

## **BAB IV**

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Penelitian ini ditujukan untuk mengetahui tingkat potensi ketoksikan produk YACONA<sup>®</sup> pada tikus betina galur *Wistar*. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai batasan keamanan dan memperkirakan resiko penggunaan pada manusia. Penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia nomor 58/Ka.Kom.Et/70/KE/VII/2019 (lampiran 3b).

#### **4.1 Pengamatan Gejala Toksik**

Pengamatan gejala toksik pada hewan uji dilakukan untuk mengetahui perubahan-perubahan yang terjadi setelah pemberian produk YACONA<sup>®</sup>. Produk YACONA<sup>®</sup> diberikan pada 5 ekor hewan uji yang sudah dipuaskan selama 10 jam namun tetap diberikan minum. Setelah pemejanaan tikus tidak langsung diberi makan, sehingga memaksimalkan penyerapan produk YACONA<sup>®</sup> dipencernaan hewan uji (Anonim, 2001a).

Pengamatan gejala toksik dilakukan terhadap 5 ekor tikus dengan dosis yang sama yakni 2000mg/kgBB. Tikus diamati selama 24 jam dengan siklus 4jam pengamatan intensif pada gejala yang timbul, kemudian diamati 20 jam secara berkala dan berlanjut sampai 14 hari. Gejala yang diamati meliputi perilaku, kondisi pencernaan dan pernafasan, sistem saraf pusat serta kematian. Dari hasil pengamatan intensif 4 jam gejala yang muncul berupa perilaku gelisah atau ketidaknyamanan ditandai dengan gerakan tikus yang menggaruk-garuk bagian mulut secara berulang, dan nampak gejala lemah yang ditandai dengan sifat seperti mengantuk setelah pemberian produk YACONA<sup>®</sup>. Hasil pengamatan selama 14 hari diketahui tidak menimbulkan kematian, dan pada 1 ekor tikus mengalami masalah defekasi (feses lembek kemudian feses keras dan hitam) yang terjadi selama 5 hari. Dapat dikatakan LD<sub>50</sub> produk YACONA<sup>®</sup> diatas 2000mg/kgBB.

Pada sebuah penelitian diketahui pemberian ekstrak sambiloto dosis 500mg/kgBB yang diberikan setiap hari selama 10 hari pada hewan uji mencit

tidak menunjukkan adanya efek samping pada pertumbuhan, selera makan dan atau produksi feses. Hewan uji masih tetap energik serta pemeriksaan darah lengkapnya dalam kondisi normal (Jarukamjorn *and* Nemoto, 2008). Pada mencit yang diberikan ekstrak sambiloto (10mg/kgBB) secara oral selama 7 hari menunjukkan tidak adanya kematian pada hewan uji (Syahreza, 2018). Hasil tersebut membenarkan penelitian Suharmiati yang menyebutkan bahwa kombinasi ekstrak daun salam dan sambiloto termasuk dalam senyawa tidak toksik (Suharmiati *and* Roosihermiatie, 2012).

Berikut adalah tabel pengamatan gejala :

**Tabel 4.1** Pengamatan Gejala Toksisitas 4 jam intensif produk YACONA® pada dosis 2000mg/kgBB

| Gejala Toksisitas  | Tikus ke- |   |   |   |   |
|--------------------|-----------|---|---|---|---|
|                    | 1         | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Tremor             | -         | - | - | - | - |
| Lemah              | -         | + | + | - | - |
| Perilaku Gelisah   | +         | + | + | + | + |
| Terengah-engah     | -         | - | - | - | - |
| Defekasi           | -         | - | - | - | - |
| Letargi            | -         | - | - | - | - |
| Ekor kaku          | -         | - | - | - | - |
| Iritasi mata       | -         | - | - | - | - |
| Gerakan Berlebihan | -         | - | - | - | - |
| Koma               | -         | - | - | - | - |
| Mati               | -         | - | - | - | - |

**Tabel 4. 2** Pengamatan Gejala Toksisitas 14 hari secara berkala produk YACONA® pada dosis 2000mg/kgBB

| Gejala Toksisitas  | Tikus ke- |   |   |   |   |
|--------------------|-----------|---|---|---|---|
|                    | 1         | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Tremor             | -         | - | - | - | - |
| Lemah              | -         | - | - | - | - |
| Perilaku Gelisah   | -         | - | - | - | - |
| Terengah-engah     | -         | - | - | - | - |
| Defekasi           | -         | + | - | - | - |
| Letargi            | -         | - | - | - | - |
| Ekor kaku          | -         | - | - | - | - |
| Iritasi mata       | -         | - | - | - | - |
| Gerakan Berlebihan | -         | - | - | - | - |
| Koma               | -         | - | - | - | - |
| Mati               | -         | - | - | - | - |

Keterangan : (-) tidak nampak gejala, (+) nampak gejala.

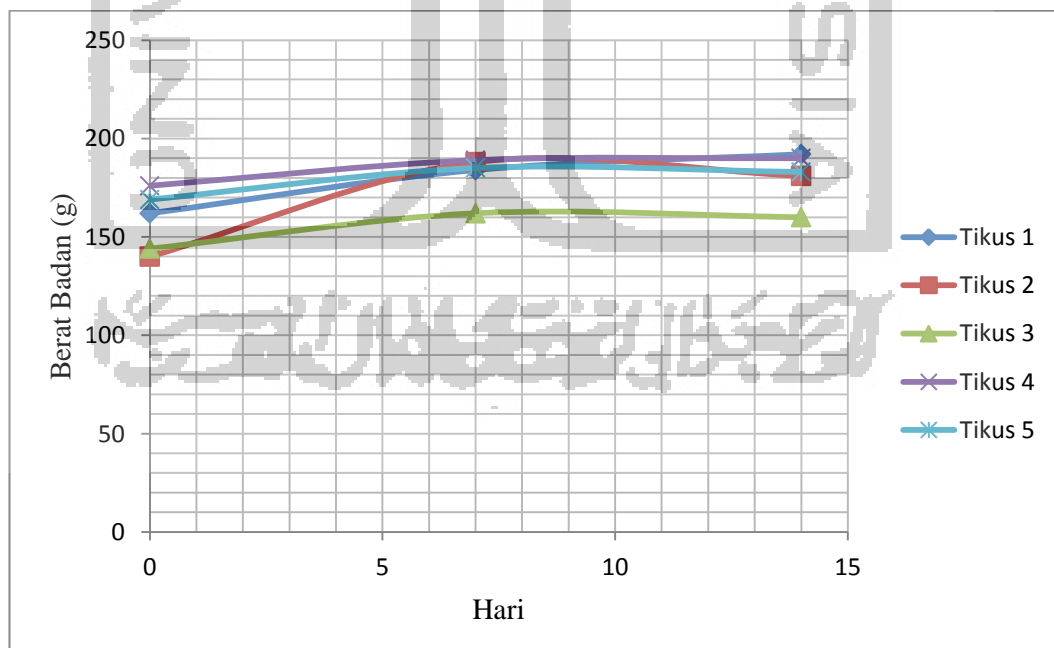
## 4.2 Pengamatan Berat Badan

Selama uji toksisitas berlangsung, berat badan diamati untuk mengetahui apakah pemberian produk YACONA<sup>®</sup> dapat mempengaruhi kenaikan berat badan hewan uji. Penimbangan berat badan dilakukan 1 minggu sekali pada 5 tikus uji selama 14 hari. Sehingga data berat badan yang didapat yakni bobot tikus hari ke-0, hari ke-7 dan hari ke-14.

Diketahui terjadi peningkatan berat badan pada kelima tikus dari hari ke-0, hari ke-7 dan hari ke-14 dengan pembuktian analisis ANOVA. Dari hasil analisis ANOVA didapatkan nilai  $F$  5,067395 dan nilai  $F$  crit 3,885294. Diketahui jika  $F > F$  crit maka berbeda signifikan, sehingga dapat disimpulkan bahwa selama pemberian produk YACONA<sup>®</sup> pada tikus Wistar betina dapat mempengaruhi berat badan tikus. Analisis ANOVA lihat lampiran 6.

**Tabel 4. 3** Berat badan tikus dosis 2000mg/kgBB selama 14 hari.

| Tikus ke- | Hari  |       |        |
|-----------|-------|-------|--------|
|           | Ke- 0 | Ke- 7 | Ke- 14 |
| 1         | 162   | 184   | 192    |
| 2         | 140   | 188   | 181    |
| 3         | 144   | 162   | 160    |
| 4         | 176   | 189   | 190    |
| 5         | 169   | 185   | 183    |

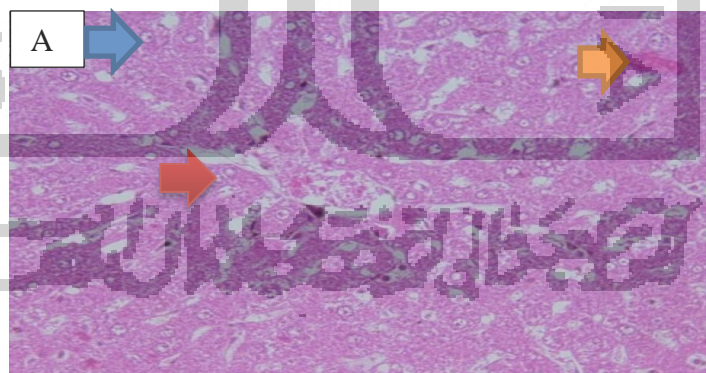


**Gambar 4. 1** Grafik Berat Badan Tikus dosis 2000mg/kgBB selama 14 hari.

### 4.3 Gambaran Histopatologi Hati Tikus *Wistar* Betina




Hasil preparat histopatologi hati kelima tikus dengan dosis 2000mg/kgBB menunjukkan adanya akumulasi glikogen, multifokal cyst dan tidak adanya perubahan. Pada 3 tikus mengalami akumulasi glikogen, pada 1 tikus mengalami multifokal cyst dan pada 1 tikus tidak mengalami perubahan. Akumulasi glikogen terjadi pada 3 tikus yakni tikus ke 1, 4 dan 5. Akumulasi glikogen ditandai dengan adanya masa granuler eosinofilik di sitoplasma, ukuran hepatosit membesar (hipertrofi) dan terlihat vakuola berbatas tidak jelas di sitoplasma. Dalam keadaan normal glikogen ditemukan di dalam sitoplasma sel hepar. Secara biopsi kelihatan buih bergaris-garis halus, sedangkan pada autopsi kelihatan glikogen lisis setelah kematian berlangsung. Pada kasus penelitian obat herbal jaringan yang diserang adalah hepatosit yang berada disekitar kapiler hepar, tetapi pada penelitian ini tidak terdapat kerusakan hepatosit tersebut (Fahmi *et al.*, 2015). Akumulasi glikogen yang terjadi pada hati diduga akibat hewan uji tidak dipuaskan makan sebelum di euthanasia dan bersifat reversibel.

Pada penelitian lain, diketahui bahwa pemberian ekstrak sambiloto dosis 2000mg/kgBB yang diberikan pada tikus secara oral dapat menyebabkan perubahan histopatologi hati berupa kongesti vena centralis, dilatasi sinusoid dan oedema hati. Namun setelah dilakukan analisis statistik, diperoleh hasil yang tidak berbeda secara bermakna pada semua hewan uji (Najiha, 2016).



**Gambar 4. 2** Histopatologi hati tikus dosis 2000mg/kgBB yang mengalami akumulasi glikogen (pewarnaan HE, perbesaran 400x)

Keterangan :

-  : terlihat adanya masa granuler eosinofilik
-  : terlihat adanya pembesaran hepatosit
-  : terlihat vakuola berbatas tidak jelas

Dengan dosis 2000mg/kgBB produk YACONA<sup>®</sup> menunjukkan keadaan multifokal cyst yang terjadi pada 1 tikus yakni tikus ke-2. Multifokal cyst merupakan keadaan dimana terjadi perubahan histopatologi berupa kista dengan jumlah lebih dari satu dan berukuran besar. Hasil penelitian ikegawa keadaan multifokal cyst terjadi akibat korelasi tingginya insiden *Pancreatic ductal adenocarcinoma* (PDAC) dan *intraductal papillary mucinous neoplasm* (IPMN) (Ikegawa *et al.*, 2018). Pendapat lain, multifokal cyst merupakan keadaan dimana terdapat cairan (dapat berupa protein) didalam hepatosit hati.

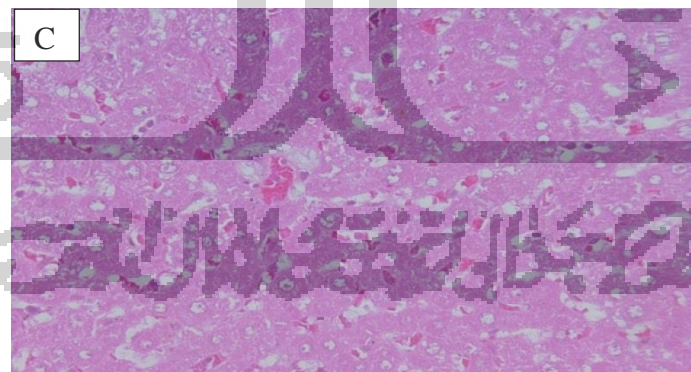


**Gambar 4. 3** Histopatologi hati tikus dosis 2000mg/kgBB yang mengalami multifokal cyst (pewarnaan HE, perbesaran 400x)

Keterangan :

➡ihat adanya multifokal cyst

Pada tikus ke-3 tidak mengalami perubahan pada histopatologi hati dengan pemberian dosis 2000mg/kgBB.



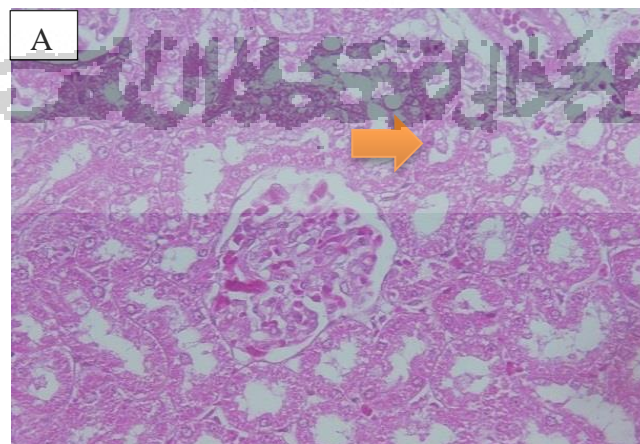
**Gambar 4. 4** Histopatologi hati tikus dosis 2000mg/kgBB yang tidak mengalami perubahan (pewarnaan HE, perbesaran 400x)

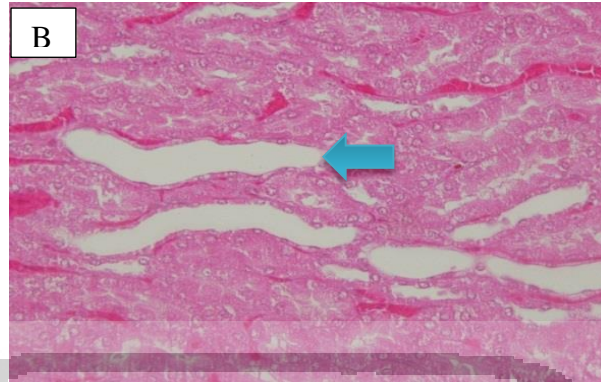
Sehingga dapat dikatakan bahwa produk YACONA dosis 2000mg/kgBB pada uji toksisitas akut menyebabkan terjadinya kondisi akumulasi glikogen di hati.

#### 4.4 Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus *Wistar* Betina

Hasil preparat histopatologi ginjal kelima tikus dengan dosis 2000mg/kgBB menunjukkan adanya nefrosis dan dilatasi lumen tubuli (nefrosis). Pada 4 tikus mengalami nefrosis, pada 1 tikus mengalami dilatasi lumen tubuli (nefrosis). Nefrosis merupakan kondisi dimana terjadi pembengkakan atau penyempitan pada tubuli ginjal. Menurut penelitian Soepraptini, zat kimia yang terlalu banyak dalam ginjal, diduga akan mengakibatkan kelainan pada sel hingga kerusakan sel (Soepraptini *et al.*, 2012). Pada kondisi dilatasi lumen tubuli, merupakan kondisi dimana lumen tubuli ginjal mengalami pelebaran namun pada sel epitel ginjal tidak mengalami perubahan. Istilah lain, nefrosis ditandai adanya kebengkakan sel epitel tubuli dengan vakuola berbatas tidak jelas di sitoplasma sehingga kumen tubuli tampak menyempit (Anderson, 2005). Selain dapat disebabkan karena pemberian senyawa uji yang terlalu banyak, nefrosis juga dapat diduga akibat pencucian organ setelah dieuthanasia.

Pada penelitian lain, diketahui bahwa pemberian ekstrak sambiloto dosis 2000mg/kgBB yang diberikan pada tikus secara oral dapat menyebabkan perubahan histopatologi ginjal berupa cellular cast, granular cast dan degenerasi hidrofik. Namun setelah dilakukan analisis statistik, diperoleh hasil yang tidak berbeda secara bermakna pada semua hewan uji (Najiha, 2016). Pada penelitian Syahreza, pemberian ekstrak sambiloto dosis 1g/kgBB pada tikus atau kelinci secara oral selama 7 hari menunjukkan tidak ada pengaruh secara signifikan terhadap berat badan, jumlah darah, fungsi hati, fungsi ginjal serta organ lainnya (Syahreza, 2018).





**Gambar 4. 5** Histopatologi ginjal tikus dosis 2000mg/kgBB, A : mengalami nefrosis, B : mengalami dilatasi lumen tubuli (pewarnaan HE, perbesaran 400x)

Keterangan :

-  : terdapat Nefrosis
-  : terdapat Nefrosis lumen tubuli

