E-ISSN: 3025-0994
Halaman 331-342
Volume 2 Nomor 2 Tahun 2024

Uji Toksisitas Subkronik Nanoemulsi Akar Burdock (*Arctium Lappa L.*) Berdasarkan Histopatologi pada Tikus Albino *Rattus noverticus* (strain Wistar)

Imam Agus Faizal[1], Dini Puspodewi[2], Ajeng Puspo Aji[3]

[1,2] Program Studi Sarjana Terapan Teknologi Laboratorium Medis, Fakultas Farmasi, Sains dan Teknologi, Universitas Al-Irsyad Cilacap; Jalan Cerme No.24; Cilacap 53223; Indonesia.
[3] Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Sains, dan Teknologi, Universitas Al-Irsyad Cilacap; Jalan Cerme No.24; Cilacap 53223; Indonesia
Email: imamdfaizal@universitasalirsyad.ac.id

ABSTRAK

Tanaman burdock (*Arctium lappa L.*) merupakan tanaman herbal yang berkhasiat sebagai penambah darah (hemoglobin dan hematokrit) pada penderita anemia defisiensi besi. Sebanyak 15 ekor tikus (*Rattus norvegicus*) strain Wistar, jantan dan betina dibagi menjadi 3 kelompok secara random sampling yaitu Kelompok 1 Kontrol negatif (KN) tidak diberi *A. lappa L*. nanoemulsion. Kelompok Dosis 1 (KD1) diberi *A. lappa L*. nanoemulsion dengan dosis 150 mg/kgBB/hari. Kelompok Dosis 2 (KD2) diberikan *A. lappa L*. nanoemulsion dengan dosis 450 mg/kgBB/hari (selama 14 hari dimulai hari ke 8). Indikator penelitian ini dilihat kadar pemeriksaan biokimia kadar darah. Organ hati dan ginjal dinilai menggunakan Hematoxylin-Eosin (HE). Hasil pemeriksaan biokimia darah relatif normal. Sedangkan pewarnaan HE pada kelompok KD1 dan KD2 terjadi perubahan pada sel organ ginjal dan hati, menunjukkan bahwa sediaan nanoemulsi akar burdock bersifat toksik, namun terdapat faktor pengganggu yaitu ditemukan cacing parasit *Taenia taeniaeformis*, sehingga interpretasi hasilnya terganggu.

Kata Kunci: *Arctium lappa L.*, anemia defisiensi besi, toksisitas subkronik, biokimia darah, histopatologi.

ABSTRACT

The burdock plant *(Arctium lappa L.)* is an herbal plant that is efficacious as a blood enhancer (hemoglobin and hematocrit) in people with iron deficiency anemia. A total of 15 rats *(Rattus norvegicus)* Wistar strain, male and female were divided into 3 groups by random sampling, namely Group 1 Negative control (KN) was not given *A. lappa L.* nanoemulsion. Dose Group 1 (KD1) was given A. lappa L. nanoemulsion at a dose of 150 mg/kgBW/day. Group Dose 2 (KD2) was given A. lappa L. nanoemulsion at a dose of 450 mg/kgBW/day (for 14 days starting on day 8). The indicators for this research are blood biochemical examination levels. The liver and kidneys are assessed using Hematoxylin-Eosin (HE). The results of the blood biochemical examination were relatively normal. Meanwhile, HE staining in the KD1 and KD2 groups showed changes in kidney and liver cells, indicating that the burdock root nanoemulsion preparation was toxic, but there was a confounding factor, namely the parasitic worm *Taenia taeniaeformis* was found, so the interpretation of the results was disturbed.

Keywords: *Arctium lappa* L., iron deficiency anemia, subcronic toxicity, blood biochemistry, histopathology.

LATAR BELAKANG

Hampir setiap negara di dunia telah menerima penggunaan obat herbal. Di negara maju, penggunaan obat tertentu sangat populer (Fatirah et al., 2019) Sebagian di negara berkembang, di mana layanan kesehatan yang terstandarisasi terbatas, tanaman obat biasanya lebih disukai, murah dan pengobatan yang dapat diakses untuk manajemen penyakit (Musa et al., 2022) Obat tradisional masih banyak digunakan di masyarakat Indonesia, baik di

pedesaan maupun diperkotaan. Salah satu bahan herbal yang ada di Indonesia adalah tanaman burdock. *Arctium lappa* L. adalah tanaman homolog obat yang dapat dimakan yang digolongkan ke keluarga *Asteraceae* dan tumbuh berlimpah di seluruh dunia, khususnya di Asia. Salah satu manfaat *A. lappa* yaitu sebagai penambah darah (hemoglobin dan hematokrit) pada penderita anemia. Saat mengalami rendahnya konsentrasi hemoglobin atau ketidaksesuaian hematokrit dengan nilai ambang batas, yang disebabkan oleh produksi eritrosit dan hemoglobin yang rendah serta kerusakan eritrosit yang lebih besar (hemolisis), atau kehilangan darah yang berlebihan, dikenal sebagai anemia. Beberapa faktor dapat menyebabkan anemia, seperti kekurangan zat besi, asam folat, vitamin B12, dan vitamin A, serta perdarahan postpartum, yang merupakan penyebab kematian pada ibu hamil (Yunadi et al., 2020)

Tumbuhan herbal yang berpotensi sebagai imunonutrisi pada anemia defisiensi besi yaitu burdock (Miraj & keivani, 2016) Saat ini, tingkat toksisitas burdock belum banyak diteliti terutama dibagian akar yang melatarbelakangi penelitian ini yaitu mengetahui efek toksisitas dan pengaruh pemberian ekstrak akar burdock terhadap fungsi ginjal dan hepar pada hewan coba sehingga hasil penelitian ini berpotensi menghasilkan produk penambah darah dalam mengatasi anemia defisiensi besi yang berbahan herbal akar burdock yang terstandarisasi Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM). Selain itu, karena penggunaan obat herbal semakin meningkat, diperlukan penelitian ilmiah tentang manfaat, keamanan, dan standar kualitasnya untuk memastikan penggunaannya sesuai dengan standar mutu yang telah ditetapkan. Pemberian dosis nanoemulsi akar burdock efektif dapat menaikkan kadar hemoglobin dan hematokrit sampai normal pada tikus putih galur wistar yang dibuat anemia defisiensi besi. Dosis paling efektif pemberian nanoemulsi *A. lappa* yaitu sebanyak 150 mg/kgBB/hari selama 14 hari pada tikus (Alifah et al., 2023)

METODE

Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi organ hepar dan ginjal pada tikus setelah diberikan nanoelumsi akar burdock apakah mempunyai senyawa toksik yang berpengaruh pada organ, dengan metode eksperimental dengan dilakukaan pemeriksaan histopatologi dan biokimia darah, data primer didapatkan dari penelitian secara langsung dengan prosedur Preparasi dan Pembuatan Sediaan Dosis Nanoemulsi Akar Burdock, Persiapan dan perlakuan Hewan Uji Tikus, Uji Toksisitas Subkronik pada Tikus. Untuk analisa data dilakukan dengan data ditampilkan sebagai rata-rata ± SD dan dilakukan analisis statistik menggunakan program SPSS versi 25 dengan tingkat kepercayaan 95%. Uji normalitas pertama dilakukan, menunjukkan bahwa data terdistribusi normal. Jika hasilnya menunjukkan bahwa data terdistribusi normal, uji homogenitas, dua arah ANOVA, dan *Post Hoc Duncan* dilakukan lagi. Jika hasilnya menunjukkan bahwa data tidak terdistribusi normal, uji nonparametrik *Kruskal-Wallis* dan *Mann-whitney* dilakukan lagi.

HASIL

Tabel 1. Pengamatan aktivitas motorik dan feces dari tikus putih jantan melihat gejala toksik

Kelompok tikus	Aktivitas motorik	Kondisi feces
Kontrol negatif (KN)	Normal	Normal (struktur keras, padat)
Dosis 150 mg/kgBB/hari (KD1)	Normal	Normal (struktur keras, padat)
Dosis 450 mg/kgBB/hari (KD2)	Normal	Normal (struktur keras, padat)

BB:Berat Badan; KD:Kelompok dosis

Tabel 1 menunjukkan bahwa tikus dalam penelitian tidak menunjukkan gejala toksisitas selama perlakuan, meskipun aktivitas motorik dan struktur fesesnya normal. Ini menunjukkan bahwa ekstrak yang diberikan tidak bersiat toksik (Muharni et al., 2023) Selain itu, kadar air feses normal adalah di bawah 60%, diare pada tikus ditandai dengan feses lembek dengan

kadar air di atas 60%, dan diare yang sangat parah ditandai dengan feses sangat cair dengan kadar air di atas 80% (Yuvika Zakiyah Nur, 2022). Dengan demikian, hasil penelitian dapat disimpulkan berdasarkan kondisi feses normal

Tabel 2. Karakteristik tikus sebelum dan sesudah perlakuan

Karakteristik sampel	Sebelum perlakuan		
	Kontrol negatif (KN)	Dosis 150 mg/kgBB/hari (KD1)	Dosis 450 mg/kgBB/hari (KD2)
Spesies dan galur tikus	*Rattus Norvegicus*	*Rattus Norvegicus*	*Rattus Norvegicus*
Jenis kelamin	Jantan dan Betina	Jantan dan Betina	Jantan dan Betina
Jumlah tikus	5	5	5
Warna	Putih	Putih	Putih
Keadaan umum	Gerak aktif, sehat	Gerak aktif, sehat	Gerak aktif, sehat
	Sesudah perlakuan		
Karakteristik sampel	Kontrol negatif (KN)	Dosis 150 mg/kgBB/hari (KD1)	Dosis 450 mg/kgBB/hari (KD2)
Warna bulu	Putih kecoklatan	Putih kecoklatan	Putih kecoklatan
Keadaan umum	Gerak aktif	Gerak aktif	Gerak aktif

Tabel 2 menunjukkan bahwa berat badan hewan uji tikus putih juga ditimbang selama perlakuan. Ini menunjukkan bahwa berat badan hewan uji dari kedua kelompok nornal dan perlakuan meningkat selama perlakuan. Ini dapat terjadi karena tikus bertambah tua selama perawatan. Pada tiap kelompok, rata-rata berat badan meningkat. Ini menunjukkan bahwa ekstrak tidak bersifat toksik. Semua tikus ditimbang setiap hari untuk mengukur berat badan hewan uji. Penimbangan berat badan hewan uji dilakukan untuk mengetahui berapa berat hewan uji sebelum, selama, dan setelah diberi nanoemulsi akar burdock. Ini juga dilakukan untuk mengetahui berapa banyak larutan uji yang diberikan kepada masing-masing tikus (Rahmatudina et al., 2023)

Tabel. 3 Kadar Kimia Darah Pada Tikus Setelah Perlakuan Pada Hari Ke-26

Kelompok	Nilai kadar											
	Albumin (ALB) g/dl	Total protein (TP) g/dl	Globulin (GLO) g/dl	Glukosa (GLU) mg/dL	Nitrogen urea darah/ Ureum (BUN) mg/dL	Amilase (AMY) U/L	Kolesterol (CHOL) mg/dL	Alanine Aminotransferase (ALT) U/L	Total Bilirubin (TBIL) mg/dL	phosphatase (ALP) U/L	Kreatinin (CRE) mg/dL	Kreatine Kinase (CK) U/L
Kontrol negatif (KN)	3,20 ± 0,18	5,44 ± 0,11	2,22 ±0,10	102 ± 1,87	19,40 ± 0,00*	467 ± 0,89	143 ± 0,83	139 ± 1,30	0,23 ± 0,17	23,0 ± 2,34	0,5 ± 0,01*	2175 ± 2,8
Dosis 150 mg/kgBB/ hari (KD1)	2,68 ± 0,08	5,18 ± 0,04*	2,56 ± 0,54	75 ± 0,92	21,64 ± 0,16	377 ± 41,05	82,40 ± 3,50	142 ± 2,30	1,13 ± 0,11	22,2 ± 1,30	0,4 ± 0,10	3000 ± 0,00*
Dosis 450 mg/kgBB/ hari (KD2)	2,1 ± 0,11	5,24 ± 0,11	3,10 ± 0,00*	188 ± 0,00*	21,90 ± 0,00*	423 ± 2,07	123 ± 17,95	332 ± 2,07	0,72 ± 0,12	21,6 ± 1,14	0,4 ± 0,01*	3000 ± 0,00*

mg/L = Miligram per Liter; g/L = gram per Liter; mikroliter darah (UL)
*Nilai signifikan (p<0.05) maka berdistribusi nilai normal dengan kelompok perlakuan

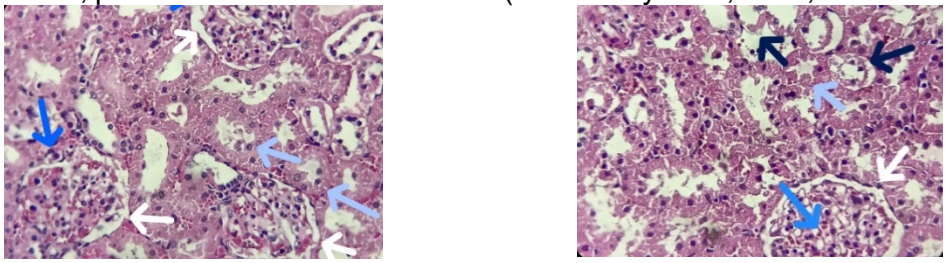
Tabel 3. Berdasarkan hasil pemeriksaan kadar albumin nilai normal albumin yaitu 3 -4.8g/dl. Hasil KN didapatkan hasil normal. sedangkan KD1 dan KD2 terjadi penurunan albumin atau hipoalbunemia. Sedangkan Analisis statistik two-way Anova bahwasanya kadar albumin tidak ada perbedaan yang signifikan (p<0,05) pada semua kelompok dosis (KN, KD1 dan KD2). Hasil pada parameter hipoalbunemia atau kadar albumin (ALB) dalam darah rendah yang terjadi pada tikus putih pada Dosis 150 mg/kgBB/hari (KD1) dan Dosis 450 mg/kgBB/hari (KD2). Sedangkan hasil uji statistik pada ureum ada perbedaan siginifikan (p<0,05) pada KN dan KD2. Kadar Glu (Glukosa) merupakankadar gula darah yang tinggi pada tikus putih KD2 (nilai normal 50-143 mg/dL.). sedangkan pada KD dan KD1 normal. Uji statistik hanya KD2 yang ada ada perbedaan siginifikan (p<0,05).

Kadar TBIL (Total bilirubin) dari semua kelompok didapatkan hasil di atas normal (nilai normal: 0.0-0.7 mg/dL). Sementara hasil uji statistik menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara masing-masing kelompok. Dalam tikus putih kelompok KN, KD1, dan KD2. Tambahan pula, hasil yang sama juga pada kadar Alanine Aminotransferase (ALT) didapatkan hasil di atas nilai normal (normal: 16.0-302 U/L) pada semua kelompok. Sementara hasil uji statistik menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara masing-masing kelompok. Ketika ALT tinggi, itu menunjukkan bahwa ada masalah atau penyakit hati.

Tingkat ALT dalam darah relatif rendah dalam kondisi normal. Namun, ketika kondisi hati menurun atau terjadi kerusakan, hati melepaskan ALT ke dalam aliran darah, menyebabkan peningkatan jumlah ALT, seperti yang terjadi pada KN, KD1, dan KD2. Hasil parameter CK (Kreatine Kinase) pada penelitian ini pada semua kelompok KN, KD1 dan KD2 didapatkan tinggi di atas normal (normal: 48.0-520.0 U/L). sedangkan hasil uji statistik ditemukan ada perbedaan siginifikan ($p<0,05$) pada kelompok KD1 dan KD2. Hasil kolesterol (CHOL) didapatkan tinggi di atas normal (20-92 mg/dL) pada KN dan KD2. Sedangkan KD1 didapatkan hasil normal. Hasil uji statistik ditemukan tidak ada perbedaan siginifikan pada tiap kelompok. Alkaline fosfatase (ALP) adalah keluarga enzim yang terdapat di sebagian besar spesies dari bakteri ke manusia. ALP mengkatalisis hidrolisis berbagai macam fosfomonoester, in vitro pada pH basa, dan terdapat di hampir semua jaringan di dalam tubuh tubuh manusia, berlabuh pada bilayer lipid membran sel melalui glikosilfosfatidilinositol. Kadar ALP pada penelitian ini masih relatif normal pada semua kelompok (KN, KD1 dan KD2). Nilai normal pada ALP adalah 16.0-302 U/L. Sedangkan hasil uji statistik pada ALP tidak ada perbedaan siginifikan ($p<0,05$) pada semua kelompok. Kemudain untuk hasil kadar globulin didapatkan normal pada semua kelompok (KN, KD1 dan KD2). Nilai normal globulin 1.0-5.0 g/dl. Sedangkan hasil uji statistik globulin hanya ada perbedaan siginifikan ($p<0,05$) pada kelompok KD2. Kadar globulin yang melebihi batas normal dapat menunjukkan penyakit seperti penyakit autoimun atau kanker. Hasil ALP dan globulin mengindikasikan hormon metabolik normal pada tikus KN, KD1 dan KD2 (Mei et al., 2022).

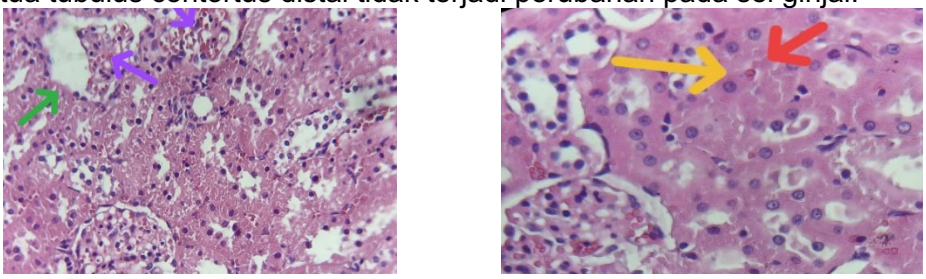
Amilase (AMY) merupakan Enzim yang dikeluarkan pankreas adalah amilase, lipase dan protease. Hasil kadar amilase pada penelitian ini semua kelompok normal (KN, KD1 dan KD2). Nilai normal amilase adalah 200-2500 U/L. Sedangkan hasil uji statistic amilase tidak ada perbedaan siginifikan ($p<0,05$) pada semua kelompok. Beberapa studi penelitian klinis menunjukkan bahwa serum rendah amilase dikaitkan dengan kerusakan pankreas yang menyebar karena penyakit pankreas stadium lanjut, misalnya kronis pankreatitis. Baru ini beberapa penelitian menunjukkan bahwa serum rendah nilai amilase berhubungan dengan sindrom metabolik dan diabetes. Nilai enzim amilase dan lipase yang tinggi terlihat pada pankreatitis, kanker pankreas, dan obstruksi saluran pankreas (Madole et al., 2016) Penyakit pankreas seperti pankreatitis, penyakit peradangan pankreas, atau tanda diabetes dapat didiagnosis melalui pemeriksaan amilase pankreatik. Tes ini dapat digunakan untuk mendiagnosis dan memantau perkembangan pankreatitis (Böswald et al., 2023) kesimpulaan pemeriksaan di atas bahwasanya setelah ditambahkan semua dosis tidak bersifat toksis karena hasilnya normal.

Selain itu, dampak zat toksik dapat dilihat melalui pengamatan makroskopik dan pemeriksaan histopatologi, yang mencakup bagian hati dan ginjal. Bagian-bagian ini tidak hanya berhubungan dengan zat toksik dan penting untuk kelangsungan hidup manusia, tetapi juga tempat zat toksik dimetabolisme melalui darah dan dikonsentrasikan. Interpretasi hasil pemeriksaan HE diberikan keterangan skor terdiri dari 0= tidak ada kerusakan, 1= ringan (< 30%), 2= moderat (30-50%) dan 3= berat (>50%). Sedangkan perubahan sel yang diamati pada organ ginjal yaitu sel glomerulus, sel mengalami nekrosis, pembesaran sel saluran bowman dan kerusakan pembuluh darah. Sedangkan perubahan organ hepar diantaranya yang diamati meliputi degenerasi hepatosit, sel mengalami nekrosis, penyumbatan pada pembuluh darah, perdarahan sel dan vakuolisasi (Chaudhary et al., 2023; Jannah et al., 2022)



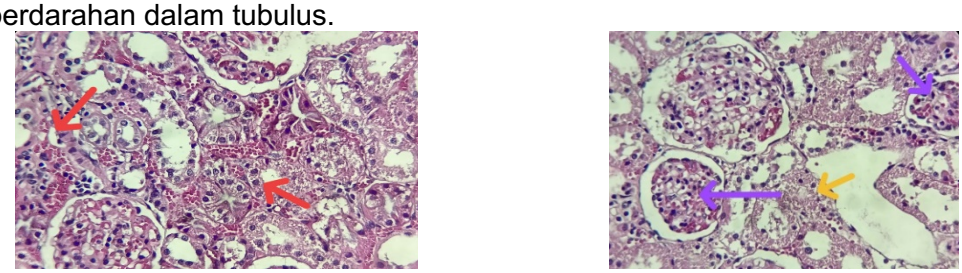
Gambar 1. Histopatologi Pengecatan HE organ ginjal tikus pada Kontrol negatif (KN) (perbesaran 400x

Gambar 1. Histopatologi Pengecatan HE organ ginjal tikus pada Kontrol negatif (KN) (perbesaran 400x) ditunjukkan pada panah biru glomerulus, panah putih ruang Bowman, panah biru muda tubulus contortus proximal, panah biru tua tubulus contortus distal. Panah biru glomerulus, panah putih ruang Bowman, panah biru muda tubulus contortus proximal, panah biru tua tubulus contortus distal tidak terjadi perubahan pada sel ginjal.



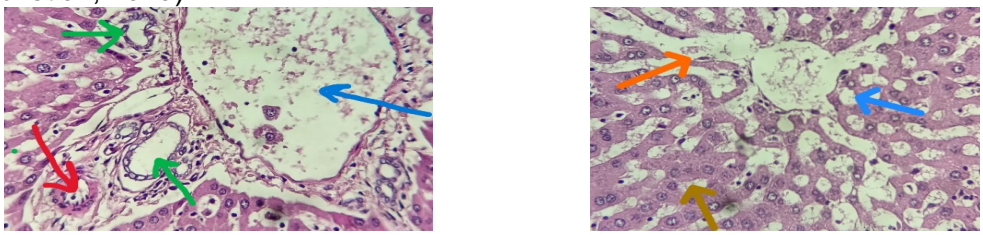
Gambar 2. Histopatologi Pengecatan HE organ ginjal tikus pada Dosis 150 mg/kgBB/hari (KD1) (perbesaran 400x)

Gambar 2. Pengamatan histopatologi Pengecatan HE organ ginjal tikus pada Dosis 150 mg/kgBB/hari (KD1) (perbesaran 400x) ada perubahan pada tanda panah hijau pelebaran ruang Bowman, panah ungu glomerulus mengecil, panah kuning nekrosis tubulus, panah merah perdarahan dalam tubulus.



Gambar 3. Histopatologi Pengecatan HE organ ginjal tikus pada Dosis 450mg/kgBB/hari (KD2) (perbesaran 400x)

Gambar 3. Diamati histopatologi Pengecatan HE organ ginjal tikus pada Dosis 450 mg/kgBB/hari (KD2) (perbesaran 400x) ditemukan perubahan pada tanda panah ungu glomerulus mengecil, panah kuning nekrosis tubulus, panah merah hyperemia berat (Alhusaini et al., 2019; Chaudhary et al., 2023; Jannah et al., 2022; Nurfitri et al., 2019; Tan et al., 2018; Yaghoubi et al., 2019).



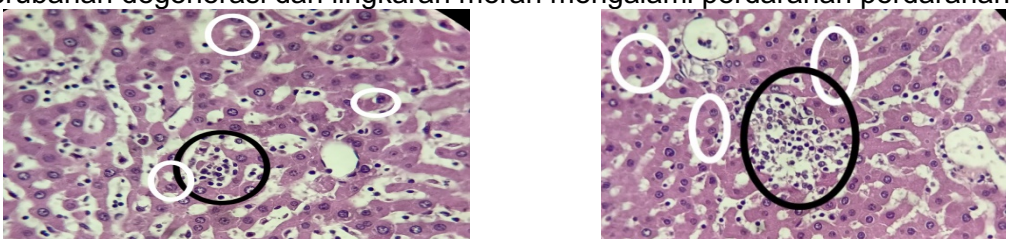
Gambar 4. Histopatologi Pengecatan HE organ hepar tikus pada Kontrol negatif (KN) (perbesaran 400x)

Gambar 4. Pengamatan perubahan histopatologi Pengecatan HE organ hepar tikus pada Kontrol negatif (KN) (perbesaran 400x) ditemukan pada perubahan sel segita portal terdiri dari vena porta (panah biru), ductus biliaris (panah hijau) dan arteri hepatica (panah merah). Vena centralis (panah biru), sinusoid (panah orange) yang memisahkan lempengan sel hepar (panah coklat).



Gambar 5. Histopatologi Pengecatan HE organ hepar tikus pada Dosis 150 mg/kgBB/hari (KD1) (perbesaran 400x)

Gambar 5. Pada pengamatan histopatologi Pengecatan HE organ hepar tikus pada Dosis 150 mg/kgBB/hari (KD1) (perbesaran 400x) terlihat tanda lingkaran putih yang diinterpretasikan ada perubahan degenerasi dan lingkaran merah mengalami perdarahan perdarahan.



Gambar 6. Histopatologi Pengecatan HE organ hepar tikus pada Dosis 450 mg/kgBB/hari (KD2) (perbesaran 400x)

Sedangkan, gambar 6. Histopatologi Pengecatan HE organ hepar tikus pada Dosis 450 mg/kgBB/hari (KD2) (perbesaran 400x) terlihat tanda lingkaran putih yang diinterpretasikan ada perubahan degenerasi dan lingkaran hitam mengalami organ hepar mengalami nekrosis fokal (Alhusaini et al., 2019; Chaudhary et al., 2023; Ramadani et al., 2022; Tan et al., 2018; Yaghoubi et al., 2019)

PEMBAHASAN

Pemeriksaan kimia darah pada penelitian ini bertujuan untuk melihat perubahan biokimia pada darah untuk diperiksa kadar Albumin, total protein, globulin, kalsium, glukosa, amilase, kolesterol, ALT/ SGPT, total bilirubin, ALP, kreatinin, kreatin kinase, ureum (Tan et al., 2018) Hasil dari pemeriksaan darah pada KN hasil normal. sedangkan KD1 dan KD2 terjadi penurunan albumin atau hipoalbunemia ini bisa terjadi karena beberapa kondisi berikut: Cirrhosis yang menyebabkan berkurangnya produksi albumin dari hati (patologi anatomi hepar tikus putih terdapat nodul pada KD1 tetapi tidak pada KD2. Biasanya kekurangan asupan protein, kalori, dan vitamin, gangguan pada penyerapan nutrisi. Parameter gangguan ginjal yang dapat menyebabkan kehilangan albumin dari urine namun hasil Nitrogen urea darah (BUN)/ Ureum dan kreatinin (CRE) Nilai normal pada ureum adalah 5.0-29.0 mg/dL dan nilai normal pada kreatinin (CRE) adalah 0.2-0.8 mg/dL. Pada hasil uji statistik ureum ada perbedaan siginifikan ($p<0,05$) pada KN dan KD2 dimana ginjal dalam kondisi baik dari hasil kimia darah (Puspodewi et al., 2021). Penyakit tertentu, seperti diabetes atau hipertiroidisme, yang dapat mengganggu fungsi hati dalam memproduksi albumin, infalamasi atau peradangan, misalnya akibat operasi, infeksi, sepsis, cedera, kanker. Hal yang memungkinkan karena tikus kekurangan nutrisi saat perlakuan sehingga mempengaruhi kadar albumin (Budiyanto et al., 2023) Fungsi ginjal mudah dievaluasi dengan mengukur kedua parameter darah yang diekskresikan melalui filtrasi glomerulus pada ginjal yaitu blood urea nitrogen dan kreatinin. Ketika glomerulus rusak dan tidak dapat menfiltrasi darah dengan baik, kadar BUN dan kreatinin akan meningkat. Kedua parameter ini dapat memberi perkiraan klinis tentang kemampuan glomerulus untuk membersihkan darah dari produk buangan secara adekuat (Mus et al., 2022) Kadar Glu (Glukosa) pada penelitian ini KD2 merupakan kelompok yang ditemukan kadar gula darah yang tinggi bisa disebabkan karena sering mengalami stress *(stressol marker)*, konsumsi makanan kelebihan karbohidrat atau gangguan hormon insulin (Zheng et al., 2018) Gejala di atas kemungkinan tikus dikarenakan faktor stres terhadap lingkungan sehingga kadar glukosa pada KD2 tinggi (nilai normal 50-143 mg/dL.).

Kadar TBIL (Total bilirubin) dari semua kelompok didapatkan hasil di atas normal (nilai normal: 0.0-0.7 mg/dL) dan pada hasil uji statistik menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara masing-masing kelompok. Dalam tikus putih kelompok KN, KD1, dan KD2 kadar total bilirubin yang tinggi dapat disebabkan oleh gangguan hati yang menyebabkan jumlah bilirubin meningkat akibat kerusakan pada hati atau liver. Bilirubin diolah dan disimpan di dalam empedu oleh tubuh. Akibat kerusakan hati, seperti penyakit hepatitis dan sirosis, kadar bilirubin dapat meningkat. Kandung empedu, yang bertanggung jawab untuk menyimpan cairan empedu, adalah tempat letak penyakit pada empedu tersebut (Chen et al., 2021) Penyakit empedu, kanker pankreas, atau anemia hemolitik dapat meningkatkan kadar bilirubin dalam darah (Hinds et al., 2017) Efek samping dari penggunaan obat adalah penyebab lain. Antibiotik, kortikosteroid, indomethacin, dan obat antikejang seperti diazepam, flurazepam, dan phenytoin adalah beberapa jenis obat yang dapat menyebabkan peningkatan kadar bilirubin sebagai efek samping (Tandi et al., 2018). Selain itu, suplemen atau obat herbal tertentu juga dapat menyebabkan peningkatan kadar bilirubin.

Hasil yang sama juga pada kadar Alanine Aminotransferase (ALT) didapatkan hasil di atas nilai normal (normal: 16.0-302 U/L) pada semua kelompok. Sementara hasil uji statistik menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara masing-masing kelompok. Ketika ALT tinggi, itu menunjukkan bahwa ada masalah atau penyakit hati. Tingkat ALT dalam darah relatif rendah dalam kondisi normal. Namun, ketika kondisi hati menurun atau terjadi kerusakan, hati melepaskan ALT ke dalam aliran darah, menyebabkan peningkatan jumlah ALT, seperti yang terjadi pada KN, KD1, dan KD2. Serum *serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT).* adalah nama lain untuk ALT. Dengan melakukan pemeriksaan ALT, gangguan atau penyakit hati dapat ditemukan. Tingkat ALT dalam darah relatif rendah dalam kondisi normal. Namun, ketika kondisi hati menurun atau terjadi kerusakan, hati melepaskan ALT ke dalam aliran darah, menyebabkan peningkatan ALT. Kondisi hati menyebabkan sebagian besar peningkatan ALT (Dwi Saputri et al., 2023). Kreatine Kinase merupakan enzim yang terutama ada di jantung dan otot rangka, dengan jumlah kecil di otak. Sel-sel di otot rangka, otot jantung, atau otak melepaskan kreatin kinase ke dalam darah ketika rusak, peningkatan CK pada kelompok semua kelompok (KN,KD1 dan KD2) bisa disebabkan dengan dislokasi pada tikus putih. Hasil kolesterol (CHOL) didapatkan tinggi di atas normal (20-92 mg/dL) pada KN dan KD2. Sedangkan KD1 didapatkan hasil normal. Hasil uji statistik ditemukan tidak ada perbedaan siginifikan pada tiap kelompok. Hiperkolesterolemia, atau tingkat kolesterol tinggi, akan menyebabkan masalah terutama pada pembuluh darah dan otak. Aterosklerosis menyumbah pembuluh darah arteri dan menyebabkan kadar kolesterol meningkat di atas batas normal. Rasa tidak nyaman, begah, bahkan mual dapat muncul sebagai akibat dari hati yang penuh lemak. Keadaan seperti ini meningkatkan risiko penyakit sirosis, bahkan kanker hati. Kolesterol tinggi dapat menyebabkan penyumbatan pembuluh darah otak karena kekurangan oksigen dan darah (Qin et al., 2020) Sebanyak 7,4 juta orang (42,3%) meninggal karena penyakit kardiovaskular. Salah satu dari Faktor yang mempengaruhinya adalah kadar kolesterol darah yang tinggi. Lipid merupakan biomolekul yang berperan penting dalam membran sel, sumber energi, dan aktivasi sinyal. Klasifikasi kolesterol terdiri dari trigliserida dan lipoprotein. sedangkan lipoprotein meliputi *Very Low Density Lipoprotein (VLDL), low-density lipoprotein (LDL), low-density lipoprotein (LDL), High Density Lipoprotein (HDL),* dan kolesterol total (TC). Salah satu parameter pemeriksaan risiko kejadian kardiovaskular adalah total kolesterol (Permana et al., 2021) masih relatif normal. Alkaline fosfatase (ALP) adalah keluarga enzim yang terdapat di sebagian besar spesies dari bakteri ke manusia. ALP mengkatalisis hidrolisis berbagai macam fosfomonoester, in vitro pada pH basa, dan terdapat di hampir semua jaringan di dalam tubuh tubuh manusia, berlabuh pada bilayer lipid membran sel melalui glikosilfosfatidilinositol. Kadar ALP pada penelitian ini masih relatif normal pada semua kelompok (KN, KD1 dan KD2). Nilai normal pada ALP adalah 16.0-302 U/L. Sedangkan hasil uji statistik pada ALP tidak ada perbedaan siginifikan ($p<0,05$) pada semua kelompok. Tikus sering digunakan sebagai model hewan untuk mempelajari pengendalian genetik dan molekuler tulang dan metabolisme mineral, fisiologi gastrointestinal dan seluler dan hormonal lainnya mekanisme untuk menjelaskan fungsi biologis (Halling

Linder et al., 2013). Globulin adalah protein darah yang membantu sistem kekebalan tubuh dan mengangkut sistem hormon steroid, lipid, dan fibrinogen. Ini juga membantu pembekuan darah dan mengatur fungsi peredaran darah. Hasil kadar globulin didapatkan normal pada semua kelompok (KN, KD1 dan KD2). Nilai normal globulin 1.0-5.0 g/dl. Sedangkan hasil uji statistik globulin hanya ada perbedaan siginifikan ($p<0,05$) pada kelompok KD2. Kadar globulin yang melebihi batas normal dapat menunjukkan penyakit seperti penyakit autoimun atau kanker. Hasil ALP dan globulin mengindikasikan hormon metabolik normal pada tikus KN, KD1 dan KD2 (Mei et al., 2022). Amilase (AMY) merupakan Enzim yang dikeluarkan pankreas adalah amilase, lipase dan protease. Nilai normal amilase adalah 200-2500 U/L. Sedangkan hasil uji statistik amilase tidak ada perbedaan siginifikan ($p<0,05$) pada semua kelompok. Beberapa studi penelitian klinis menunjukkan bahwa serum rendah amilase dikaitkan dengan kerusakan pankreas yang menyebar karena penyakit pankreas stadium lanjut, misalnya kronis pankreatitis. Baru ini beberapa penelitian menunjukkan bahwa serum rendah nilai amilase berhubungan dengan sindrom metabolik dan diabetes. Nilai enzim amilase dan lipase yang tinggi terlihat pada pankreatitis, kanker pankreas, dan obstruksi saluran pankreas (Madole et al., 2016) Penyakit pankreas seperti pankreatitis, penyakit peradangan pankreas, atau tanda diabetes dapat didiagnosis melalui pemeriksaan amilase pankreatik. Tes ini dapat digunakan untuk mendiagnosis dan memantau perkembangan pankreatitis (Böswald et al., 2023) kesimpulaan pemeriksaan di atas bahwasanya setelah ditambahkan semua dosis tidak bersifat toksis karena hasilnya normal.

Selain itu, dampak zat toksik dapat dilihat melalui pengamatan makroskopik dan pemeriksaan histopatologi, yang mencakup bagian hati dan ginjal. Ada dua faktor yang dapat menyebabkan kerusakan hepar yaitu kandungan zat pada dosis akar burdock bersifat toksik dan faktor pengganggu lainnya yaitu parasit cacing *Taenia taeniaeformis (T. taeniaeformis)* (Lovitasari et al., 2021) Cacing ini tidak memiliki leher, panjangnya sekitar lima puluh hingga enam puluh sentimeter, dan proglotid posteriornya berbentuk cincin dengan telur berdiameter 31-37 mikron. Jenis cacing cestoda ini hidup di hepar tikus pada tahap larva dan *T. taeniaeformis* membentuk sistiserkus di dalam atau di permukaan hepar. Dalam penelitian ini, beberapa cacing *T. taeniaeformis* ditemukan pada kelompok KDN (3 ekor), kelompok KD1 (4 ekor), dan kelompok KD2 (3 ekor). Adanya parasit cacing mengganggu interpretasi hasil pemeriksaan HE. Kontaminasi makanan, tempat tinggal, dan air dapat menyebabkan infeksi patogen pada hewan laboratorium, terutama tikus. Ini dapat terjadi melalui feses kucing yang mengandung telur berembrio *T. taeniaeformis.* Karena pengelola hewan coba tidak memiliki fasilitas, peralatan, keterampilan, dan manajemen sanitasi yang baik, infeksi juga menyebar. Tidak ada hewan yang menunjukkan adanya patogen yang diuji di laboratorium (Wardani et al., 2021) Hewan tersebut dapat mengalami perubahan fisiologi yang dapat mengubah imunologi, histologi, nutrisi, biokimia, dan parameter hematologi, yang dapat meningkatkan kemungkinan infeksi lainnya menyebar. Perubahan fisiologi ini dapat menyebabkan hasil tes negatif. Untuk mengendalikan infeksi *T. Taeniaeformis,* program karantina hewan untuk percobaan laboratorium, program pengawasan kesehatan hewan, dan pertimbangan keamanan transportasi diperlukan (Wardani et al., 2021)

SIMPULAN

Pengujian Toksisitas Subkronik pada Tikus menggunakan nanoemulsi akar burdock selama 14 hari menunjukkan hasil pada pemeriksaan biokimia darah relatif normal kecuali parameter pemeriksaan pada organ hepar di semua kelompok dosis (KN, KD1 dan KD2). Sedangkan pengujian pewarnan HE pada kelompok KN tidak ditemukan perubahan sel organ hepar dan ginjal. Sedangkan pada kelompok KD1 dan KD2 ditemukan perubahan sel organ ginjal dan hepar menandakan sediaan nanoemulsi akar burdock bersifat toksik tetapi ada faktor pengganggu yaitu ditemukan parasit cacing *Taenia taeniaeformis* sehingga interpretasi hasil terganggu.

UCAPAN TERIMAKASIH

Kami berterima kasih kepada Direktorat Akademik Pendidikan Tinggi Vokasi, Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi, dan Direktorat Jenderal Pendidikan Vokasi. kami mendapatkan dana untuk penelitian ini melalui hibah skema penelitian dosen pemula pada tahun 2023, dengan nomor kontrak 198/SPK/D.D4/PPK.01.APTV/VI/2023/014/LL6/PPM-V/AL.04/2023.

DAFTAR PUSTAKA

Alhusaini, A., Fadda, L., Hasan, I. H., Ali, H. M., El Orabi, N. F., Badr, A. M., Zakaria, E., Alenazi, A. M., & Mahmoud, A. M. (2019). Arctium lappa root extract prevents lead-induced liver injury by attenuating oxidative stress and inflammation, and activating Akt/GSK-3β signaling. *Antioxidants*, *8*(12). https://doi.org/10.3390/antiox8120582

Alifah, A., Faizal, I. A., & Swandari, M. T. K. (2023). Metode Perbandingan Maserasi Dan Soxhletasi Ekstrak Daun Sirih Merah (Piper crocatum Ruiz & Pav) Terhadap Efektivitas Bakteri Staphylococcus epidermidis. *Jurnal Ilmu Kefarmasian*, *4*(1).

Böswald, L. F., Kienzle, E., Matzek, D., Schmitz, M., & Popper, B. A. (2023). Comparative analysis of pancreatic amylase activity in laboratory rodents. *Scientific Reports*, *13*(1). https://doi.org/10.1038/s41598-023-44532-6

Budiyanto, B., Faizal Farabi, M., & Faizal, I. A. (2023). KORELASI KADAR UREUM DAN KREATININ PADA PASIEN ANEMIA DI RSU DUTA MULYA MAJENANG. *Jurnal Pharmaqueous*, *6*(2).

Chaudhary, A., Javaid, K. gul, & Bughio, E. (2023). Toxic effects of chromium chloride on hematology and histopathology of major carp (Labeo rohita). *Egyptian Journal of Aquatic Research*. https://doi.org/10.1016/j.ejar.2023.01.003

Chen, W., Tumanov, S., Fazarkeley, D., Cantley, J., James, D. E., Dunn, L. L., Shaik, T., Suarna, C., & Stocker, R. (2021). Bilirubin deficiency renders mice susceptible to hepatic steatosis in the absence of insulin resistance. *Redox Biology*, *47*. https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102152

Dwi Saputri, R., Faizal, I. A., & Puspodewi, D. (2023). HUBUNGAN KADAR Aspartate Aminotransferase (AST) DAN Alanine Aminotransferase (ALT) PADA PENDERITA DEMAM BERDARAH DENGUE (DBD) DI RUMAH SAKIT ISLAM FATIMAH CILACAP. *Jurnal Pharmaqueous*, *6*(2), 122–127.

Fatirah, N., Gama, S. I., & Rusli, R. (2019). Pengujian Toksisitas Produk Herbal Secara In Vivo. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, *9*, 14–21. https://doi.org/10.25026/mpc.v9i1.341

Halling Linder, C., Englund, U. H., Narisawa, S., Millán, J. L., & Magnusson, P. (2013). Isozyme profile and tissue-origin of alkaline phosphatases in mouse serum. *Bone*, *53*(2), 399–408. https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.12.048

Hinds, T. D., Hosick, P. A., Chen, S., Tukey, R. H., Hankins, M. W., Nestor-Kalinoski, A., Stec, D. E., & Jr, H. T. (2017). Mice with hyperbilirubinemia due to Gilbert's syndrome polymorphism are resistant to hepatic steatosis by decreased serine 73 phosphorylation of PPAR. *Am J Physiol Endo-Crinol Metab*, *312*, 244–252. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00396.2016.-Gilbert

Jannah, D. R., Budijastuti, W., Biologi, J., Matematika, F., Ilmu, D., Alam, P., & Surabaya, U. N. (2022). Gambaran Histopatologi Toksisitas Ginjal Tikus Jantan (Rattus norvegicus) yang Diberi Sirup Umbi Yakon (Smallanthus sonchifolius). *LenteraBio*, *11*(2), 238–246. https://journal.unesa.ac.id/index.php/lenterabio/index238

Lovitasari, Mulyanto, A., & Ritma Dhanti, K. (2021). THE EFFECT OF STRATIFIED DOSES OF HIGH SUGAR INSTANT COFFEE ON THE HEPAR HISTOLOGICALPROFILEOF WISTAR RATS Rattusnorvegicus. *BIOMA : JURNAL BIOLOGI MAKASSAR*, *06*(02), 21–30. http://journal.unhas.ac.id/index.php/bioma

Madole, M. B., Iyer, C. M., Madivalar, M. T., Wadde, S. K., & Howale, D. S. (2016). Evaluation of biochemical markers serum amylase and serum lipase for the assessment of pancreatic exocrine function in diabetes mellitus. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, *10*(11), BC01–BC04. https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/23787.8900

Mei, X., Zhang, Y., Quan, C., Liang, Y., Huang, W., & Shi, W. (2022). Characterization of the Pathology, Biochemistry, and Immune Response in Kunming (KM) Mice Following Fasciola gigantica Infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *11*. https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.793571

Miraj, S., & keivani, Z. (2016). Pharmacological effect of Actium lappa: A review study. *Der Pharmacia Lettre*, *8*(9), 102–106.

Muharni, M., Ferlinahayati, F., Fitrya, F., Eliza, E., Yohandini, H., & Cenora, C. (2023). Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Etanol Daun Sungkai (Paronema canescens Jack.) Terhadap Tikus Putih Rattus noverticus (Wistar strain). *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, *10*(2), 211. https://doi.org/10.25077/jsfk.10.2.211-217.2023

Mus, S., Maryam, F., Utami, Y. P., & Fatimah, R. (2022). Uji Toksisitas Subkronis Ekstrak Etanol Daun Sembukan (Paederia foetida L.) dengan Parameter Kadar Kreatinin dan BUN pada Mencit (Mus musculus) Jantan. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia (JMPI)*, *9*(2), 221–227. https://doi.org/10.35311/jmpi.v9i2.339

Musa, A. H., Hagos, A. D., Dimsu, G. G., Eshetu, E. M., Tola, M. A., Admas, A., Gelagle, A. A., & Tullu, B. L. (2022). Subchronic toxicity study of herbal tea of Moringa stenopetala (Baker f.) Cudof. and Mentha spicata L. leaves formulation in Wistar albino rats. *Toxicology Reports*, *9*, 797–805. https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2022.03.043

Nurfitri, Purwaningsih, E. H., Soetikno, V., Dwijayanti, A., & Hardiany, N. S. (2019). Perubahan Parameter Biokimia, Histopatologi Ginjal Tikus Spraque Dawley Pascahipoksia Oleh Ekstrak Akar Acalypha indica dan Herba Centella asiatica. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, *05*(03), 160–168.

Permana, D. A. S., Ningrum, D., & Faizal, I. A. (2021). Profil Terapi Antiretroviral (ARV) Beserta Nilai Parameter Viral Load(VL) Pada Pasien HIV/AIDS di Puskesmas. *Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, *3*(2), 36–44.

Puspodewi, D., Faizal, I. A., & Kusumawati, D. D. (2021). Profil Kreatinin Untuk Skrining Penyakit Ginjal Kronis (PGK) Pada Karyawan Stikes Al-Irsyad Al-Islamiyyah Cilacap. *Pharmaqueous : Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, *3*(2), 17–2020.

Qin, W. H., Yang, Z. S., Li, M., Chen, Y., Zhao, X. F., Qin, Y. Y., Song, J. Q., Wang, B. B., Yuan, B., Cui, X. L., Shen, F., He, J., Bi, Y. F., Ning, G., Fu, J., & Wang, H. Y. (2020). High Serum Levels of Cholesterol Increase Antitumor Functions of Nature Killer Cells and Reduce Growth of Liver Tumors in Mice. *Gastroenterology*, *158*(6), 1713–1727. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.028

Rahmatudina, F., Harjanti, R., & Widyasti, J. H. (2023). Subchronic Toxicity Test of Noni (Morinda citrifolia L.) Ethanol Leaf Extract by Determining Creatinine and BUN Levels of White Rats. *Jurnal Farmasi Desember*, *15*(2), 2085–4714.

Ramadani, A. P., Syukri, Y., Hakim, S. N. P., & Fitria, A. (2022). Profil Ketoksikan Akut SNEDDS Propolis. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, *9*(2), 105. https://doi.org/10.25077/jsfk.9.2.105-110.2022

Tan, Y. J., Ren, Y. S., Gao, L., Li, L. F., Cui, L. J., Li, B., Li, X., Yang, J., Wang, M. Z., Lv, Y. Y., Xu, X. L., Yao, J. C., Liu, Z., Zhang, G. M., & Li, J. (2018). 28-Day Oral Chronic Toxicity Study of Arctigenin in Rats. *Frontiers in Pharmacology*, *9*. https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01077

Tandi, J., Penno, M., Ruterlin, V., & Panggeso, A. (2018). KAJIAN PERESEPAN OBAT ANTIBIOTIK PENYAKIT ISPA PADA ANAK DI RSU ANUTAPURA PALU TAHUN 2017. *PHARMACONJurnal Ilmiah Farmasi-UNSRAT*, *7*(4).

Wardani, D. P. K., Dhanti, K. R., Mulyanto, A., & Sudarsono, T. A. (2021). Deteksi Endoparasit Cacing pada Hepar Tikus Laboratorium (Rattus norvegicus) dari Sentra Peternak di Kabupaten Banyumas dan Kabupaten Purbalingga. *BALABA: JURNAL LITBANG PENGENDALIAN PENYAKIT BERSUMBER BINATANG BANJARNEGARA*, 119–126. https://doi.org/10.22435/blb.v17i2.4713

Yaghoubi, M., Mousavi, Z., Rastegar, T., & Amin, G. (2019). Safety Assessment of Arctium lappa L. Fruit Extract in Female Wistar Rats: Acute and Repeated Oral Toxicity Studies.

Research Journal of Pharmacognosy (RJP), *6*(2), 39–48. https://doi.org/10.22127/rjp.2019.84317

Yunadi, F. D., Faizal, A., & Septiyaningsih, R. (2020). Pemberdayaan Kader Dalam Upaya Pencegahan Dan Penanggulangan Anemia Ibu Hamil. *Jurnal Pengabdian Masyarakat Al-Irsyad*, *II*(2).

Yuvika Zakiyah Nur, A. (2022). Hubungan Antara Penyimpanan Makanan dan Pembuangan Sisa Makanan dengan keberadaan Tikus Kata kunci. *JIIP (Jurnal Ilmiah Ilmu Pendidikan)*, *05*(10), 4008–4415. http://Jiip.stkipyapisdompu.ac.id

Zheng, X., Bi, W., Yang, G., Zhao, J., Wang, J., Li, X., & Zhou, X. (2018). Hyperglycemia Induced by Chronic Restraint Stress in Mice Is Associated With Nucleus Tractus Solitarius Injury and Not Just the Direct Effect of Glucocorticoids. *Frontiers in Neuroscience*, *12*. https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00983