
**TOKSISITAS AKUT INFUSA KULIT ARI
KACANG TANAH (*Arachis hypogea* L.) PADA MENCIT *BALB/ C***

Risha Fillah Fithria*¹, Ririn Lispita Wulandari¹, Devi Nisa Hidayati¹, Lilis Rejeki¹

¹ Bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang
Jl. Menoreh Tengah X/22 Sampangan-Semarang 50236
e-mail: rishafithria@yahoo.com

INTISARI

Infusa kulit ari kacang tanah (KAKT) telah terbukti sebagai antitrombositopenia, namun belum ada penelitian tentang standar keamanannya. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi gejala efek toksik, potensi ketoksikan dan histopatologi hepar mencit jantan galur *Balb/C* setelah pemberian dosis tunggal infusa KAKT. Penelitian ini menggunakan *randomized matched posttest only control group design*. Dua puluh lima ekor hewan uji dibagi dalam 5 kelompok dosis per oral, yaitu infusa KAKT dosis 0,026; 0,052; 0,104; 0,208g/20gBB; dan kontrol negatif CMC Na 0,5%. Masa pengamatan dilakukan selama 14 hari. Hasil penelitian menunjukkan pemberian dosis tunggal infus KAKT mempunyai LD₅₀ semu yaitu >0,208g/20gBB yang bermakna praktis tidak toksik. Gejala yang perlu diwaspadai pada infusa KAKT yaitu perilaku pasif, bradipnea, perubahan warna bulu, kerontokan bulu, serta penurunan berat badan pada dosis 3 dan 4. Belum dapat dipastikan apakah kerusakan hepar berupa radang, nekrosis, dan degenerasi albuminosa disebabkan oleh infusa KAKT atau penyebab lain.

kata kunci: toksisitas akut, infusa, kulit ari kacang tanah

ABSTRACT

Peanut shell (PS) infusion has been shown to be antithrombocytopenia, but there has been no research on safety standards. This study aims to identify the symptoms of toxic effects, the potency of toxicity and histopathology of liver male Balb/C mice after a single dose of PS infusion. This research uses randomized matched posttest only control group design. Twenty five mice were divided into 5 orally dosage groups, ie, PS infusion with a dose of 0,026; 0.052; 0.104; 0.208 g/20gBW; and negative control of CMC Na 0.5%. The observation period is for 14 days. The results showed that single dose of PS infusion had a pseudo LD₅₀ value ie > 0.208g/20gBW which was practically non toxic. Symptoms to watch out for the BW infusion were passive behavior, bradycnea, hair color change, hair loss, and weight loss at doses of 3 and 4. It is unclear whether liver damage ie inflammation, necrosis, and albuminous degeneration caused by PS infusion or other causes.

keywords: acute toxicity, infusion, peanut shell

Corresponding author:

Risha Fillah Fithria

Bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang
Jl. Menoreh Tengah X/22 Sampangan-Semarang 50236, e-mail: rishafithria@yahoo.com

PENDAHULUAN

Bahan alam dikenal sebagai obat tradisional yang sering digunakan masyarakat untuk pencegahan dan pengobatan berbagai penyakit karena pemakaiannya dan pembuatannya sangat sederhana serta khasiat umumnya hanya berdasarkan pengalaman secara turun-temurun. Seiring berkembangnya dunia pengobatan banyak penelitian untuk membuktikan efektifitas tanaman yang dipercaya masyarakat memiliki khasiat, kemudian dikembangkan dalam berbagai sediaan agar lebih praktis dikonsumsi karena banyaknya minat masyarakat untuk menjadikan bahan alam sebagai obat (WHO, 1993 ; Depkes RI, 2000).

Salah satu bahan alam yang digunakan masyarakat adalah air rebusan kulit ari kacang tanah (KAKT), yang secara empiris dipercaya dapat menyembuhkan penyakit demam berdarah. Penggunaan KAKT dibuat dengan cara merebus 10 gram KAKT dalam 1000 mL air (Dyah, 2016). Cara perebusan bahan herbal disebut juga dengan ekstraksi. Beberapa metode ekstraksi dengan cara perebusan yaitu infundasi dan dekoksi (Depkes RI, 2014).

KAKT mengandung senyawa bermanfaat seperti tanin, flavonoid dan asam fenolat terkonjugasi (Ozora, dkk., 2006). Penelitian Win dkk (2011) membuktikan bahwa kandungan kulit ari kacang tanah sebagian besar yaitu senyawa fenolik salah satunya flavonoid (Dewi, dkk., 2013). Senyawa flavonoid di alam sebagian besar ditemukan dalam bentuk glikosida dimana salah satu gugus hidroksinya tersubstitusi dengan gula sehingga flavonoid merupakan senyawa yang bersifat polar (Markham, 1988). Senyawa flavonoid yang terkandung dalam tanaman betadin terbukti dapat meningkatkan jumlah trombosit (Sundaryono, 2011). Penelitian Infusa kulit ari kacang tanah yang dilakukan sebelumnya membuktikan bahwa KAKT memiliki efektivitas dalam mengatasi trombositopenia karena demam berdarah, namun penelitian ini belum dipublikasikan (Fithria, dkk, 2018).

Bahan alam diteliti dan dikembangkan agar dapat dimanfaatkan sebagai obat untuk manusia, oleh karena itu perlu dilakukan uji toksisitas agar dapat menilai keamanan suatu bahan alam yang dijadikan sebagai obat. Pemakaian obat tradisional meskipun secara turun-temurun tidak dapat dijamin sepenuhnya aman, karena obat ini merupakan senyawa asing bagi tubuh (Wahyono, dkk., 2006). Menurut permenkes tahun 2012 obat tradisional harus memenuhi syarat sebelum diedarkan dimana syarat yang harus terpenuhi meliputi keamanan, manfaat dan mutu obat tradisional. Salah satu uji untuk membuktikan syarat keamanan adalah uji toksisitas akut.

Berdasarkan hal tersebut, peneliti melakukan uji toksisitas akut infusa ari kacang tanah menggunakan mencit jantan galur *Balb/c* secara oral dengan perlakuan dosis tunggal bertingkat. Evaluasi uji toksisitas dilakukan dengan mengamati bagaimana gejala klinis, perubahan berat badan, gambaran histopatologi organ hepar mencit dan potensi ketoksikan (LD_{50}).

METODE PENELITIAN

Penelitian ini termasuk jenis penelitian eksperimental menggunakan *randomized matched posttest only control grup design*. Variabel penelitian adalah sebagai berikut :

1. Variabel bebas yaitu variasi dosis infusa kulit ari kacang tanah (*Arachis hypogea L.*) per oral.
2. Variabel tergantung yaitu jumlah kematian hewan uji, gejala klinis berupa gerakan (tremor, konvulsi, paralisis dan kesadaran menurun), perubahan tingkah laku (perubahan sikap atau aneh seperti lompat dan berputar berlebihan atau menggeliat, penjilatan, pencakaran, vokalisasi luar biasa, gelisah), saluran cerna (diare dan sembelit), pernafasan (bradipnea dan trakipnea), perubahan berat badan serta gambaran histopatologi hepar hewan coba.
3. Variabel terkontrol yaitu umur hewan uji, jenis kelamin hewan uji, serta jumlah asupan makanan dan minuman hewan uji tiap 24 jam.

Bahan penelitian

Tanaman yang digunakan dalam penelitian ini adalah kacang tanah yang diperoleh dari Desa Pledokan Dusun Resowinangun Rt 01 Rw 04 Kabupaten Semarang Kecamatan Sumowono. Cairan penyari yang digunakan untuk infusa kulit ari kacang tanah adalah air.

Bahan untuk uji toksisitas akut adalah kloroform (Brataco) untuk mematikan hewan uji sebelum dilakukan proses pembedahan. Bahan untuk mengawetkan organ hepar digunakan *Buffer Neutral Formalin* (BNF) 10%. Bahan untuk pengecatan preparat jaringan organ hepar adalah hematoksilin dan eosin (HE) (Brataco).

Alat penelitian

Alat yang digunakan untuk membuat infusa kulit ari kacang tanah adalah tampah, timbangan elektrik (OHAUS), panci besar, sendok kayu, kompor listrik, panci infusa, termometer, sendok, kain flanel, corong, dan alat-alat gelas (IWAKI PYREX).

Alat yang digunakan untuk uji toksisitas akut adalah timbangan hewan uji, kandang mencit, sonde peroral untuk mencit, botol kecil tempat organ, cawan petri, gunting bedah, pinset anatomi, microtom, objek glass, deck glass, dan mikroskop.

Teknik Pemilihan Hewan Uji

Penelitian ini menggunakan hewan uji mencit jantan galur *Balb/c* dengan jumlah hewan yang digunakan 45 ekor dibagi dalam 9 kelompok. Perhitungan jumlah mencit pada tiap kelompok mengikuti metode konvensional dan *fixed dose method* yang terdapat dalam BPOM pedoman uji toksisitas nonklinis secara *in vivo* tahun 2014^a.

Hewan uji dipilih berdasarkan kriteria sebagai berikut :

1. Kriteria inklusi
 - a. Mencit strain *Balb/c*
 - b. Jenis kelamin jantan
 - c. Berat badan 20-25 gram
 - d. Umur 6-8 minggu
 - e. Tidak terdapat abnormalitas anatomi yang tampak
2. Kriteria eksklusi
 - a. Mencit sakit sebelum penelitian
 - b. Mencit mati sebelum penelitian

JALANNYA PENELITIAN

1. Determinasi tanaman

Determinasi tanaman dilakukan untuk mengetahui identitas tanaman yang akan digunakan dalam penelitian yaitu kacang tanah. Tanaman kacang tanah dideterminasi di Laboratorium Ekologi dan Biosintetik Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Diponegoro.

2. Pembuatan infusa kulit ari kacang tanah

Pembuatan infusa kulit ari kacang tanah dilakukan di Laboratorium Fitokimia Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang. Biji kacang tanah seberat 5 kg yang sudah bersih, disortasi untuk memisahkan kacang tanah yang kisut dan berwarna coklat kehitaman. Biji kacang tanah dioven pada suhu 40°C hingga berwarna merah kecoklatan, kemudian segera diayak sehingga kulit ari kacang tanah terlepas dari bijinya. Kulit ari kacang tanah diinfus dalam air dengan perbandingan 1:10 selama 15 menit yang mulai dihitung saat suhu mencapai 90°C sambil diaduk, setelah itu larutan disaring menggunakan kain flanel bersih dan ditempatkan dalam *becker glass*

3. Uji toksisitas infusa kulit ari kacang tanah

Sebelum mendapat perlakuan, 25 ekor mencit *Balb/C* jantan sehat berusia 6-8 minggu dengan berat badan 20-25 gram, diadaptasikan (aklimatisasi) serta diberi *makan* dan minum selama 7 hari. Selama proses adaptasi dilakukan pengamatan kondisi umum serta dilakukan penimbangan berat badan setiap hari. Tujuan aklimatisasi yaitu agar hewan uji dapat menyesuaikan diri dengan lingkungan. Proses aklimatisasi dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang.

Hewan uji selanjutnya dibagi dalam lima kelompok perlakuan yaitu infusa KAKT dosis 1-4 yaitu 0,026; 0,052; 0,104; 0,208g/20gBB; dan kontrol negatif diberi larutan CMC Na 0,5% sebanyak 0,5 mL/20gBB. Tiap kelompok diberi perlakuan hanya sekali pada hari pertama penelitian secara per oral setelah aklimatisasi (BPOM RI., 2014^a).

Pengamatan gejala klinik meliputi gerakan (tremor, konvulsi, paralisis, bringas, pasif), perubahan tingkah laku (perubahan sikap atau aneh seperti lompat dan berputar berlebihan atau menggeliat, penjilatan, pencakaran, vokalisasi luar biasa, gelisah, lakrimasi, salivasi), pernapasan (bradipnea dan takipnea), vasodilatasi (merah pada ekor dan telapak kaki),

perubahan warna kulit dan bulu, kerontokan bulu, saluran cerna (diare dan sembelit) dilakukan selama 14 hari setelah perlakuan pemberian ekstrak kulit ari kacang tanah. Penimbangan berat badan dilakukan pada hari ke-0 (sebelum perlakuan) dan hari ke-14 (setelah perlakuan). Penentuan potensi ketoksikan (LD_{50}) dilakukan dengan menghitung jumlah hewan coba yang mati setiap kelompok selama 14 hari setelah pemberian ekstrak, kemudian dianalisa menggunakan analisa *Probit*. Pengujian hari ke-14, satu ekor hewan uji pada masing-masing kelompok perlakuan diambil secara acak dan dikorbankan untuk dilakukan pengamatan organ hepar. Histopatologi organ hepar dimulai dari pembuatan preparat jaringan.

Preparat jaringan organ dibuat dengan cara, mula-mula mencit dibius dengan kloroform kemudian dilakukan diseksi atau pembedahan guna mengambil organ vital. Pengambilan organ tersebut dilakukan dengan cara hati-hati dan saksama agar organ yang diambil tetap terjaga keutuhannya dan jaringan tidak menjadi rusak. Organ yang sudah diambil dilakukan fiksasi atau pengawetan terhadap organ vital dengan cara direndam dalam larutan BNF 10%. Jaringan yang sudah diawetkan dipotong menggunakan mikrotom, sebelum itu dilakukan dulu dekalsifikasi guna menghilangkan kalsium yang ada dalam jaringan. Proses selanjutnya yaitu dehidrasi guna mengeluarkan cairan dehidran dan menggantinya dengan cairan yang dapat bercampur dengan dehidran atau paraffin. Organ yang sudah bebas dari cairan dehidran, dilakukan pembedahan atau impregnasi untuk menghilangkan cairan pembedahan (*clearing agent*) dari jaringan dan menggantinya dengan paraffin. Proses selanjutnya yaitu pewarnaan pada preparat jaringan organ (Hutapea, 2003).

ANALISIS DATA

Data yang dikumpulkan dalam penelitian ini berupa data kuantitatif dan kualitatif. Data kuantitatif yang diperoleh yaitu jumlah kematian hewan uji dan data perubahan berat badan setelah pemberian ekstrak etanol kulit ari kacang tanah. Jumlah mencit yang mati tiap kelompok dihitung, kemudian dianalisa menggunakan analisa *probit* untuk menentukan nilai LD_{50} . Data berat badan sebelum dan setelah perlakuan pada hari ke-14 diuji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk*, data yang memenuhi syarat normalitas dianalisa menggunakan *T-test dependent* untuk melihat apakah ada perubahan berat badan mencit secara signifikan sebelum dan setelah perlakuan ekstrak etanol kulit ari kacang tanah.

Data kualitatif berupa gejala efek toksik yang tampak kemudian dijabarkan secara deskriptif untuk mengevaluasi wujud efek toksik yang timbul. Data pemeriksaan histopatologi berupa preparat jaringan organ hepar mencit digunakan untuk mengevaluasi spektrum efek toksik. Pemeriksaan histopatologi dibaca menggunakan mikroskop elektron pada 3 lapang pandang dengan perbesaran 400x. Sasaran yang dibaca adalah terjadinya radang, nekrosis, dan degenerasi albuminosa pada sel hepar.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kematian hewan uji dan perhitungan potensi ketoksikan akut (LD_{50}) infusa kulit ari kacang tanah

Hasil pengamatan yang dilakukan selama 14 hari menunjukkan bahwa pemberian infusa kulit ari kacang tanah dengan dosis 0,026gram/20gramBB sampai dosis 0,208gram/20gramBB tidak mengakibatkan kematian pada mencit jantan galur *Balb/C*. Berdasarkan hasil yang diperoleh, nilai LD_{50} tidak dapat diketahui secara pasti atau tidak dapat ditetapkan karena pada dosis tertinggi dalam penelitian tidak ada hewan uji yang mati, sehingga nilai LD_{50} yang digunakan adalah nilai LD_{50} semu (LD_0) (Loomis, 1978; Donatus, 2001). Apabila nilai toksisitas akutnya rendah, tidak perlu menentukan nilai LD_{50} secara tepat karena suatu angka perkiraan saja sudah dapat memberikan manfaat dan anggapan bahwa semua toksisitas akut yang berbahaya dapat disingkirkan (Lu, 2010). Nilai LD_{50} semu infusa kulit ari kacang tanah berdasarkan hasil penelitian lebih dari 0,208 gram/20gramBB atau setara dengan 10,4 gram/ kgBB, sehingga infusa kulit ari kacang tanah tergolong dalam kriteria praktis tidak toksik pada tabel kriteria derajat toksitas (Loomis, 1978).

Gejala efek toksik infusa kulit ari kacang tanah

Pengamatan gejala toksik dilakukan setelah pemejanaan infusa kulit ari kacang tanah yaitu selama 8 jam pertama dan dilanjutkan sampai 14 hari. Gejala-gejala toksik ini diamati secara visualisasi atau kasat mata dan cenderung bersifat subjektif, sehingga untuk mengetahui gejala yang ditimbulkan maka harus dibandingkan dengan kebiasaan hewan uji ketika masa aklimatisasi maupun dengan kelompok kontrol negatif.

Pengamatan gejala klinis dosis 1 menunjukkan 3 ekor mencit pada hari pertama yang mengalami perilaku penjilatan berlebih. Hal serupa juga terjadi pada 1 ekor mencit yang berbeda pada hari ke-4, 5 dan 6. Perilaku penjilatan berlebih tersebut kemungkinan dapat terjadi karena adanya kandungan tanin dan flavonoid dalam infusa kulit ari kacang tanah. Tanin dan flavonoid dapat memberikan rasa pahit dan kesat pada tumbuhan (Heinrich, dkk., 2009). Perubahan gejala klinis lain yang teramati pada dosis 5 yaitu perilaku pasif yang dialami 2 ekor mencit pada hari ke-2, namun hari selanjutnya sampai pada hari akhir pengamatan, gejala pasif tersebut tidak tampak, artinya hewan uji bergerak secara normal.

Perubahan gejala klinis pada dosis 2 juga hampir sama dengan dosis 5, yaitu terdapat 3 ekor mencit yang mengalami perilaku penjilatan berlebih pada hari pertama dan hal yang serupa terjadi pada 1 ekor mencit yang sama pada hari ke-4 dan 1 ekor mencit yang berbeda terjadi pada hari ke-5. Perilaku pasif juga ditunjukkan pada 2 ekor mencit pada hari ke-2 saja.

Terdapat beberapa perubahan gejala klinis pada dosis 3 yaitu perilaku pasif, penjilatan berlebih, gelisah, bradipnea, diare, serta perubahan bulu yang berupa perubahan warna bulu dan kerontokan bulu hewan uji. Perilaku pasif terlihat tidak konsisten terjadi pada beberapa hewan uji di hari pertama sampai hari ke-6, kemudian muncul lagi pada beberapa hewan uji di hari ke-8, 10, 11 dan 12. Begitu juga perilaku penjilatan berlebih tampak pada beberapa hewan uji di hari pertama sampai hari ke-6, kemudian muncul lagi pada hari ke-8, 10 dan 11. Gelisah hanya dialami oleh 1 ekor hewan uji yang sama pada hari pertama dan hari ke-8, serta hewan uji yang berbeda pada hari ke-10. Bradipnea hanya muncul pada 3 ekor hewan uji hari pertama, kemudian 1 ekor hewan uji pada hari ke-8, lalu muncul lagi pada beberapa hewan uji yang berbeda pada hari ke-11 dan 12. Diare hanya muncul pada 1 ekor hewan uji di hari pertama. Perubahan warna bulu dari warna putih bersih menjadi putih kusam atau lebih gelap jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif dan mengalami kerontokan bulu hanya muncul pada 1 ekor hewan uji di hari ke-2 dan dialami juga oleh 2 ekor hewan uji yang berbeda pada hari ke-3.

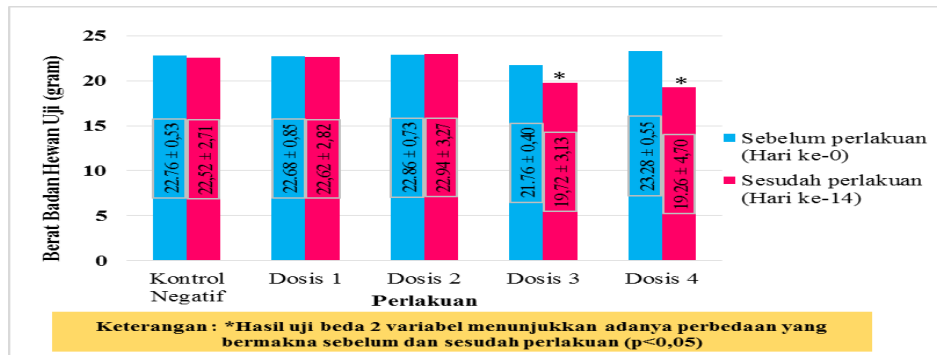
Perubahan gejala klinis pada dosis 4 yaitu perilaku pasif, penjilatan berlebih, gelisah, bradipnea, takipnea, perubahan warna bulu dan kerontokan bulu, serta sembelit. Gejala bradipnea dan takipnea diamati secara visual dengan cara melihat kecepatan pernapasan mencit apakah meningkat atau menurun dibandingkan dengan kelompok perlakuan kontrol negatif. Hampir sama dengan dosis 3, perubahan perilaku penjilatan berlebih dan gelisah tidak konsisten terjadi, hanya beberapa ekor hewan uji yang mengalami penjilatan berlebih pada hari pertama, ke-3, 4, 6, 7 dan 9, demikian juga gelisah hanya terjadi pada 1 ekor hewan uji di hari pertama dan hewan uji yang berbeda pada hari ke-2 dan 9. Gejala takipnea baru muncul pada dosis 4, namun juga tidak konsisten, bahkan hanya dialami 1 ekor hewan uji pada hari pertama; demikian juga sembelit yang baru muncul pada dosis 4, namun hanya muncul pada 4 ekor hewan uji pada hari pertama. Sehingga perubahan gejala gelisah, penjilatan berlebih, takipnea, diare, dan sembelit kemungkinan merupakan pengaruh faktor lain yaitu kondisi fisiologis masing-masing individu hewan uji. Gejala yang perlu diwaspadai yaitu perilaku pasif, bradipnea, perubahan warna bulu serta kerontokan bulu, karena keempat gejala tersebut hampir konsisten dialami oleh hewan uji pada dosis 4. Gejala perilaku pasif hampir konsisten terjadi pada beberapa hewan uji kelompok dosis 4 dalam 7 hari pertama pengamatan, dan terjadi pada seluruh hewan uji dalam 7 hari kedua pengamatan. Demikian halnya dengan bradipnea serta perubahan perubahan warna bulu dan kerontokan bulu yang terjadi secara konsisten pada seluruh hewan uji pada hari ke-10 sampai 14 hari pengamatan.

Kepasifan yang dialami pada hewan uji merupakan tanda umum ketoksikan dalam hal kereaktifan terhadap aneka rangsangan yang semuanya dapat berhubungan dengan sistem saraf pusat dan somatomotor. Perubahan warna bulu dan kerontokan bulu merupakan tanda umum ketoksikan yang mempengaruhi warna dan keutuhan bulu (Dipasquale dan Hayes, 2001), dalam hal

ini kemungkinan senyawa aktif dalam infusa KAKT dosis 4 dapat merubah warna bulu dari putih bersih menjadi putih kusam atau lebih gelap dibandingkan dengan warna bulu kelompok kontrol negatif dan menyebabkan kerontokan bulu sehingga bulu pada hewan uji yang diberikan dosis 4 terlihat lebih sedikit dibandingkan hewan uji kelompok kontrol negatif. Bradipnea yang dialami hewan uji merupakan tanda umum ketoksikan terhadap sistem kardiovaskular sehingga curah jantung dan denyut jantung berkurang. Hal ini mungkin dapat disebabkan oleh senyawa aktif yang berada dalam kulit ari kacang tanah yang memiliki efek ionotropik negatif terhadap jantung (Donatus, 2001).

Pengamatan perubahan berat badan mencit setelah pemberian infusa kulit ari kacang tanah

Perubahan berat badan mencit dimungkinkan dapat terjadi dari pengaruh infusa KAKT secara langsung, maupun secara tidak langsung seperti terjadinya penurunan nafsu makan setelah pemberian infusa KAKT sehingga berat badan mencit turun. Hasil pengamatan perubahan berat badan mencit jantan galur *Balb/C* dari penelitian ini dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Berat badan seluruh hewan uji sebelum (pada hari ke-0) dan sesudah (pada hari ke-14) perlakuan infusa kulit ari kacang tanah (KAKT). Data disajikan dalam nilai rata-rata ± standard error

Analisis preparat jaringan organ hepar mencit jantan galur *Balb/C* seluruh kelompok setelah perlakuan dengan infusa kulit ari kacang tanah

Hasil pemeriksaan preparat organ hepar mencit jantan *Balb/C* setelah pemberian IKAKT yang dibaca oleh Dokter Meira Dewi Kusuma Astuti. M.Si. Med, Sp.PA bagian Patologi Anatomi RSUP dr. Kariadi Semarang menunjukkan adanya perubahan pada tingkat seluler. Hasil pemeriksaan preparat jaringan organ hepar mencit tersaji pada Tabel I.

Hasil penelitian menunjukkan terjadi degenerasi albuminosa dan radang dengan derajat ringan sampai derajat sedang pada sel hepar mencit jantan *Balb/C* kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan infus KAKT dari dosis I – IV. Pangamatan mikroskopik sel hepar dibaca dalam tiga lapang pandang, dimana yang dimaksud lapang pandang adalah pembacaan mikroskopik sel hepar dari sisi yang berbeda. Sel hepar yang diamati berbentuk poligonal dan memiliki inti sel (Astuti, 2017).

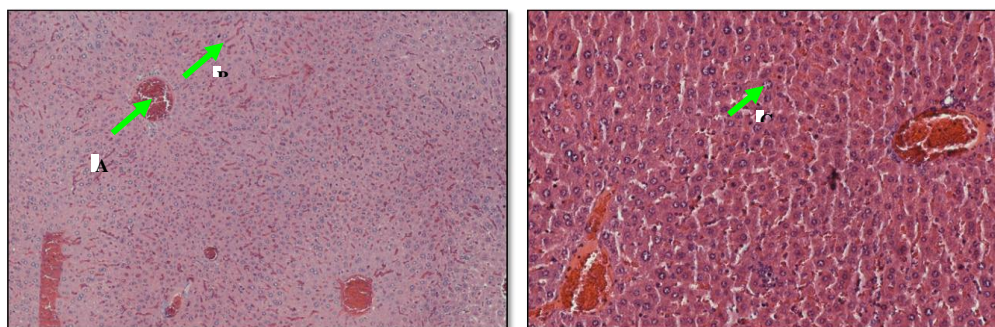
Tabel I. Hasil pengamatan mikroskopik organ hepar hewan uji seluruh perlakuan

Keterangan Jenis Kerusakan	Kontrol Negatif			IKAKT Dosis 1			IKAKT Dosis 2			IKAKT Dosis 3			IKAKT Dosis 4		
	Lapangan pandang			Lapangan pandang			Lapangan pandang			Lapangan pandang			Lapangan pandang		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Degenerasi Albuminosa	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Radang	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	-
Nekrosis	R/S	R/S	R/S	R/S	R/S	R/S	R/S	R/S	-	R/S	R/S	R/S	-	R/S	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Keterangan : (-): Tidak mengalami kerusakan; (+): Mengalami kerusakan; **R:** Ringan; **S:** Sedang

Kerusakan degenerasi albuminosa atau degenerasi parenkimatososa atau disebut degenerasi bengkak keruh ialah bentuk degenerasi yang paling ringan, berupa pembengkakan dan kekeruhan sitoplasma dengan munculnya granula-granula dalam sitoplasma akibat endapan protein.

Degenerasi ini merupakan degenerasi sangat ringan dan bersifat reversibel, dimana degenerasi hanya terjadi pada mitokondria dan retikulum endoplasma akibat rangsangan yang mengakibatkan gangguan oksidasi. Sel yang sakit tidak dapat mengeliminasi air sehingga tertimbun di dalam sel, sehingga sel mengalami pembengkakan (Underwood, 1999). Kerusakan sel hepar degenerasi albuminosa dapat dilihat dengan adanya kongesti (perluasan) dan bendungan atau distensi dalam sinusoid (celah atau parit pemisah antar sel hepar yang satu dengan yang lain), akibatnya sirkulasi darah menjadi lambat dan oksigenasi ke jaringan hati menurun sehingga sinusoid terlihat pecah atau melebar dan terdapat ruang kosong pada sitoplasma serta inti sel yang nampak “ngebyur” (Astuti, 2017). Degenerasi albuminosa merupakan tanda awal kerusakan hepar sementara akibat adanya paparan senyawa asing dan dapat pulih kembali jika paparan dihentikan. Hasil pengamatan kelompok perlakuan kontrol negatif dan infus KAKT dosis 1-4 dalam penelitian ini mengalami degenerasi albuminosa pada hepar hewan uji. Degenerasi albuminosa pada kelompok kontrol negatif yang diberi aquadest kemungkinan disebabkan oleh beberapa faktor seperti faktor stress atau hewan uji sudah mengalami kerusakan pada hepar sebelum perlakuan, karena pada dasarnya aquadest bukanlah bahan iritan (BPOM, 2014^a). Degenerasi albuminosa pada kelompok perlakuan infus KAKT dosis 1-4 belum dapat disimpulkan terjadi akibat pemberian infus KAKT. Salah satu gambar preparat yang menunjukkan terjadinya kerusakan degenerasi albuminosa pada hepar mencit jantan *Balb/C* dari penelitian ini disajikan dalam gambar 2.

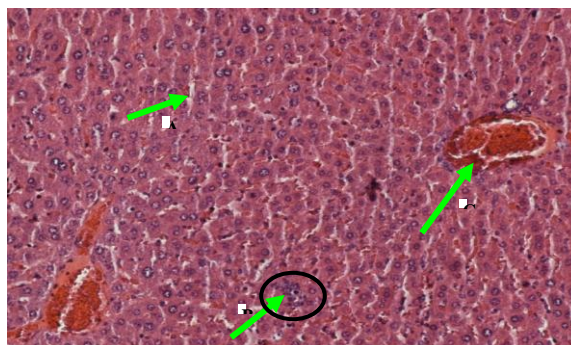


Keterangan :

- A. Vena sentralis
- B. Sinusoid yang mengalami distensi atau membentuk bendungan
- C. Sel hepar yang mengalami degenerasi albuminosa

Gambar 2. Gambaran mikroskopik sel hepar yang mengalami degenerasi albuminosa

Radang adalah salah satu penanda kerusakan hepar akibat adanya paparan yang menimbulkan respon inflamasi pada hepar dan dapat kembali normal setelah paparan dihentikan. Hasil histopatologi organ hepar mencit kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan Infus KAKT dosis 1-4 menunjukkan terjadinya radang dengan derajat ringan sampai sedang pada sel hepar mencit. Peradangan ini adalah bentuk cedera akut sel hepar yang bersifat sementara (*reversible*), tetapi lama - kelamaan jika paparan penyebab radang terus berlanjut maka akan menimbulkan cedera hepar yang bersifat tidak dapat pulih kembali (*irreversible*) atau bahkan dapat menjadi peradangan kronis (Astuti, 2017). Radang ditandai dengan adanya infiltrasi sel radang limfosit, makrofag dan sel kupffer. Hal ini dikarenakan migrasi sel radang merupakan reaksi tanggap kebal umum terhadap zat toksik yang masuk ke dalam tubuh dan merupakan reaksi patofisiologis untuk melawan segala bentuk agen yang merugikan. Limfosit sering menyebar dalam jaringan dan berfungsi untuk memelihara ketahanan tubuh. Makrofag berperan dalam fagositosis dan penghancuran partikel asing serta mengolah bahan asing sehingga dapat membangkitkan tanggap kebal. sel kupffer yang berperan dalam membentuk pertahanan makrofag-monosit yang bersifat fagositik terhadap benda asing (Fawcett, 2002). Salah satu gambar preparat mikroskopis hepar mencit jantan *Balb/C* dalam penelitian ini yang mengalami peradangan disajikan pada gambar 3.



Keterangan :

- A. Sinusoid
- B. Sel hepar yang mengalami peradangan derajat ringan sampai sedang
- C. Vena sentralis

Gambar 3. Gambaran mikroskopik sel hepar yang mengalami peradangan

Peradangan yang terjadi pada kelompok yang diberi IKAKT dosis I - IV belum dapat disimpulkan karena pemberian IKAKT, karena pada kelompok kontrol negatif justru mengalami peradangan padahal hanya diberi aquadest, sehingga peradangan diduga dapat juga dipengaruhi banyak faktor, seperti selama di penangkaran pakan dan minum yang kurang bersih, faktor stress mencit, pengaruh zat atau penyakit lain, serta faktor internal lain seperti daya tahan dan kerentanan mencit. Sehingga untuk peneliti selanjutnya, sebaiknya perlu diperiksa SGPT dan SGOT masing-masing hewan uji sebelum diberi perlakuan untuk memastikan organ hepar hewan tidak mengalami kerusakan sebelum perlakuan. Selain itu pengamatan histopatologi organ hepar mencit sebaiknya dilakukan dengan pengamatan mikroskopik seluruh hewan uji agar hasilnya lebih dapat dibandingkan dengan kelompok lain, atau dapat juga menambah parameter kerusakan hepar yaitu mengukur SGPT dan SGOT sebelum dan sesudah perlakuan.

KESIMPULAN

Pemberian dosis tunggal (IKAKT) menunjukkan perubahan gejala klinis yang konsisten terjadi pada dosis 4 yaitu perilaku pasif, bradipnea, perubahan warna bulu serta kerontokan bulu, dan terjadi penurunan berat badan secara signifikan akibat pemberian infus KAKT dosis 3 dan 4. Potensi ketoksikan IKAKT ditemukan LD_{50} semu yaitu $> 0,208$ gram/20 gramBB yang bermakna praktis tidak toksik. Belum dapat disimpulkan apakah pemberian dosis tunggal IKAKT berpengaruh terhadap ketoksikan pada organ hepar mencit jantan *Balb/C*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Direktorat Penelitian dan Pengabdian Masyarakat yang telah membiayai penelitian ini. Selain itu juga kepada peneliti lain yang terlibat langsung dengan penelitian ini, dan juga berbagai pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

DAFTAR PUSTAKA

- Astuti, M.D.K., 2017, *Wawancara Pembacaan Mikroskopik Histopatologi Organ Hepar Mencit Jantan Balb/C*, Patologi Anatomi RSUP dr. Kariadi, Semarang, tanggal 16 Mei 2017.
- BPOM, RI., 2014^a, *Pedoman Uji Toksisitas Uji Nonklinis Secara In vivo*, Direktorat Asli Indonesia, Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, Jakarta, 5-26.
- BPOM, RI., 2014^b, *Persyaratan Mutu Obat Tradisional*, Direktorat Asli Indonesia, Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, Jakarta, 11.
- Casarett, L.J. and Doull, J., 2008, Toxicology the Basic Science of Poisons, in Curtis D. Klaassen (Ed.), *Toxicology*, Medical Publishing Division, New York, 28-32.
- Crawford, J.M., 2005, Liver And Biliary Tract, In Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Robbins, and Cotran (Eds.), *Pathologic Basis Of Disease, Elsevier Saunders*, Philadelphia, 880-1903.
- Depkes, RI., 2000, *Inventarisasi Tumbuhan Obat Indonesia*, Jilid I, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 121

- Depkes, RI., 2014, *Farmakope Indonesia*, Edisi V, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 33
- Dewi, L.C., Subandi, dan Suharti, 2013, Uji Antibakteri dan Daya Inhibisi Ekstrak Kulit Kacang Tanah Terhadap Aktivitas Enzim Xantin Oksidase, *Jurnal Ilmiah*, 1-9.
- Dipasquale, L.C., and Hayes, A.W., 2001, *Principles and Methods of Toxicology*, Edisi 4, Taylor & Francis, Philadelphia, 853-869.
- Donatus, I.A., 2001, *Toksikologi Dasar*, Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Dyah, R., 2016, Manfaat Kulit Ari Kacang Tanah Bagi Kesehatan, <http://manfaat.co.id/manfaat-kulit-ari-kacang-tanah>, diakses tanggal 28 Desember 2016
- Fawcett, D.W., 2002, *Buku Ajar Histologi*, edisi ke-12, EGC, Jakarta, 97-583.
- Fithria, Wulandari, Hidayati, Putri, dan Annisa, 2018, *Efektivitas Peningkat Jumlah Trombosit Infusa Kulit Ari Kacang Tanah (Arachis Hypogea L.) Pada Mencit Balb/C Diinduksi Heparin*, Laporan Penelitian, Universitas Wahid Hasyim.
- Hutapea, A.M., 2003, Penuntun Praktikum Anatomi Fisiologi, EGC, Jakarta, 72-80.
- Jacobson, K., and Keller, K.A., 2000, *Toxicology Testing Handbook*, Ork Basel, Washington DC, 1 – 20.
- Lenny, S., 2006, Senyawa Flavonoid, Fenilpropanoide dan Alkaloida, *Karya Ilmiah*, Fakultas MIPA Universitas Sumatera Utara, Medan.
- Loomis, T.A., 1978, *Toksikologi Dasar*, Edisi III, Diterjemahkan oleh Imono Argo Donatus, IKIP Semarang Press, Semarang, 225.
- Markham, K.R., 1988, *Cara Mengidentifikasi Flavonoid*, diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata, Institute Teknologi Bandung, Bandung, 9-10.
- Peraturan Menteri Lingkungan Hidup Dan Kehutanan Republik Indonesia, 2015, *Tata Cara Uji Karakteristik Limbah Bahan Berbahaya Dan Beracun*, Menteri Lingkungan Hidup Dan Kehutanan Republik Indonesia, Jakarta.
- Sundaryono, A., 2011, Uji Aktivitas Senyawa Flavonoid Total Dari Gynura Segetum (lour) Terhadap Peningkatan Eritrosit Dan Penurunan Leukosit Pada Mencit *Mus musculus*. *Jurnal exacta*, 9, 8-16.
- WHO, 1993, *Research Guidelines For Evaluating The Safety And Efficacy Of Herbal Medicine*, Regional Office for Western Pasific, Manila, <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2946e/5.3.1.html>, diakses tanggal 20 Desember 2016
- Win, M.M., Hamid, A.A., Baharin, B.S., Anwar, F., Sabu, M.C., dan Pakdek, M.S., 2011, Phenolic Compounds and Antioxidant Activity of Peanut's Skin, Hull, Raw Kernel and Roasted Kernel Flour, *Pak. J. Bot.*, 3, 1635-1642.