

Uji Toksisitas Akut Ekstrak Buah *Bruguiera gymnorrhiza* pada Tikus (*Rattus norvegicus*)

(Acute Toxicity Test of *Bruguiera gymnorrhiza* Fruit Extract In Rats (*Rattus norvegicus*))

Salman Al Farisi, Al Munawir, Zahrah Febianti
Fakultas Kedokteran, Universitas Jember
Jln. Kalimantan 37, Jember 68121
e-mail: salman_salmanalfarisi@yahoo.co.id

Abstract

Bruguiera gymnorrhiza (bakau) fruit has a great potency as a traditional medicine, but the safety has not known yet, therefore a test to determine the toxic effects of this fruit into living thing is needed. This research aimed to determine the acute toxicity effect of *Bruguiera gymnorrhiza* fruit extracts in rats based on Loomis criteria. This research was an experimental research laboratory with Post Test Only Control Group Design. Ten rats were divided into two groups. The control group was fed with a standard food while the treatment group was given *Bruguiera gymnorrhiza* (bakau) fruit extract at a dose of 5.000 mg/kg BB. After 24 hours, two groups were observed by calculating the number of the dead rats, if there was no dead rat, they were sacrificed for an autopsy for liver histopathological examination. The result of this research showed there was no dead rat during the treatment process. Histopathological examination of rat liver cells showed no necrosis, degeneration, inflammation, fibrosis, and cirrhosis. Conclusion of this research was *Bruguiera gymnorrhiza* (bakau) fruit had no toxic effects and could be clasified as "Practical Not Toxic" in Loomis criteria.

Keywords: *Bruguiera gymnorrhiza* (bakau) fruit, the acute toxicity effect, rat

Abstrak

Buah *Bruguiera gymnorrhiza* (bakau) memiliki potensi yang besar sebagai obat tradisional, namun masih belum diketahui tingkat keamanan penggunaannya. Sehingga diperlukan suatu uji untuk mengetahui seberapa besar efek toksik yang ditimbulkan dari buah ini kepada makhluk hidup. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek toksisitas akut ekstrak buah *Bruguiera gymnorrhiza* pada tikus berdasarkan kriteria Loomis. Penelitian ini merupakan penelitian *experimental laboratoris* dengan rancangan penelitian *Post Test Only Control Group Design*. Sebanyak 10 ekor tikus dibagi menjadi dua kelompok. Kelompok kontrol diberi makan minum standart sedangkan kelompok perlakuan diberi tambahan diet berupa ekstrak buah *Bruguiera gymnorrhiza* dengan dosis 5.000 mg/Kg BB. Setelah 24 jam, dilakukan pengamatan dengan cara menghitung jumlah tikus yang mati, jika tidak ditemukan tikus yang mati maka tikus dikorbankan untuk dilakukan pemeriksaan histopatologi pada organ hati. Hasil penelitian menunjukkan tidak didapatkan tikus yang mati selama proses perlakuan. Gambaran histopatologi sel hati tikus, tidak ditemukan adanya gambaran nekrosis, degenerasi, inflamasi, fibrosis, dan sirosis. Kesimpulan penelitian ini adalah buah *Bruguiera gymnorrhiza* tidak memiliki efek toksik dan termasuk dalam kriteria "Praktis Tidak Toksik" berdasarkan kriteria Loomis.

Kata kunci: Buah *Bruguiera gymnorrhiza* (bakau), efek toksisitas akut, tikus

Pendahuluan

Bruguiera gymnorrhiza (bakau) merupakan salah satu tanaman yang bisa dijadikan sebagai obat. Pada buah *Bruguiera gymnorrhiza* terdapat kandungan senyawa bioaktif seperti fenol, flavonoid dan terpenoid [1]. Fenol memiliki efek menguntungkan bagi kesehatan, salah satunya adalah mengurangi resiko penyakit jantung dan antioksidan [2]. Flavonoid merupakan antioksidan yang bekerja sebagai pencegah kanker dengan cara menghambat angiogenesis [3]. Terpenoid mempunyai kemampuan sebagai antibakteri, mekanisme terpenoid sebagai antibakteri dengan cara bereaksi dengan porin (protein transmembran) sehingga mengakibatkan pertumbuhan bakteri terhambat dan mati [4]. Selain itu, *Bruguiera gymnorrhiza* juga banyak mengandung senyawa *cyclic disulfides* seperti *brugiesufrol*, *brugierol*, dan *isobrugierol* yang juga memiliki manfaat serupa [5].

Buah *Bruguiera gymnorrhiza* ini memiliki potensi besar sebagai obat, namun masih belum diketahui tingkat keamanan penggunaannya. Untuk menguji efek toksik ini dapat dilakukan uji toksisitas terhadap ekstrak buah *Bruguiera gymnorrhiza*.

Toksisitas didefinisikan sebagai suatu kemampuan zat kimia dalam menimbulkan kerusakan pada organisme baik saat digunakan atau saat berada dalam lingkungan. Timbulnya keracunan dapat disebabkan oleh dosis dan cara pemberian yang salah. Toksisitas suatu bahan dapat diketahui dengan mempelajari efek-efek dari paparan bahan terhadap organisme. Uji toksisitas suatu senyawa dibagi menjadi dua golongan yaitu uji toksisitas umum dan uji toksisitas khusus. Pengujian toksisitas umum meliputi pengujian toksisitas akut, subkronik, dan kronik. Sedangkan pengujian toksisitas khusus meliputi uji potensiasi, uji kekarinogenikan, uji reproduksi, kulit, mata, dan perilaku [6].

Uji toksisitas akut dilakukan untuk mengukur derajat efek toksik suatu senyawa yang terjadi dalam waktu singkat, yaitu 24 jam, setelah pemberian dalam dosis tunggal [7]. Parameter toksisitas akut yang digunakan untuk melihat keamanan buah *Bruguiera gymnorrhiza* dalam pengobatan adalah nilai LD_{50} .

LD_{50} adalah dosis tertentu yang diharapkan menimbulkan kematian 50% respon kematian pada populasi hewan coba dalam jangka waktu tertentu [8]. Terdapat 3 metode yang paling sering digunakan untuk menghitung

harga LD_{50} yaitu metode trevan, metode aritmatik Miller Tainter 1994 [9] dan metode farmakope indonesia III (FI III) [10].

Hati merupakan salah satu organ tubuh yang berperan penting dalam metabolisme obat. Sebagai pusat metabolisme, hati menerima berbagai zat yang diserap dari saluran cerna, termasuk zat toksik dalam frekuensi dan konsentrasi yang tinggi [11]. Toksisitas suatu zat dapat diidentifikasi melalui target organ dengan berbagai parameter, salah satunya adalah dengan melihat gambaran histopatologi pada organ tersebut. Oleh karena itu, gambaran histopatologi sel hati sebagai penyusun utama jaringan hati dapat dijadikan sebagai salah satu parameter untuk mengetahui adanya kerusakan pada sel hati [12]. Untuk dapat mengevaluasi kerusakan sel hati, gambaran histopatologi sel hati dapat diamati dengan menggunakan metode Ishak skor atau metode Knodell skor [13].

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui toksisitas akut ekstrak buah *Bruguiera gymnorrhiza* pada tikus berdasarkan kriteria Loomis (1978).

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratoris dengan rancangan penelitian yang digunakan adalah *the post test only control group design*. Penelitian dilaksanakan di laboratorium Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Jember dan Laboratorium Fisiologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

Sampel terdiri dari 10 ekor tikus. Hewan coba dibagi menjadi 2 kelompok yakni kelompok kontrol yang tidak diberi ekstrak buah *Bruguiera gymnorrhiza* dan kelompok perlakuan yang diberi ekstrak buah *Bruguiera gymnorrhiza* dengan jumlah masing-masing 5 ekor tikus tiap kelompok.

Ekstrak buah *Bruguiera gymnorrhiza* diberikan dengan dosis 5.000 mg/Kg BB. Masing-masing kelompok diberikan perlakuan selama 1 X 24 jam secara peroral dengan sonde lambung. Setelah seluruh perlakuan selesai, maka dilakukan pengamatan pada seluruh kelompok dengan cara menghitung jumlah tikus yang mati. Jika tidak ditemukan tikus yang mati, maka tikus dikorbankan untuk dilakukan otopsi. Otopsi dilakukan dengan cara pembedahan dan mengambil organ hati untuk pemeriksaan histopatologi.

Data yang diperoleh dari penelitian ini berupa data kuantitatif dan kualitatif. Data kuantitatif yang akan diperoleh yaitu jumlah tikus yang mati, kemudian dianalisa untuk mengetahui potensi toksisitas akut (LD_{50}) ekstrak buah *Bruguiera gymnorrhiza*, sedangkan data kualitatif yang akan diperoleh berupa gejala efek toksik terhadap organ hati pada tikus.

Hasil Penelitian

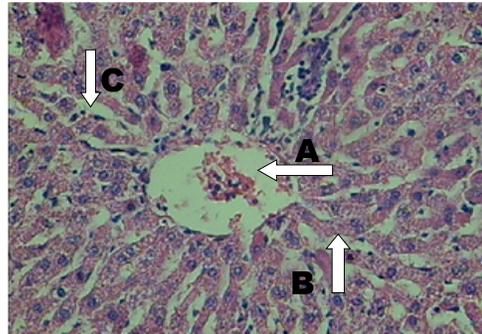
Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dalam waktu 24 jam diperoleh data bahwa dari masing-masing kelompok perlakuan tidak didapatkan tikus yang mati ataupun sakit selama proses perlakuan. Dosis yang diberikan pada kelompok perlakuan sudah sampai batas dosis maksimal (5.000 mg/Kg BB) yang diperbolehkan pada tikus dan ternyata tidak menimbulkan kematian tikus. Maka dalam hal ini dosis tertinggi tersebut dinyatakan sebagai LD_{50} semu.

Hasil ini tidak dapat dimasukkan dalam kriteria Loomis, karena LD_{50} yang didapatkan bukan LD_{50} sesungguhnya. Berdasarkan kesepakatan para ahli, bila pada dosis maksimal tidak ditemukan adanya kematian pada tikus maka jelas senyawa tersebut termasuk "Praktis Tidak Toksik" [14].

Hasil pemeriksaan gambaran histopatologi pada sel hati tikus setelah diberikan ekstrak buah *Bruguiera gymnorrhiza* dengan dosis maksimal (5.000 mg/Kg BB) dalam waktu 24 jam dapat dilihat pada gambar 1.

Pemeriksaan gambaran histopatologi pada sel hati tikus dilakukan secara mikroskopis terhadap masing-masing preparat pada pembesaran 100x dan 400x. Berdasarkan hasil penelitian dan pengamatan gambaran histopatologi sel hati tikus, struktur jaringan pada kelompok perlakuan yang diberi ekstrak buah *Bruguiera gymnorrhiza* dengan dosis 5.000 mg/Kg BB tidak ditemukan adanya gambaran nekrosis, degenerasi, inflamasi, fibrosis dan sirosis sehingga dapat diambil kesimpulan dari penilaian knodell skor gambaran histopatologi sel hati tikus dalam keadaan normal. Pada gambaran histopatologi sel hati tikus, juga didapatkan gambaran hepatosit yang tersusun radier, sinusoidnya hanya terdiri atas lapisan tak utuh yang tak beraturan dan vena sentralisnya nampak bulat.

Gambaran ini sangat mirip dengan gambaran normal sel hati sehingga dapat memperkuat asumsi bahwa gambaran histopatologi sel hati tikus dalam keadaan normal.



Gambar 1 Gambaran histopatologi sel hati tikus pembesaran 100x, (A) vena sentralis, (B) sel hepatosit, (C) sel sinusoid.

Pembahasan

Berdasarkan hasil pengamatan yang telah dilakukan pada hewan coba tikus dapat diketahui bahwa ekstrak buah *Bruguiera gymnorrhiza* tidak memberikan efek toksik. Hal ini dapat disebabkan karena pada saat perlakuan tidak diberikan pelarut Na-CMC. Na-CMC adalah turunan dari selulosa dan sering dipakai dalam industri farmasi dan industri pangan, atau digunakan dalam bahan makanan untuk mencegah terjadinya retrogradasi. Khusus di bidang farmasi, ada empat sifat fungsional yang penting dari Na-CMC yaitu untuk stabilisator, pembentuk gel, pengental, dan sebagai pengemulsi [15]. Pemberian Na-CMC pada ekstrak buah *Bruguiera gymnorrhiza* sebagai bahan pendispersi dengan tujuan untuk meningkatkan viskositas. Dengan adanya Na-CMC ini maka partikel-partikel yang tersuspensi akan terperangkap atau tetap tinggal ditempatnya dan tidak mengendap oleh pengaruh gaya gravitasi [16].

Lethal Dose 50% (LD_{50}) yang didapatkan dari penelitian ini merupakan LD_{50} semu. Dikatakan LD_{50} semu jika dosis yang diberikan sudah sampai pada batas dosis maksimal (5.000 mg/Kg BB) yang diperbolehkan pada tikus dan tidak menimbulkan kematian tikus. Berdasarkan kesepakatan para ahli, bila pada dosis maksimal tidak ada kematian

pada tikus maka jelas senyawa tersebut termasuk "Praktis Tidak Toksik".

Hasil pengujian LD₅₀ pada ekstrak buah *Bruguiera gymnorrhiza* dipengaruhi oleh beberapa faktor. Faktor-faktor tersebut adalah spesies, strain, jenis kelamin, umur, berat badan, kesehatan hewan, suhu lingkungan, dan perkandangan. Jenis kandang (berlubang-lubang/padat) dan jenis alas kandang juga dapat mempengaruhi reaksi hewan terhadap ketoksikan [17].

Pengujian LD₅₀ bukan satu-satunya pengujian yang digunakan untuk menilai toksisitas suatu bahan obat atau zat. Pengujian lain yang perlu dilakukan adalah pengujian lanjutan untuk memperkuat analisa keracunan dan toksisitas suatu bahan obat.

Pada pengamatan gambaran histopatologi sel hati tikus, secara umum struktur jaringan pada kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak buah *Bruguiera gymnorrhiza* dengan dosis maksimal (5.000 mg/Kg BB) tidak ditemukan adanya gambaran nekrosis, degenerasi, inflamasi, fibrosis dan sirosis sehingga dapat diambil kesimpulan dari penilaian knodell skor gambaran histopatologi sel hati tikus dalam keadaan normal.

Dari sudut pandang patologik, hati merupakan organ yang sederhana, dengan ragam respon yang terbatas terhadap kerusakan hati. Prinsip cedera obat dan toksin yang dapat menyebabkan kerusakan hati dikatakan bahwa reaksi obat dapat diklasifikasikan sebagai reaksi yang dapat diduga (*intrinsik*) atau yang tidak dapat diduga (*idiosinkratik*). Reaksi obat yang dapat diduga (*intrinsik*) dapat terjadi pada semua orang yang mengalami akumulasi obat hingga jumlah tertentu. Reaksi yang tidak dapat diduga (*idiosinkratik*) bergantung pada idiosinkrasi penjamu, terutama kecenderungan penjamu menghasilkan respon imun terhadap rangsangan antigen, dan kecepatan penjamu memetabolisme bahan penyebab [18].

Kerusakan hati dapat meliputi struktur maupun gangguan fungsi hati. Kerusakan struktur hati dapat berupa nekrosis hepatosit yang nyata, degenerasi, kematian sel dan fibrosis. Kerusakan fungsi hati dapat kita diagnosis melalui uji untuk fungsi *ekskresi* dan *metabolisme* seperti bilirubin, galaktosa, pemeriksaan enzim yang berhubungan dengan kerusakan sel yaitu SGOT, SGPT [19]. Kerusakan hati dapat disebabkan oleh infeksi,

virus, obat, trauma, atau karena bahan kimia alami atau sintetik (*hepatotoksik*) [20].

Hati merupakan organ utama metabolisme yang sering mengalami kerusakan karena obat itu sendiri. Hal ini disebabkan sebagian besar toksikan yang masuk ke dalam tubuh setelah diserap oleh usus halus dibawa ke hati oleh vena porta hati sehingga dapat meracuni hati [21]. Obat-obatan akan mengalami metabolisme di hepar dan akan terjadi perubahan struktur kimia yang dikatalisis oleh enzim yang dihasilkan oleh mikrosom sel hepatosit yang disebut biotransformasi. Obat-obatan akan diubah menjadi metabolit yang biasanya kurang aktif dari obat asalnya atau bisa juga inaktif. Cidera hati akut akan menyebabkan perubahan metabolisme yang kemudian akan mengakibatkan perubahan struktur dan perubahan fungsi [22].

Daya toksisitas yang rendah pada ekstrak buah *Bruguiera gymnorrhiza* dapat dimanfaatkan untuk meningkatkan efek buah *Bruguiera gymnorrhiza* sebagai bahan yang berkhasiat obat. Dengan demikian kerugian yang akan ditimbulkan dari penggunaan obat asal tanaman *Bruguiera gymnorrhiza* dapat dicegah atau ditanggulangi.

Simpulan dan Saran

Pemberian ekstrak buah bakau (*Bruguiera gymnorrhiza*) pada tikus tidak memberikan efek toksik dengan LD₅₀ semu pada uji toksisitas akut. LD₅₀ ekstrak buah bakau (*Bruguiera gymnorrhiza*) termasuk dalam kriteria "Praktis Tidak Toksik" berdasarkan kriteria Loomis (1978).

Perlu dilakukan penelitian uji toksisitas subkronik, kronik untuk mengetahui keamanan dari ekstrak buah *Bruguiera gymnorrhiza* serta penelitian toksisitas akut terhadap hewan uji lain yang memiliki nilai penelitian yang lebih tinggi.

Daftar Pustaka

- [1] Homhual S, Bunyaphatsara N, Zhang HJ, Harunsalee A, Pezzuto JW, Fong HHS, et al. Bruguiesulfurool, a new sulfur compound from *Bruguiera gymnorrhiza*. *Planta Med.* 2006; 72: 255-260.
- [2] Supriyono T. Kandungan beta karoten, polifenol total dan aktivitas merantas radikal bebas kefir susu kacang hijau (*vigna radiata*) oleh pengaruh jumlah starter (*lactobacillus bulgaricus* dan *candida kefir*) dan konsentrasi glukosa. Tesis. Semarang: Universitas Diponegoro. 2008.

- [3] Jenie RI, Meiyanto E, Muwanti R. Efek Antiangiogenik Ekstrak Etanol Daun Sambung Nyawa (*Gynura procumbens* (Lour.) Merr.) pada Membran Korio Alantois (CAM) Embrio Ayam. *Majalah Farmasi Indonesia*. 2006; 17(1): 50-55.
- [4] Cowan M. Plant Product as Antimicrobial Agent. *Clinical Microbiology Reviews*. 1999; 12 (4): 564-582.
- [5] Huang TS, Lee CC, Liu KJ. Diastereoisomeric macrocyclic polysulfides from the mangrove *Bruguiera gymnorrhiza*. *Phytochemistry. Jurnal*. 2009; 06.
- [6] Loomis TS. *Essentials of toxicology*. 3rd ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1978.
- [7] Harmita RM. Insulin, Glukagon, dan Antidiabetik Oral. Edisi 4. *Farmakologi dan Terapi*. Jakarta: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2005: 467-77.
- [8] Assagaf F, Wullur A, Yudistira A. Uji Toksisitas Akut (Lethal Dose₅₀) Ekstrak Etanol Daun Gedi Merah (*Abelmoschus manihot* L.) Terhadap Tikus Putih Jantung Galur Wistar (*Rattus norvegicus*. L). *Jurnal Ilmiah Farmasi UNSTRAT*. 2013; 2(1): 24.
- [9] Supriyono. "Pengujian Lethal Dosis (LD50) Ekstrak Etanol Biji Buah Duku (*Lansium Domesticum* Corr) Pada Mencit (*Mus musculus*)". Tidak diterbitkan. Skripsi. Bogor: Institut Pertanian Bogor; 2007.
- [10] Priyanto, Sunaryo H. Mekanisme, Terapi Antidotum, dan Penilaian Resiko. Edisi II. Jakarta: Leskonfi (Lembaga Studi dan Konsultasi Farmakologi); 2010: 182-183.
- [11] Katzung BG. *Farmakologi Dasar & Klinik*. Ed 10. Jakarta: EGC; 2010: 969-971.
- [12] Banks WJ. *Applied Veterinary Histology*. 3rd Ed. USA: Mosby; 1992.
- [13] Goodman DZ. Grading and Staging Systems for Inflammation and Fibrosis in Chronic Liver Diseases. *Journal of Hepatology*. 2007; 598-607.
- [14] Atmojo DD. "Uji toksisitas akut penentuan LD50 ekstrak valerian (*Valleriana officinalis*) terhadap mencit BALB/C". Tidak diterbitkan. Skripsi. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; 2009: 8.
- [15] Hercules Incorporated. *Sodium Carboxymethylcellulose Physical and Chemical Properties*. USA: Hercules Incorporated; 1999.
- [16] Potter N. *Food Science*. The AVI Publishing. Inc. Westport. Connecticut. 1986.
- [17] Lu FC. *Basic Toxicology: Fundamentals Target Organs and Risk Assessment*. 2nd ed. Jakarta: Universitas Indonesia; 1995: 105-111.
- [18] Robinson R. *Taxonomy and Genetics In The Laboratory Rat*. 1st ed. New York: Academic Press; 1979.
- [19] Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata MK, Setiati S. *Buku Ajar ilmu Penyakit Dalam*. Edisi Kelima. Jakarta: Internal Publisng; 2009.
- [20] Katzung BG. *Farmakologi Dasar & Klinik*. Ed 10. Jakarta: EGC; 2010: 969-971
- [21] Lu FC. *Basic Toxicology: Fundamentals Target Organs and Risk Assessment*. 2nd ed. Jakarta: Universitas Indonesia; 1995: 206.
- [22] Adikara IPA, Winaya IBO, Sudira IW. Studi Histopatologi Hati Tikus (*Rattus norvegicus*) yang diberi Ekstrak Etanol Daun Kedondong (*Spondias dulcis*. G. Forst) Secara Oral. *Buletin Veteriner Udayana*. 2013; 5(2): 111.