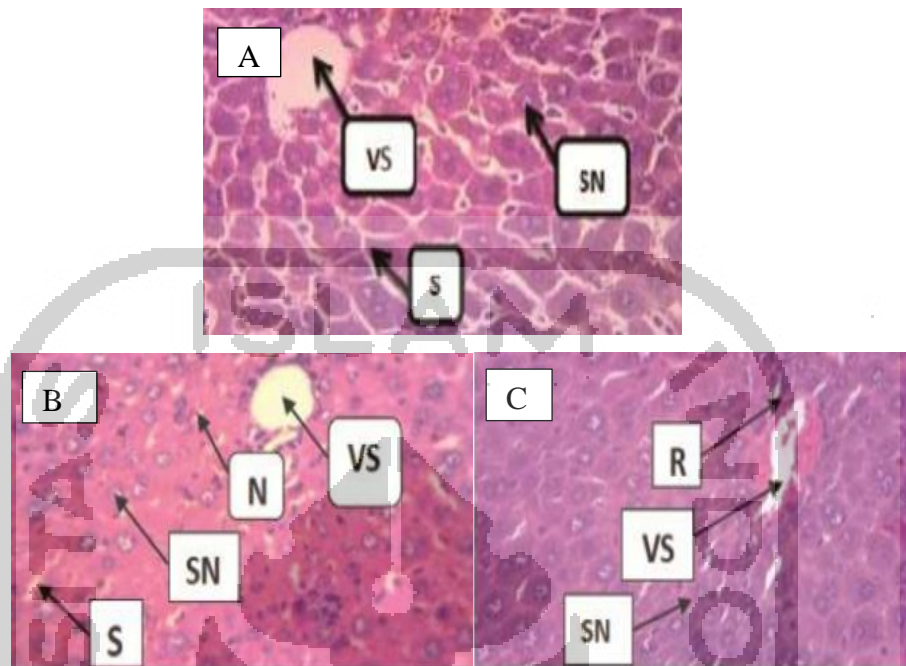


Gambar 2. 1 Organ Hati
(Sihombing *and* Raflizar, 2010)

2.1.4.2 Histopatologi Hati

Hati merupakan organ sasaran dari senyawa-senyawa toksik yang masuk kedalam tubuh dikarenakan peran hati yang bekerja sebagai pemetabolisme dan detoksifikasi zat seperti makanan, obat dan lain-lain (Burcham, 2014). Terdapat dua jenis kerusakan hati yang disebabkan oleh obat, yaitu kerusakan akut dan kronis. Kerusakan akut meliputi luka sitotoksik (nekrosis atau steatosis), dan luka kolestatik. Sedangkan kerusakan kronis meliputi sirosis, nekrosis, hepatitis peliosis, steatosis dan lain sebagainya (Handani *et al.*, 2018). Toksikologi hati terjadi karena berbagai macam mekanisme yang menyebabkan kerusakan hati. Hati dijadikan Organ sasaran uji ketoksikan karena sebagian besar toksikan yang

masuk melewati sistem gastrointestinal, dan setelahnya dibawa oleh vena porta hati menuju hati (Guyton *and* Hall, 1997).



Gambar 2. 2 Histopatologi Hati
(Sugihartini *and* Fajri, 2017).

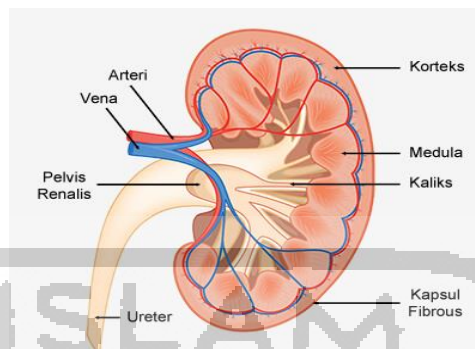
Keterangan ; VS : Vena Sentralis, SN : Inti Sel Normal, S : Sinusoid.
N : Nekrosis, R : Infiltrasi Sel Radang.

2.1.5 Ginjal

2.1.5.1 Anatomi Ginjal

Secara anatomis ginjal terbagi menjadi 2 bagian korteks dan medula ginjal. Di dalam korteks terdapat berjuta-juta nefron sedangkan di dalam medula banyak terdapat duktuli ginjal. Nefron adalah unit fungsional terkecil dari ginjal yang terdiri atas tubulus kontortus proksimal, tubulus kontortus distal, dan tubulus koligentes. Setiap ginjal memiliki sisi medial cekung, yaitu hilus tempat masuknya syaraf, masuk dan keluarnya pembuluh darah dan pembuluh limfe, serta keluarnya ureter dan memiliki permukaan lateral yang cembung (Sugihartini *and* Fajri, 2017). Ginjal berfungsi sebagai organ pengkresi xenobiotik dan metabolitnya serta menyingkirkan buangan metabolisme normal. Ginjal memiliki volume aliran darah yang tinggi, mengkonstrasikan toksikan pada filtrat, membawa toksikan melalui sel tubulus, dan mengaktifkan toksikan tertentu.

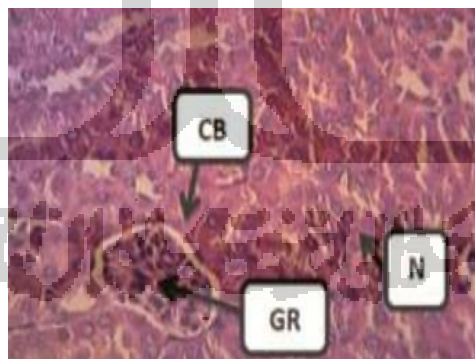
Karenanya ginjal termasuk organ sasaran dari uji ketoksikan suatu senyawa obat atau produk.



Gambar 2. 3 Organ Ginjal
(Sugihartini *and* Fajri, 2017).

2.1.4.2 Histopatologi Ginjal

Dibandingkan dengan organ lain, ginjal termasuk organ sasaran utama efek toksik karena berbagai senyawa termasuk toksikan diekskresi lewat ginjal (Burcham, 2014). Gambaran klinis yang timbul akibat uji toksik suatu senyawa obat pada ginjal dapat berupa oligouria sampai anemia yang terjadi beberapa jam hingga beberapa hari. Dalam beberapa kasus dapat terjadi kerusakan vaskuler, penyumbatan saluran kemih (Prabawati *et al.*, 2013). Secara mikroskopis kelainan dijumpai pada tubulus kontortus proksimal berupa degenerasi hidropis, degenerasi lemak, nekrosis dan kalsifikasi.



Gambar 2. 4 Histopatologi Ginjal Normal
(Sugihartini *and* Fajri, 2017).

Keterangan ; GR : Glomerulus, CB : Capsula Bouman,
N : Inti Sel Normal.

2.1.6 Produk YACONA®

YACONA® merupakan produk obat tradisional yang diproduksi oleh PT. Natura Alam Persada, yang terdiri dari kombinasi daun yakon (*Smallanthus sonchifolius*) 250mg, daun salam (*Eugenia polyantha*) 150mg dan sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Ness.) 100mg. Produk ini telah memiliki ijin BPOM dengan nomor registrasi TR 18331174 dengan nama produk YACONA®, kemasan dus, botol @120 kapsul dengan berat @500mg.



Gambar 2. 5 Produk YACONA

Sumber : <https://naturapersada.co.id/products-2/>

Berikut adalah tiga klasifikasi tanaman dari komposisi produk YACONA® ;

2.1.6.1 Yakon (*Smallanthus sonchifolius*)

2.1.6.1.1 Klasifikasi Yakon

Berdasarkan studi terbaru oleh Robinson, tanaman yakon diklasifikasikan sebagai berikut:

Kingdom : *Plantae*

Divisi : *Magnoliophyta*

Kelas : *Magnoliopsida*

Ordo : *Asterales*

Famili : *Asteraceae*

Genus : *Smallanthus*

Spesies : *Smallanthus sonchifolius* (Poepp. & Endl.) H. Robinson



Gambar 2. 6 Tanaman Yacon
(Ardanareswari, 2014)

2.1.6.1.2 Deskripsi Yacon

Daun yacon merupakan tumbuhan yang ditemukan di pegunungan Andes, Peru, yang digunakan dalam pengobatan tradisional. Secara morfologi, tumbuhan yacon merupakan tumbuhan herbal dengan tinggi 1,5-3 meter. Bagian atasnya tersusun daun yang lebar dan bunga yang berwarna kuning tersusun teratur, akarnya besar mirip dengan tanaman kentang manis, tetapi pada tanaman yacon memiliki rasa yang lebih manis. Bagian akar tersusun atas 4-20 tuber yang dapat mencapai panjang 25 cm dengan diameter 10 cm. Tanaman yacon memiliki nama daerah yang berbeda-beda, seperti; tanaman insulin (Indonesia); aymara dan quechua (Andes); jicama, chicama, shicama, jiquima, dan jiquimilla (Ekuador) (Ardanareswari, 2014).

2.1.6.1.3 Kandungan Senyawa

Daun tanaman yacon mengandung komponen fenol seperti klorogenik, kafein, dan felurik. Selain fenol daun yacon juga mengandung protein, lipid, serat dan sakarida, katekon, terpen, dan flavonoid (Pahlawan *and* Oktaria, 2016). Pada penelitian lain disebutkan bahwa daun yacon juga memiliki kandungan fruktooligosakarida, flavonoid, *smallanthaditerpenic acid*, *octadecatrienoic acid* dan *Smallanthaditepenic acid A, B, C, D* yang dapat menurunkan kadar glukosa darah. Kita ketahui bahwa fruktooligosakarida merupakan gula dengan kandungan kalori lebih rendah dibanding gula lainnya (Nurmawati and Wulandari, 2018).

2.1.6.1.4 Khasiat Yakon

Daun yakon dalam bentuk teh dapat menurunkan kadar gula darah serta meningkatkan kadar insulin pada tikus yang terinduksi bahan *diabetic* (Nurmawati *and* Wulandari, 2018). Pada sebuah penelitian dijelaskan bahwa senyawa fenol dan flavonoid pada daun dapat menurunkan kadar glukosa darah dan memperbaiki sel beta pankreas (Pahlawan *and* Oktaria, 2016). Baroni menyebutkan bahwa ekstrak yakon hingga dosis 5000mg/kgBB tidak menimbulkan efek toksik (Baroni *et al.*, 2008).

2.1.6.2 Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Ness.)

2.1.6.2.1 Klasifikasi Sambiloto

Sambiloto adalah salah satu dari jenis tumbuhan yang termasuk dalam suku *acanthaceae*, berikut adalah klasifikasinya :

- Kingdom : *Plantae*
- Divisi : *Spermatophyta*
- Kelas : *Dicotyledoneae*
- Ordo : *Slanales*
- Famili : *Acanthaceae*
- Genus : *Andrographis*
- Spesies : *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Ness.



Gambar 2. 7 Tanaman Sambiloto
(Santa, 1996)

2.1.6.2.2 Deskripsi Sambiloto

Tumbuhan sambiloto merupakan tumbuhan semusim, dengan tinggi 50-90 cm, batang yang disertai dengan banyak cabang berbentuk segi empat.

Daun tunggal, bertangkai pendek, letak berhadapan bersilang, bentuk lanset, pangkal runcing, ujung meruncing, tepi rata, permukaan atas daun berwarna hijau tua, bagian bawah daun berwarna hijau muda, panjang 2-8 cm, lebar 1- 3 cm. Bunga tumbuh dari ujung batang atau ketiak daun, berbentuk tabung, kecil-kecil, warnanya putih bernuda ungu. Memiliki buah kapsul berbentuk jorong, panjang sekitar 1,5 cm, lebar 0,5 cm, pangkal dan ujung tajam, bila masak akan pecah membujur menjadi 4 keping. Biji gepeng, kecil-kecil, warnanya coklat muda. Tumbuhan ini dapat dikembangbiakkan dengan biji atau stek batang (Yanti *and* Mitika, 2017).

2.1.6.2.3 Kandungan Senyawa

Daun sambiloto memiliki kandungan minyak atsiri, saponin, polifenol, flavonoid, saponin, garam kalium dan myonositol (Paramitha *and* Rahmanisa, 2016). Senyawa flavonoid dapat bekerja secara langsung terhadap sel beta pankreas, dengan memicu pengaktifan kaskade sinyal cAMP dalam memperkuat sekresi insulin yang disensitisasi oleh glukosa (Hikmah *et al.*, n.d.). Kandungan herba sambiloto yaitu andrografolid, neo-andrografolid, panikulin, mineral (kalium, kalsium, natrium), flavonoid, asam kersik, dan damar. Zat aktif (berkhasiat obat) ialah andrografolid yang rasanya sangat pahit (Mardiana *and* Handayani, 2017). Selain itu daun sambiloto mengandung saponin, alkaloid, dan tannin yang dapat digunakan sebagai obat (Yanti *and* Mitika, 2017).

2.1.6.2.4 Khasiat Sambiloto

Kegunaan dari sambiloto yang didukung dari data klinis antara lain sebagai profilaksis dan pengobatan gejala infeksi pernafasan atas, seperti flu dan sinusitis, bronkitis, dan faringotonsilitis, infeksi saluran kemih, dan diare akut. Sedangkan penggunaan sambiloto untuk pengobatan tradisional meliputi pengobatan disentri basiler, kolitis, batuk, dispepsia, demam, hepatitis, malaria, ulser pada mulut, luka, tuberkulosis, gigitan ular berbisa, otitis media, vaginitis, penyakit radang panggul, cacar air, eksim, dan luka bakar (Yanti *and* Mitika, 2017). Pada sebuah penelitian ekstrak sambiloto yang di uji ketoksikannya

secara akut menyebutkan bahwa ekstrak dikategorikan tidak toksik (Suharmati and Roosiermatie, 2012).

2.1.6.3 Salam (*Eugenia polyantha* (Wight))

2.1.6.3.1 Klasifikasi Salam

Adapun klasifikasi tumbuhan salam sebagai berikut:

Kingdom : *Plantae*
 Superdivisi : *Spermatophyta*
 Kelas : *Dicotyledoneae*
 Order : *Myrtales*
 Famili : *Myrtaceae*
 Genus : *Syzygium*
 Species : *Syzygium polyanthum* (Wight.) Walp



Gambar 2. 8 Tanaman Salam
(Dewi, 2013)

2.1.6.3.2 Deskripsi Salam

Pohon, bertajuk rimbun, tinggi sampai 25 meter. Daun tunggal, bila diremas berbau harum, bertangkai pendek, panjang tangkai daun 5-10 mm, helai daun berbentuk jorong memanjang. Panjang 7-15 cm, lebar 5-10 cm. Ujung dan pangkal daun meruncing, tepi rata. Permukaan atas berwarna coklat tua. Tulang daun menyirip dan menonjol pada permukaan bawah. Tulang cabang halus. Perbungaan berupa malai, keluar dari ranting, berbau harum (Permenkes, 2016).

2.1.6.3.3 Kandungan Salam

Daun salam memiliki beberapa kandungan senyawa diantaranya adalah minyak atsiri, tanin, flavonoid (Permenkes, 2016). Pada sebuah penelitian disebutkan kandungan lain dari daun salam yaitu tanin, minyak atsiri, sitral dan eugenol, zat warna dan flavonoid. Flavonoid yang terkandung di dalam daun salam merupakan salah satu golongan senyawa yang dapat menurunkan kadar glukosa darah dan memperbaiki fungsi pankreas (Hikmah *et al.*, *n.d.*). Flavonoid sebagai antioksidan yang mempunyai peranan penting dalam kesehatan manusia yaitu dapat mencegah penyakit degeneratif yang berhubungan dengan stres oksidatif akibat penuaan sel-sel organ atau sistem dalam tubuh salah satunya seperti diabetes mellitus (Dewi, 2013).

2.1.6.3.4 Khasiat Salam

Daun salam memiliki khasiat untuk menyembuhkan tekanan darah tinggi, kolesterol tinggi, diare, sakit maag, mabuk akibat alkohol, dan diabetes mellitus (Hikmah *et al.*, *n.d.*). Daun salam juga mempunyai kemampuan sebagai astringen yaitu dapat mempresipitasikan protein selaput lendir dan membentuk suatu lapisan yang melindungi usus, sehingga menghambat asupan glukosa yang mengakibatkan laju penurunan glukosa darah (Dewi, 2013). Pada sebuah penelitian ekstrak daun salam yang di uji ketoksikannya secara akut menyebutkan bahwa LD₅₀ yang didapat sebesar 19,473g/kgBB dan dikategorikan tidak toksik (Suharmiati *and* Roosihermiatie, 2012).

2.1.7 Tikus Putih Galur Wistar

Pemilihan hewan uji yang digunakan menurut metode OECD 425 biasanya menggunakan hewan uji tikus berjenis kelamin betina. Dari studi literatur pada jenis kelamin biasanya menunjukkan perbedaan dalam sensitivitas, pada uji LD₅₀ seringkali menggunakan tikus betina karena memiliki tingkat sensitivitas lebih tinggi terhadap perlakuan. Kriteria hewan yang digunakan yakni hewan uji dengan kondisi sehat, berkelamin betina, nulipara dan tidak hamil, berusia antara 8 minggu sampai 12 minggu. (Anonim, 2001a).

Pada penelitian farmakologi diketahui bahwa hewan uji yang banyak digunakan adalah hewan pengerat, terutama tikus putih (*Rattus norvegicus L.*).

Klasifikasi tikus putih (*R. norvegicus*) adalah sebagai berikut :

Kingdom: *Animalia*

Famili : *Muridae*

Genus : *Rattus*

Spesies : *Rattus norvegicus* (Adiyati, 2011).

Alasan penggunaan tikus Wistar sebagai hewan uji adalah karena tikus Wistar memiliki sistem faal yang mirip dengan manusia (Fitria, 2014). Pada penelitian lain disebutkan bahwa alasan menggunakan tikus putih sebagai hewan coba adalah karena mudah diperoleh dalam jumlah banyak. Mempunyai respon yang cepat, memberikan gambaran secara ilmiah yang mungkin terjadi pada manusia dan harganya relatif murah (Sihombing and Raflizar, 2010).



Gambar 2. 9 Tikus Wistar
(Adiyati, 2011)

2.2 Landasan Teori

Produk YACONA[®] merupakan produk herbal yang digunakan sebagai obat antidiabetes. Produk YACONA[®] terdiri dari kombinasi daun yakon (*Smallanthus sonchifolius*), daun salam (*Eugenia polyantha*), dan sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Ness.). Sebuah penelitian menjelaskan mengenai uji toksisitas akut tanaman yakon, sambiloto serta salam, seperti Baroni yang menyebutkan bahwa ekstrak yakon hingga dosis 5000mg/kgBB tidak menimbulkan efek toksik (Baroni *et al.*, 2008). Dan pada sebuah penelitian kombinasi ekstrak sambiloto dan ekstrak daun salam yang di uji ketoksikannya secara akut menyebutkan bahwa LD₅₀ yang didapat sebesar 19,473g/kgBB dan dikategorikan tidak toksik (Suharmiati and Roosihermiatie, 2012).

2.3 Hipotesis

Produk YACONA[®] tidak menyebabkan ketoksikan pada tikus *Wistar* betina dilihat dari nilai LD₅₀ serta gambaran histopatologi organ ginjal dan hati.

2.4 Kerangka Konsep Penelitian

