

UJI TOKSISITAS AKUT EKSTRAK DAUN TABAT BARITO (*FICUS DELTOIDEA* JACK.) DOSIS 1.250, 2.500, DAN 3.750 MG/KGBB TERHADAP GINJAL TIKUS WISTAR (STUDI *IN VIVO* BERDASARKAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI HIPERTROFI GLOMERULUS DAN DEGENERASI HIDROPIK)

Maharani Laillyza Apriasari¹, Diva Ayu Fachriani¹, I Wayan Arya Krishnawan Firdaus²

¹Departemen Ilmu Penyakit Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin

²Departemen Biologi Oral, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin

Email korespondensi: divayufachriani@gmail.com

ABSTRAK

Latang Belakang: Daun tabat barito (*Ficus deltoidei* Jack.) berpotensi untuk dijadikan sebagai alternatif obat kumur herbal karena memiliki aktivitas antibakteri. Sifat antibakteri tersebut didapatkan dari 2 senyawa metabolit sekunder dengan konsentrasi tertinggi, yaitu alkaloid (154,31 mg/ml) dan fenolik (99,689 mg/ml). Penelitian ini dilakukan menggunakan ekstrak daun tabat barito dosis 1.250, 2.500, dan 3.750 mg/kgBB yang diperoleh dari hasil konversi konsentrasi 25%, 50%, dan 75%. Uji toksisitas akut dapat dilihat menggunakan parameter histopatologi ginjal berdasarkan hipertrofi glomerulus dan degenerasi hidropik. **Tujuan:** Menganalisis efek toksik ekstrak daun tabat barito (*Ficus deltoidea* Jack.) dosis 1.250, 2.500, dan 3.750 mg/kgBB terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus wistar (*Rattus norvegicus*) berdasarkan hipertrofi glomerulus dan degenerasi hidropik yang diberikan secara per oral selama 14 hari. **Metode:** Penelitian ini bersifat eksperimental murni (*true experimental design*) dengan rancangan *posttest-only with control group design*. Penelitian terbagi menjadi kelompok kontrol yang diberikan akuades dan kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak daun tabat barito dosis 1.250, 2.500, dan 3.750 mg/kgBB sebanyak 2x1 ml setiap 24 jam secara per oral selama 14 hari. **Hasil:** Tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dan perlakuan. **Kesimpulan:** Tidak terdapat efek toksik ekstrak daun tabat barito (*Ficus deltoidea* Jack.) dosis 1.250, 2.500, dan 3.750 mg/kgBB terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus wistar (*Rattus norvegicus*) berdasarkan hipertrofi glomerulus dan degenerasi hidropik yang diberikan secara per oral selama 14 hari.

Kata Kunci: Daun tabat barito, degenerasi hidropik, histopatologi ginjal, hipertrofi glomerulus, uji toksisitas

PENDAHULUAN

Terapi herbal merupakan jenis pengobatan tertua yang telah digunakan manusia untuk meningkatkan kesehatan dan mengobati berbagai penyakit (Saggar dkk, 2022). Salah satu tumbuhan herbal yang dimanfaatkan oleh masyarakat Indonesia adalah tabat barito (*Ficus deltoidea* Jack.) (Manurung, 2021). Tabat barito (*Ficus deltoidea* Jack.) merupakan tumbuhan obat tradisional

jenis perdu yang terdapat di Kalimantan Selatan (Manurung, 2021; Sahromi, 2020). Masyarakat di Kalimantan Selatan menggunakan air rebusan keseluruhan tumbuhan tabat barito untuk diminum oleh wanita setelah melahirkan sebagai obat alami untuk mengembalikan bentuk dan menciutkan rahim ke keadaan semula (Sahromi, 2020). Penelitian oleh Firdaus menunjukkan bahwa ekstrak metanol daun tabat barito di Kalimantan Selatan mengandung senyawa bioaktif, yaitu alkaloid (154,31 mg/ml), fenolik (99,689 mg/ml), flavonoid (62,917 mg/ml), dan steroid (40,036 mg/ml) (Firdaus dkk, 2023).

Penelitian oleh Krisyanella menunjukkan bahwa ekstrak metanol daun tabat barito konsentrasi 20%, 15%, 10%, 5%, dan 1% memiliki aktivitas antibakteri yang dapat menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus* (Krisyanella dkk, 2016). Aktivitas antibakteri yang dimiliki oleh daun tabat barito berpotensi untuk dijadikan sebagai obat kumur herbal. Sebelum dikembangkan sebagai obat kumur, bahan herbal harus terbukti aman untuk digunakan bagi tubuh manusia (Siswadi dan Saragih, 2018). Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) Nomor 10 Tahun 2022 menyatakan bahwa dalam proses pengembangan obat baru perlu dilakukan uji toksisitas praklinik untuk mempelajari efek yang berpotensi menimbulkan risiko kesehatan bagi manusia (BPOM RI, 2022).

Uji toksisitas bertujuan untuk mendeteksi efek toksik suatu zat dalam sistem biologi dan memperoleh data dosis-respons yang khas dari sediaan uji, sehingga dapat ditentukan dosis penggunaan yang aman bagi manusia (BPOM RI, 2022). Secara umum, uji toksisitas dapat dilakukan secara *in-vitro*, yaitu di luar tubuh makhluk hidup (sel) dan secara *in-vivo*, yaitu di dalam tubuh makhluk hidup (hewan uji) (BPOM RI, 2022; Halim dkk, 2019). Salah satu uji toksisitas yang dilakukan secara *in-vivo* adalah uji toksisitas akut oral, yaitu uji yang dilakukan untuk mendeteksi efek toksik setelah pemberian sediaan uji secara oral dalam bentuk dosis tunggal atau berulang dalam waktu 24 jam selama 14 hari kepada hewan uji (BPOM RI, 2022).

Hewan uji yang digunakan dalam uji toksisitas akut oral adalah tikus jantan galur wistar karena termasuk golongan mamalia, sehingga akan memberikan hasil penelitian yang hampir sama dengan manusia (BPOM RI, 2022; Prasongko dkk, 2020). Penelitian uji toksisitas akut oral sediaan obat kumur terhadap tikus pernah dilakukan oleh Nuraskin untuk mengetahui efek obat yang tidak diinginkan sebelum dipasarkan (Nuraskin dan Mardelita, 2022). Uji toksisitas *in vivo* terhadap sediaan obat kumur tetap perlu dilakukan karena dapat menunjukkan data fisiologi normal tubuh dan data hasil penelitian secara *in vivo* terhadap hewan uji dapat diinterpolasi ke manusia sebagai indikator toksikologi (Nuraskin dan Mardelita, 2022). Salah satu parameter yang digunakan untuk mengetahui hasil dari uji toksisitas adalah gambaran histopatologi organ (Intan dkk, 2018).

Gambaran histopatologi organ berdasarkan hipertrofi glomerulus dan degenerasi hidropik merupakan dua parameter yang dapat diamati dari organ ginjal akibat paparan zat toksik (Carabelly dkk, 2021). Hipertrofi glomerulus merupakan indikator awal kerusakan ginjal dan bersifat

reversible yang berfungsi sebagai penanda tingkat keparahan cedera pada ginjal (Østergaard dkk, 2020). Degenerasi hidropik merupakan cedera awal sel yang masih bersifat *reversible* yang ditandai dengan pembengkakan sel dan sitoplasma yang berisi cairan jernih (Siahaan dkk, 2016). Pengamatan gambaran histopatologi akibat zat toksik terhadap ginjal didasarkan pada fungsi ginjal yang berperan dalam melakukan filtrasi darah, mengkonsentrasikan zat toksik pada filtrat glomerulus, dan mengekskresikan sisa-sisa metabolisme tubuh (Carabelly dkk, 2021; Kusuma dkk, 2020). Fungsi ginjal tersebut menjadikan ginjal sebagai sasaran zat toksik yang menerima dampak negatif dari penggunaan obat (Carabelly dkk, 2021; Yuliandra dkk, 2015).

Penelitian secara *in vitro* yang telah dilakukan menunjukkan bahwa ekstrak daun tabat barito konsentrasi 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, dan 100% tidak memiliki efek toksik terhadap sel fibroblast BHK-21. Berdasarkan penelitian tersebut, penelitian lebih lanjut secara *in vivo* mengenai uji toksisitas akut ekstrak daun tabat barito (*Ficus deltoidea* Jack.) terhadap ginjal tikus wistar (*Rattus norvegicus*) perlu dilakukan. Penelitian ini dilakukan untuk menganalisis efek toksik ekstrak daun tabat barito (*Ficus deltoidea* Jack.) dosis 1.250, 2.500, dan 3.750 mg/kgBB terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus wistar (*Rattus norvegicus*) berdasarkan hipertrofi glomerulus dan degenerasi hidropik yang diberikan secara per oral selama 14 hari.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilaksanakan setelah mendapatkan persetujuan laik etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Lambung Mangkurat No. 013/KEPKG-FKGULM/EC/II/2023. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni (*true experimental design*) dengan rancangan *posttest-only with control group design*. Teknik pengambilan sampel dilakukan secara *simple random sampling* menggunakan 16 ekor tikus wistar jantan berusia 8-12 minggu dengan berat 200-250 gram dan dalam keadaan sehat. Tikus wistar dikelompokkan menjadi 4 kelompok dengan masing-masing 4 tikus wistar dalam setiap kelompok. Tikus wistar diaklimatisasikan di dalam suasana laboratorium selama 1 minggu. Seluruh tikus wistar diberikan pakan BR2 dan minum akuades secara *ad libitum*.

Daun tabat barito dewasa dipetik sebanyak 5,5 kg di Balai Pengembangan Perbenihan Tanaman Pangan dan Hortikultura (BBTPH) Kota Banjarbaru, Kalimantan Selatan. Daun tabat barito dilakukan sortasi basah, dicuci dengan air, dilakukan perajangan menjadi ukuran yang lebih kecil, dan dikeringkan menggunakan *oven* dengan suhu 40°-50°C selama 4 jam. Setelah itu, daun tabat barito dilakukan sortasi kering, dihaluskan menggunakan *blender*, dan diayak sampai berbentuk serbuk simplisia. Simplisia daun tabat barito dimaserasi menggunakan metanol 98% selama 3x24 jam dan pelarut diganti setiap hari. Larutan yang terbentuk disaring menggunakan kertas saring WH40.

Setelah itu, larutan diuapkan menggunakan *rotary vacuum evaporator* dengan suhu 50°-60°C selama 4-6 jam. Kemudian, larutan diuapkan menggunakan *waterbath* sampai didapatkan residu ekstrak metanol daun tabat barito konsentrasi 100%. Ekstrak metanol daun tabat barito dilakukan uji bebas metanol menggunakan pereaksi H₂SO₄ ditambah asam asetat yang dilarutkan bersama ekstrak. Ekstrak daun tabat barito disimpan dalam suhu 10°C. Ekstrak daun tabat barito dengan dosis yang berbeda didapatkan dari proses pengenceran ekstrak kental daun tabat barito menggunakan akuades.

Uji toksisitas dilakukan dengan memberikan ekstrak daun tabat barito kepada tikus wistar secara per oral menggunakan sonde lambung yang dihubungkan dengan spuit 3 ml sebanyak 2x1 ml setiap 24 jam selama 14 hari. Tikus wistar dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan seperti pada Tabel 1.

Tabel 1. Distribusi Perlakuan dalam Uji Toksisitas

Kelompok	Perlakuan
Kontrol	Akuades (1 ml)
P1	1.250 mg/kgBB ekstrak daun tabat barito (1 ml)
P2	2.500 mg/kgBB ekstrak daun tabat barito (1 ml)
P3	3.750 mg/kgBB ekstrak daun tabat barito (1 ml)

Pemberiaan sediaan uji dilakukan berdasarkan peraturan BPOM di mana jumlah normalnya sebesar 1 ml/100 gBB.⁷ Hal ini berarti tikus dengan berat badan 200 gram dapat diberikan sediaan uji sebanyak 2 ml. Sediaan uji diberikan sebanyak 2 kali sehari karena mempertimbangkan kepekatan dari ekstrak daun tabat barito yang dikhawatirkan dapat menyulitkan tikus wistar ketika menelan sediaan uji. Setelah pemberian sediaan uji pada hari ke-14, tikus wistar dipuasakan dengan tidak memberikan makan, tetapi tetap diberikan minum selama ± 8-10 jam.

Pada hari ke-15, tikus wistar dikorbankan dengan diinjeksi *ketamine* dosis 91 mg/kg dan *xylazine* 9,1 mg/kg sebanyak 10 ml/kg secara intraperitoneal.¹⁷ Ginjal tikus wistar diambil, sedangkan tikus wistar dibersihkan, dibalut kain putih, dan dikuburkan di kedalaman 75 cm.¹⁸ Ginjal tikus wistar dicuci dengan akuades dan direndam dengan larutan *Buffer Neutral Formalin* (BNF) 10% untuk fiksasi jaringan.

Ginjal tikus wistar dibuat menjadi preparat dan dilakukan pewarnaan menggunakan *Hematoxylin Eosin* (HE) untuk dilakukan pengamatan histopatologi berdasarkan hipertofi glomerulus dan degenerasi hidropik. Hipertofi glomerulus ditandai dengan bertambahnya ukuran sel glomerulus akibat vasodilatasi pembuluh darah, sehingga anyaman kapiler glomerulus membesar dan ruang kapsula bowman menyempit. Degenerasi hidropik ditandai dengan gambaran berupa vakuola jernih yang tersebar dalam sitoplasma yang dapat bergabung membentuk vakuola yang lebih besar dan

menyebabkan inti sel terdesak ke pinggir. Pemeriksaan histopatologi ginjal tikus wistar secara mikroskopis berdasarkan hipertofi glomerulus dan degenerasi hidropik dilakukan menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 100x dan 400x dalam 5 lapang pandang. Gambaran histopatologi hipertofi glomerulus dan degenerasi hidropik dinilai dari luas lesi dengan kategori skor seperti pada Tabel 2 (Carabelly dkk, 2021).

Tabel 2. Skoring Hipertofi Glomerulus dan Degenerasi Hidropik

Kerusakan Ginjal	Skor
Tidak ada kerusakan	0
Kerusakan ginjal <25% (ringan)	1
Kerusakan ginjal 25-50% (sedang)	2
Kerusakan ginjal >50% (berat)	3

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Gambaran histopatologi hipertofi glomerulus ditandai dengan bertambahnya ukuran sel glomerulus akibat vasodilatasi pembuluh darah, sehingga anyaman kapiler glomerulus membesar dan ruang kapsula bowman menyempit (Gambar 1). Kelompok K menunjukkan ginjal tikus wistar tidak mengalami hipertofi glomerulus (Gambar 1K). Kelompok P1, P2, dan P3 menunjukkan gambaran histopatologi ginjal tikus wistar yang mengalami hipertofi glomerulus (lingkaran hitam) (Gambar 1P1-P3).

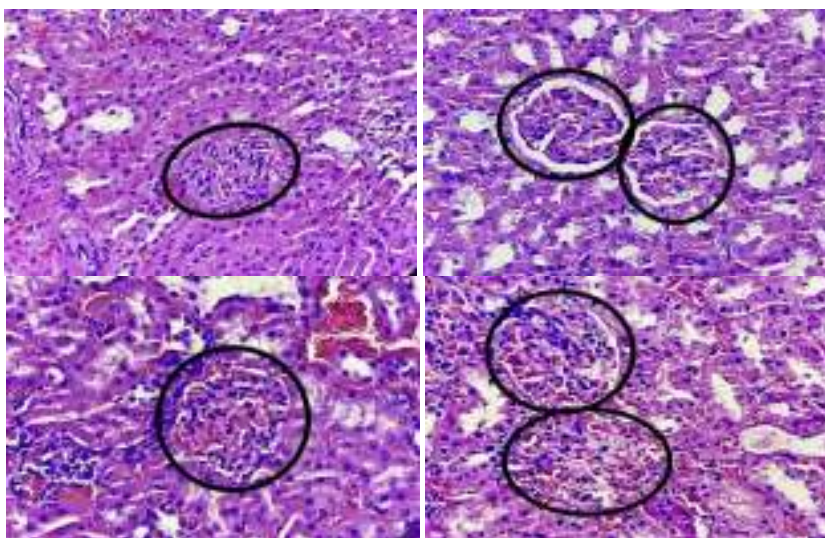
Rerata persentase gambaran histopatologi ginjal tikus wistar berupa hipertofi glomerulus yang paling rendah terjadi pada kelompok K, sedangkan rerata persentase gambaran histopatologi ginjal tikus wistar berupa hipertofi glomerulus yang paling tinggi terjadi pada kelompok P3. Rerata persentase gambaran histopatologi ginjal tikus wistar berupa hipertofi glomerulus mendapatkan skor 0 untuk kelompok kontrol dan skor 1 untuk kelompok P1, P2, dan P3 (Tabel 3).

Tabel 3. Hasil Rerata Gambaran Histopatologi Hipertofi Glomerulus dan Degenerasi Hidropik

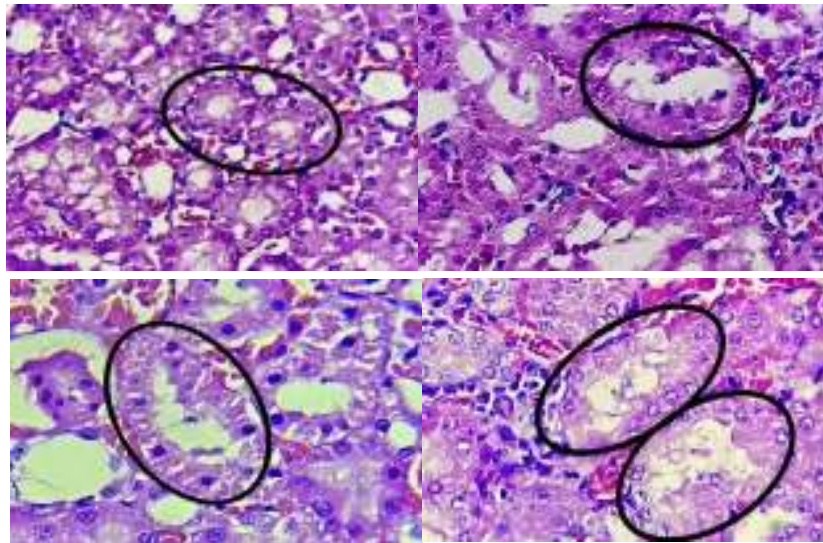
Kelompok Hewan Uji	Pengulangan	Rerata ± Standar Deviasi (%)		Skor
		Hipertofi Glomerulus	Degenerasi Hidropik	
K	4	0,00±0,00	0,00±0,00	0
P1	4	1,41±1,89	0,38±0,77	1
P2	4	3,65±4,13	0,41±0,83	1
P3	4	6,30±7,19	0,83±0,99	1

Gambaran histopatologi degenerasi hidropik ditandai dengan vakuola jernih berisi air yang tersebar di dalam sitoplasma, sehingga menyebabkan pembengkakan sel yang terjadi akibat akumulasi cairan dalam sel sebagai dampak dari disfungsi metabolisme (Gambar 2). Kelompok K menunjukkan ginjal tikus wistar tidak mengalami degenerasi hidropik (Gambar 2K). Kelompok P1, P2, dan P3 menunjukkan gambaran histopatologi ginjal tikus wistar yang mengalami degenerasi hidropik (lingkaran hitam) (Gambar 2P1-P3).

Rerata persentase gambaran histopatologi ginjal tikus wistar berupa degenerasi hidropik yang paling rendah terjadi pada kelompok K, sedangkan rerata persentase gambaran histopatologi ginjal tikus wistar berupa degenerasi hidropik yang paling tinggi terjadi pada kelompok P3. Rerata persentase gambaran histopatologi ginjal tikus wistar berupa degenerasi hidropik mendapatkan skor 0 untuk kelompok kontrol dan skor 1 untuk kelompok P1, P2, dan P3 (Tabel 3). Hasil tersebut menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok K, P1, P2, dan P3, sehingga tidak dilanjutkan dengan uji *Post Hoc*.



Gambar 1. Gambaran Histopatologi Hipertrofi Glomerulus Ginjal Tikus Wistar. (K) Kontrol; (P1) Ekstrak Daun Tabat Barito Dosis 1.250 mg/kgBB; (P2) Ekstrak Daun Tabat Barito Dosis 2.500 mg/kgBB; (P3) Ekstrak Daun Tabat Barito Dosis 3.750 mg/kgBB



Gambar 2. Gambaran Histopatologi Degenerasi Hidropik Ginjal Tikus Wistar. (K) Kontrol; (P1) Ekstrak Daun Tabat Barito Dosis 1.250 mg/kgBB; (P2) Ekstrak Daun Tabat Barito Dosis 2.500 mg/kgBB; (P3) Ekstrak Daun Tabat Barito Dosis 3.750 mg/kgBB

Pembahasan

Hasil rerata persentase histopatologi berdasarkan hipertrofi glomerulus pada kelompok kontrol yang diberikan akuades (K) dikategorikan ke dalam skor 0 yang berarti tidak ditemukan kerusakan ginjal berdasarkan hipertrofi glomerulus. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Noventi yang menyatakan bahwa kelompok kontrol yang hanya diberikan akuades memperlihatkan gambaran histologi glomerulus yang tampak normal disertai dengan kapsula bowman yang tampak baik dan tidak ditemukan adanya infiltrasi sel radang ataupun nekrosis (Noventi dkk, 2019). Penelitian lain oleh Fitmawati juga menghasilkan gambaran histologi glomerulus yang tampak normal pada kelompok tikus wistar yang diberikan akuades dengan ciri-ciri glomerulus yang dikelilingi oleh kapsula bowman, sitoplasma jernih, terlihat batas jelas antara epitel pars visceral dan epitel pars parietal, serta sel yang berbentuk polihedral dengan nukles bulat yang berada di dalam sel. Hal ini dapat terjadi karena pada dasarnya akuades bukan termasuk bahan yang bersifat iritan (Noventi dkk, 2019).

Hasil rerata persentase histopatologi berdasarkan hipertrofi glomerulus pada kelompok perlakuan 1 yang diberikan ekstrak daun tabat barito dosis 1.250 mg/kgBB (P1), kelompok perlakuan

2 yang diberikan ekstrak daun tabat barito dosis 2.500 mg/kgBB (P2), dan kelompok perlakuan 3 yang diberikan ekstrak daun tabat barito dosis 3.750 mg/kgBB (P3) dikategorikan ke dalam skor skor 1 (ringan) yang berarti ditemukan kerusakan ginjal berdasarkan hipertrofi glomerulus seluas <25% yang masih termasuk kategori normal. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Fitmawati yang menyatakan bahwa kerusakan ginjal seluas <25% yang dilihat berdasarkan kerusakan glomerulus dikategorikan sebagai nilai yang masih dalam batas normal (Fitmawati dkk, 2021).

Gambaran hipertrofi glomerulus pada kelompok P1, P2, dan P3 dapat disebabkan oleh kandungan alkaloid dan fenolik yang merupakan 2 kandungan tertinggi di dalam ekstrak daun tabat barito yang dapat memiliki sifat toksik (Adibah dan Azzreana, 2018; Anku dkk, 2017). Senyawa toksikan yang terdapat di dalam glomerulus akan menyebabkan terjadinya respons inflamasi (Septiva dkk, 2019). Respons inflamasi diawali dengan paparan zat toksik yang mengakibatkan terjadinya peningkatan aliran darah ke glomerulus yang terpapar zat toksik (jejas), sehingga terjadi vasodilatasi pembuluh darah (Akrom dan Hidayati, 2021). Glomerulus tersebut selanjutnya mengalami peningkatan permeabilitas kapiler yang menyebabkan masuknya cairan, protein plasma, dan eritrosit. Hal ini mengakibatkan terjadinya kerusakan membran filtrasi glomerulus dan peningkatan volume glomerulus sebagai dampak dari akumulasi cairan di dalam glomerulus (Fitmawati dkk, 2021; Akrom dan Hidayati, 2021). Peningkatan volume glomerulus menyebabkan terjadinya pembengkakan (edema) yang dapat dilihat sebagai gambaran hipertrofi glomerulus dan penyempitan ruang kapsula bowman (Fitmawati dkk, 2021).

Peningkatan hasil rerata persentase gambaran histopatologi hipertrofi glomerulus pada kelompok P1, P2, dan P3 diakibatkan oleh pembesaran sel glomerulus seiring dengan meningkatnya dosis sediaan uji yang diberikan sebagai akibat dari bentuk adaptasi seluler (Septiva dkk, 2019). Pembesaran sel terjadi sebagai bentuk respons terhadap peningkatan beban kerja suatu sel (Septiva dkk, 2019; Mayori dkk, 2013). Hipertrofi nefron terjadi karena menggantikan fungsi nefron lain yang telah rusak agar homeostasis organ tidak terganggu (Mayori dkk, 2013). Hal ini termasuk dalam bentuk adaptasi sel yang sebagian besar diikuti dengan terjadinya perubahan secara struktural, tetapi perubahan ini merupakan pola pertumbuhan normal yang terjadi pada jaringan (Septiva dkk, 2019).

Hasil analisis statistik terhadap histopatologi ginjal tikus wistar berupa hipertrofi glomerulus menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok K, P1, P2, dan P3. Hasil tersebut menunjukkan bahwa ekstrak daun tabat barito dosis 1.250 mg/kgBB, 2.500 mg/kgBB, dan 3.750 mg/kgBB tidak bersifat toksik terhadap ginjal tikus wistar berdasarkan gambaran histopatologi hipertrofi glomerulus. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Makiyah mengenai ukuran kerusakan pada korpuskulum renalis yang menyatakan bahwa kelompok perlakuan

dinyatakan bersifat toksik apabila memiliki perbedaan yang bermakna terhadap kelompok kontrol pada uji statistic (Makiyah dkk, 2021).

Hasil rerata persentase histopatologi berdasarkan degenerasi hidropik pada kelompok kontrol yang diberikan akuades (K) dikategorikan ke dalam skor 0 yang berarti tidak ditemukan kerusakan ginjal berdasarkan degenerasi hidropik. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Noventi yang menyatakan bahwa kelompok kontrol yang hanya diberikan akuades memperlihatkan gambaran histologi tubulus yang tampak normal tanpa ditemukan adanya pembengkakan ataupun kerusakan inti sel epitel tubulus. Hal ini dapat terjadi karena akuades yang diberikan kepada tikus wistar bukan merupakan bahan iritan (Noventi dkk, 2019).

Hasil rerata persentase histopatologi berdasarkan degenerasi hidropik pada kelompok perlakuan 1 yang diberikan ekstrak daun tabat barito dosis 1.250 mg/kgBB (P1), kelompok perlakuan 2 yang diberikan ekstrak daun tabat barito dosis 2.500 mg/kgBB (P2), dan kelompok perlakuan 3 yang diberikan ekstrak daun tabat barito dosis 3.750 mg/kgBB (P3) dikategorikan ke dalam skor 1 (ringan) yang berarti ditemukan kerusakan ginjal berdasarkan degenerasi hidropik seluas <25% yang masih termasuk kategori normal. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Intan yang menyatakan bahwa kerusakan ginjal berdasarkan degenerasi hidropik yang belum mencapai 25% masih dikategorikan normal (Intan dkk, 2018).

Alkaloid dan fenolik yang merupakan 2 kandungan tertinggi di dalam daun tabat barito dapat bersifat toksik dan mengganggu fungsi normal sistem tubuh manusia melalui mekanisme khusus yang melibatkan DNA (Adibah dan Azzreena, 2018; Anku dkk, 2017). Kerusakan DNA sebagai bagian dari komponen mitokondria mengakibatkan gangguan dalam pembentukan ATP (Ardiaria, 2019). Gangguan pembentukan ATP menyebabkan pompa natrium (Na^+) tidak memperoleh energi. Hal ini mengakibatkan natrium (Na^+) tidak dapat keluar dari dalam sel (Intan dkk, 2018). Kondisi tersebut menyebabkan ion Ca^+ dan Na^+ mudah masuk ke dalam sel dan sebaliknya ion K^+ mudah keluar dari sel (Setiasih dkk, 2016). Na^+ bersifat menarik air, sehingga air juga dapat dengan mudah masuk ke dalam sel (Intan dkk, 2018). Air yang masuk ke dalam sel terlihat sebagai vakuola kecil dan jernih yang berada di dalam sitoplasma yang berakibat pada pembengkakan sel (degenerasi hidropik) (Intan dkk, 2018; Baskara dkk, 2019).

Hasil rerata persentase gambaran histopatologi degenerasi hidropik pada kelompok P1, P2, dan P3 meningkat seiring dengan meningkatnya dosis sediaan uji yang diberikan. Hal ini sejalan dengan penelitian Intan yang menunjukkan bahwa persentase degenerasi hidropik meningkat seiring dengan peningkatan dosis pemberian ekstrak (Intan dkk, 2018). Semakin tinggi konsentrasi suatu senyawa yang masuk ke dalam sirkulasi sistemik, maka semakin besar respons toksik yang dihasilkan

(Almunawati dkk, 2017). Hal ini terjadi karena sediaan uji dengan dosis yang tinggi mengakibatkan semakin banyak zat yang beredar di dalam sirkulasi sistemik, sehingga zat yang masuk ke dalam ginjal juga dalam kadar yang cukup tinggi. Keadaan ini menyebabkan terjadinya proses perubahan struktur ginjal terutama pada bagian tubulus ginjal yang bertindak sebagai tempat reabsorpsi dan ekskresi zat-zat toksik (Almunawati dkk, 2017).

Hasil analisis statistik terhadap histopatologi ginjal tikus wistar berupa degenerasi hidropik menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok K, P1, P2, dan P3. Hasil tersebut menunjukkan bahwa ekstrak daun tabat barito dosis 1.250 mg/kgBB, 2.500 mg/kgBB, dan 3.750 mg/kgBB tidak mengindikasikan sifat toksik terhadap ginjal tikus wistar berdasarkan gambaran histopatologi degenerasi hidropik (Makiyah dkk, 2021).

Perubahan histopatologi ginjal tikus wistar berdasarkan hipertrofi glomerulus dan degenerasi hidropik merupakan perubahan yang bersifat *reversible* (Carabelly dkk, 2021; Siahaan dkk, 2016). Perubahan yang bersifat *reversible* ditandai dengan perubahan morfologis akibat jejas atau reaksi sel terhadap lesi akibat paparan zat toksik (Makiyah dkk, 2021). Hal ini memiliki arti bahwa perubahan tersebut mampu kembali ke keadaan semula apabila jejas atau paparan zat toksik dihilangkan (Setiasih dkk, 2016).

KESIMPULAN

Tidak terdapat efek toksik ekstrak daun tabat barito (*Ficus deltoidea* Jack.) dosis 1.250, 2.500, dan 3.750 mg/kgBB terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus wistar (*Rattus norvegicus*) berdasarkan hipertrofi glomerulus dan degenerasi hidropik yang diberikan secara per oral selama 14 hari.

DAFTAR PUSTAKA

- Adibah KZM, Azzreena MA, 2018. Plant Toxins: Alkaloids And Their Toxicities. GSC Biol Pharm Sci. 6(2):021–9.
- Akrom, Hidayati T, 2021. Imunofarmakologi Radang. Bogor: Azkiya Publishing. hal: 92-95.
- Almunawati, Budiman H, Aliza D, 2017. Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinjeksi Formalin. J Ilm Farm. 1(3):424-31.
- Anku WW, Mamo MA, Govender PP, 2017. Phenolic Compounds in Water: Sources, Reactivity, Toxicity and Treatment Methods. London: INTECH Open Science. p. 426.
- Ardiaria M, 2019. Disfungsi Mitokondria dan Stress Oksidatif. Journal of Nutrition and Health. 7(3):50-5.

- Baskara A, Arsana IN, Juliasih NKA, 2019. Gambaran Histopatologi Hati Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Pasca Pemberian Monosodium Glutamat. *J Widya Biol.* 10(01):68-75.
- BPOM RI, 2022. Peraturan Badan Pengawasan Obat dan Makanan Nomor 10 Tahun 2022 Tentang Pedoman Uji Toksisitas Praktikum Secara In Vivo. Jakarta: Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indonesia. 1-2, 9, 15, 31-32, 36, 59, 80.
- Carabelly AN, Sinaga U, Dewi N, 2021. Gambaran Hipertrofi Glomerulus dan Degenerasi Hidropik Ginjal Tikus Model Diabetes pada Pemberian Ikan Toman. *E-Prodenta J Dent.* 5(1):360-8.
- Firdaus IWAK, Rahmah A, Apriarasi MLA, Wasiaturrahmah Y, 2023. Quantitative Phytochemical Test of Methanol Extract of Tabat Barito Leaves (*Ficus deltoidea* Jack.). *DENTINOJURNAL KEDOKTERAN GIGI.VIII*(1):76-80.
- Fitmawati, Saputra A, Kholifah SN, Resida E, Roza RM, Ermizal, 2021. Morphological and Histological Study of White Rats (*Rattus norvegicus*) Kidney Following the Consumption of Sumatran Wild Mango Extract (*Mangifera* spp.). *Advances in Biological Sciences Research.* 14:261-7.
- Halim FXS, Sampurno OD, Widowati L, Setiawaty V, 2019. Konsep Dasar Uji Klinik. Dalam: TjitraE, editor. *Bunga Rampai Uji Klinik.* Jakarta: Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. hal: 9-10.
- Intan AEK, Manggau MA, Cangara H, 2018. Studi Histopatologi Organ Hati dan Ginjal dari Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Setelah Pemberian Dosis Tunggal dan Berulang Ekstrak Etanol Parang Romang (*Boehmeria virgata* (FORST) GUILL). *Maj Farm dan Farmakol.* 22(2):64
- Krisyanella, Ardianti M, Dachriyanus, 2016. Uji Aktivitas Antimikroba Ekstrak Metanol Daun Tabat Barito (*Ficus deltoidea* Jack). *J Farm Higea.* 1(1):29–35.
- Kusuma PW, Sudira IW, Berata IK, Merdana IM, 2020. Perubahan Histopatologi Ginjal Tikus Putih yang Diberikan Ekstrak Etanol Sarang Semut dan Gentamisin Dosis Toksik. *Indonesia Medicus Veterinus.* 9(3):466-74.
- Manurung H, 2021. Tabat Bar ito (*Ficus deltoidea* Jack): Kajian Budidaya, Kandungan Metabolit Sekunder, Bio-Aktivitas, Prospek Fitofarmakologis. Sleman: Penerbit Deepublish. hal: 1-2.
- Makiyah SNN, Tasminatun S, Arsito PN, Fauziah KN, Nugrahanti DR, Putriani A, 2021. Subchronic Toxicity of Piperine in Piper Nigrum on The Histology of The Kidney, Liver, and Lungs of Mice (*Mus musculus* L.). *Bali Med J.* 10(3):1161-7.
- Mayori R, Marusin N, Tjong DH, 2013. Pengaruh Pemberian Rhodamin B Terhadap Struktur Histologis Ginjal Mencit Putih (*Mus musculus* L.). *Jurnal Biologi Universitas Andalas.* 2(1):43-9
- Noventi W, Hanriko R, Imanto M, 2019. Pengaruh Pemberian Minyak Jelantah terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Sprague Dawley. *J Agromedicine.* 6(1):159-66.
- Nuraskin CA, Mardelita S, 2022. Acute Toxicity Test of Cocoa Seed Methanol Extract Mouthwash

- Against Mice. Jurnal Online Keperawatan Indonesia. 5(2):76-80.
- Prasongko ET, Lailiyah M, Muzayyidin W, 2020. Formulasi dan Uji Efektivitas Gel Ekstrak Daun Kedondong (*Spondias dulcis* F.) Terhadap Luka Bakar Pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*). J Wiyata. 7(1):27-36.
- Østergaard M V., Sembach FE, Skytte JL, Roostalu U, Secher T, Overgaard A, et al, 2020. Automated Image Analyses of Glomerular Hypertrophy in a Mouse Model of Diabetic Nephropathy. Kidney360. 1(6):469–79.
- Saggar S, Mir PA, Kumar N, Chawla A, Uppal J, Shilpa S, Kaur A, 2022. Traditional and Herbal Medicines: Opportunities and Challenges. Pharmacognosy Res.;14(2):107–14.
- Sahromi, 2020. Konservasi ex situ Famili Moraceae di Kebun Raya Bogor, Jawa Barat. Pros Sem Nas Masy Biodiv Indon.6(1):530-6.
- Septiva EB, Sitasiwi AJ, Isdadiyanto S, 2019. Struktur Mikroanatomi Ginjal Mencit (*Mus musculus* L.) Betina Setelah Paparan Ekstrak Etanol Daun Mimba (*Azadirachta indica* A. Juss). Jurnal Pro-Life. 6(2):180-90.
- Setiasih IS, Hanidah II, Wira DW, Rialita T, Sumanti DM, 2016. Uji Toksisitas Kubis Bunga Diolah Minimal (KBDM) Hasil Ozonasi. J Penelit Pangan (Indonesian J Food Res. 1(1):22-6.
- Siahaan GS, Lintong PM, Loho LL, 2016. Gambaran Histopatologik Ginjal Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Gentamisin dan Diberikan Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas* L. Poir). J e-Biomedik. 4(1):1-7.
- Siswadi, Saragih GS, 2018. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Kulit Batang Feloak (*Sterculia quadrifida* R.Br) Pada Tikus Sprague-Dawley. Traditional Medicine Journal. , 2023(2):127-34.
- Yuliandra Y, Armenia N, Salasa AN, Ismed F, 2015. Subchronic Toxicity of Ethanolic Extract Of *Cassytha filiformis* L. on The Renal Function of Rat. J Sains Farm Klin. 2(1):54-9.