

KEAMANAN TEH GAHARU (*Aquilaria malaccensis* Lamk) DARI POHON INDUKSI TERHADAP TOKSIK ORAL

Ridwanti Batubara¹, Surjanto² dan Marsen Purba¹

¹ Fakultas Kehutanan, Universitas Sumatera Utara, Jl. Tri Dharma Ujung No. 1 Kampus USU, Medan

² Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara, Jl. Bioteknologi No. 1, Kampus USU, Medan 20155

Email: ridwantibb@yahoo.com, yanto_juni@ymail.com dan marsenpurbausu@gmail.com

ABSTRACT

Leaves aloes (*Aquilaria malaccensis* Lamk) used the farmer as a drink that in pour (tea). The result of that tea aloes have a very strong antioxidant activity. The problem are the aleo tea from tree induction safety of consume. This study aims to determine the symptoms of toxic posed of product tea aloes induction. The research method refers to the Guidance of Toxicity Non-Clinic Test in Vivo, Badan POM RI, 2011. Results showed that not found toxic symptoms in all treatment of male and female mice, safe for consumption.

Keywords: Gaharu leaves, tea, toxic.

PENDAHULUAN

Antioksidan merupakan senyawa pemberi elektron (elektron donor) atau reduktan. Senyawa ini memiliki berat molekul kecil dengan cara mencegah terbentuknya radikal. Antioksidan merupakan senyawa yang dapat menghambat reaksi oksidasi dengan mengikat radikal bebas dan molekul yang sangat reaktif, akibatnya kerusakan sel dapat dihambat. Antioksidan berfungsi menetralisasi radikal bebas, sehingga atom dan elektron yang tidak berpasangan mendapatkan pasangan elektron dan menjadi stabil. Keberadaan antioksidan dapat melindungi tubuh dari berbagai

macam penyakit degeneratif dan kanker (Winarsi, dkk, 2007).

Daun gaharu (*Aquilaria malaccensis* Lamk.) sudah mulai populer dimanfaatkan masyarakat petani gaharu di Bohorok, Kabupaten Langkat sebagai minuman yang diseduh. Pemanfaatan daun gaharu (*Aquilaria malaccensis* Lamk.) yang digunakan sebagai minuman yang di seduh didukung hasil penelitian Surjanto, *et. al* (2014) menunjukkan bahwa skrining fitokimia simplisia daun gaharu, ekstrak etanol daun gaharu dan ekstrak etanol simplisia memiliki golongan senyawa metabolit sekunder yaitu Flavanoid, Glikosida, Tanin, dan Steroid / triterpenoid yang berpotensi sebagai

antioksidan. Hasil uji antioksidan juga menunjukkan baik daun tua maupun daun muda gaharu memiliki aktivitas antioksidan yang sangat kuat, begitu juga perbedaan umur daun gaharu juga tetap menunjukkan aktivitas antioksidan yang sangat kuat.

Hasil penelitian sebelumnya mendorong untuk pengembangan daun gaharu sebagai teh antioksidan. Salah satu informasi yang dibutuhkan adalah keamanan produk yang dibuat untuk manusia. Untuk itu perlu dilakukan penelitian tentang keamanan produk teh antioksidan daun gaharu secara non klinik. Penelitian bertujuan untuk bertujuan untuk mengetahui keamanan produk teh daun gaharu induksi melalui uji toksik oral.

METODE PENELITIAN

Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juli hingga bulan Oktober 2016. Pengambilan sampel dilakukan di Langkat, Sumatra Utara. Pembuatan teh, dan pengujian akut oral dilakukan di Laboratorium Farmakognosi, Laboratorium Penelitian Fakultas Farmasi Universitas Sumatra Utara.

Bahan dan Alat Penelitian

Bahan yang digunakan adalah daun gaharu (*A. malaccensis* Lamk.) segar non induksi yang telah dikeringkan selama 1 bulan, mencit (*M. musculus*), Histo organ hati dan ginjal, akuades, dan air panas. Bahan kimia yang digunakan adalah etanol 96% dan air suling (akuades), Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , dan Formaldehyd, infus NaCl.

Alat yang digunakan adalah kandang mencit, dot, botol vial, oral sonde, spuit, kaca arloji, batang pengaduk, tisu, kertas saring, kertas perkamen, lemari pengering, lemari penyimpanan, desikator, kamera digital dan lemari pengering, mikroskop, timbangan, alat tulis, pot, gelas ukur, baker glass, plastic polietilen.

Prosedur Penelitian

Metode penelitian mengacu pada Pedoman Uji Toksisitas Non klinik Secara In Vivo, Badan POM RI 2011. Prosedur penelitian meliputi pengambilan sample, pembuatan teh dan pengujian terhadap hewan uji serta pengamatan hasil pengujian.

Pengambilan Sampel Tanaman

Pengambilan sample dilakukan secara purposive tanpa membandingkan

dengan tanaman yang sama dari daerah yang lain. Pengambilan sampel ini dilakukan berdasarkan pohon yang sudah diinduksi. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun gaharu yang sudah diinduksi yang diambil dari pohon di Langkat, Sumatra Utara.

Pembuatan Teh

1. Dibersihkan sampel daun gaharu dari kotoran yang menempel dengan air mengalir.
2. Dilayukan dengan disebarkan di atas kertas perkamen hingga airnya terserap.
3. Dilakukan pengeringan di lemari pengering pada temperatur $\pm 40^{\circ}\text{C}$ sampai kering (ditandai bila diremas rapuh).
4. Diblender daun yang sudah kering.
5. Dimasukkan ke dalam plastic polietilen.
6. Diseduh teh daun gaharu menjadi minuman teh dengan ukuran teh sebanyak 2 g dan air panas 150 ml.

Hewan Uji Toksik Oral

Hewan uji toksik oral yang digunakan adalah mencit jantan dan betina galur ddY berumur lebih kurang dua bulan dengan berat badan 20-30 g

masing-masing 50 ekor yang diperoleh dari Bagian Nonruminansia Fakultas Farmasi, Universitas Sumatra Utara.

Persiapan Hewan Uji

Mencit diaklimatisasi selama dua minggu dengan tujuan untuk mengadaptasikan terhadap lingkungan kandang percobaan. Pada tahap ini dilakukan pengamatan keadaan umum hewan uji. Penelitian ini menggunakan 25 ekor mencit jantan dan 25 ekor mencit betina yang dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan. Pengelompokan hewan coba dilakukan secara acak lengkap yaitu masing-masing terdiri dari 5 ekor.

Penetapan Dosis.

Dosis teh gaharu adalah 1 g. Faktor konversi dari manusia ke mencit, yaitu 0,0026, maka dosis sediaan uji untuk mencit adalah $= 2,6 \text{ g}/20 \text{ g bb mencit} = 0,13\text{g/kg bb mencit}$. Dosis ini ditetapkan sebagai dosis terendah yang akan diberikan. Penentuan dosis terbesar dilakukan dengan uji pendahuluan untuk mengetahui dosis terbesar yang dapat disondekan kepada mencit, diperoleh dosis 0,52 g/kg bb mencit. Untuk mendapatkan hasil yang baik digunakan dosis secara berturut-

turut yang akan mengikuti progresi geometris yaitu :

$$Y_N = Y_1 \times R^{N-1}$$

Dengan ; Y_1 = Dosis pertama, Y_N = Dosis ke-N, R = Faktor geometris $\neq 0$ atau 1 kelipatan dosis. Dengan memasukkan dosis terendah (dosis ke-1) dan dosis tertinggi (dosis ke-4) ke dalam persamaan, maka diperoleh faktor geometris $0,52 = 0,13 \times R^{4-1}$, sehingga diperoleh $R = 2$. Berdasarkan perhitungan tersebut, untuk mendapatkan 4 dosis digunakan kelipatan antar dosis sebesar 2, sehingga perhitungan dosis yang akan diberikan sebagai berikut : Dosis 1 = 0,13 gram/kg bb, b. Dosis 2 = $0,13 \times 2 = 0,26$ gram/kg bb, c. Dosis 3 = $0,13 \times 3 = 0,39$ gram/kg bb, d. Dosis 4 = $0,13 \times 4 = 0,52$ gram/ kg bb.

Penentuan Nilai LD₅₀.

Untuk penentuan nilai LD₅₀, digunakan dosis bertingkat yang terdiri dari empat variasi dosis. Pemberian ekstrak dilakukan dalam satu kali pemberian secara oral menggunakan sonde, mencit diamati selama 4 jam untuk melihat apakah ada gejala toksik yang muncul atau tidak. Pengamatan pada mencit kembali dilakukan pada 24 jam setelah pemberian larutan uji

dengan menghitung jumlah mencit yang mati dari tiap kelompok. Nilai LD₅₀ dihitung dengan menggunakan rumus Weil.

Pemberian Sediaan Uji

Hewan harus dipuaskan sebelum di berikan perlakuan (mencit dipuaskan selama 14-18 jam, mencit dipuaskan selama 3-4 jam, air boleh diberikan), setelah dipuaskan, hewan ditimbang dan di berikan sediaan uji. Sediaan uji di berikan dalam dosis tunggal dengan menggunakan sonde. Pada keadaan yang tidak memungkinkan untuk diberikan dosis dengan satu kali pemberian, sediaan uji dapat di berikan dalam beberapa kali dalam jangka waktu pemberian zat tidak lebih dari 24 jam, setelah di berikan perlakuan, pakan boleh di berikan kembali setelah 3-4 jam untuk tikus dan 1-2 jam untuk mencit. Bila sediaan uji diberikan beberapa kali, maka pakan boleh di berikan setelah perlakuan tergantung pada lama periode pemberian sediaan uji tersebut.

Pengamatan

Pengamatan dilakukan tiap hari selama sekurang-kurangnya 14 hari terhadap sistem kardiovaskular,

pernafasan, somatomotor, kulit, dan bulu, mukosa, mata dan sebagainya. Perhatian khusus diberikan akan adanya tremor, kejang, salivas, diare, alergi, lemah, tidur dan koma. Hewan coba yang sekarat dikorbankan dan dimasukkan dalam perhitungan sebagai hewan yang mati. Hewan ditimbang sedikitnya 2 kali dalam seminggu.

Analisis Data

Data jumlah hewan uji dianalisa secara statistik menggunakan SPSS dengan metode One Way Analisis Of Variance (ANOVA) dilanjutkan dengan uji Post Hoc Tukey untuk mengetahui perbedaan signifikan berat badan, berat organ hati dan ginjal.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Uji Pendahuluan

Hasil uji pendahuluan selama 14 hari tidak di temukan adanya gejala toksik dan kematian pada kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan dosis 130, 260, 390, 520 mg/kgbb. Selanjutnya dilakukan uji toksisitas oral.

Penelitian ini dilakukan berdasarkan metode Thomson dan Weil dengan menggunakan kelipatan dosis. Hasil uji pendahuluan teh daun gaharu maka didapatkan dosis untuk pengujian

toksisitas akut yaitu dosis 130, 260, 390, dan 520 mg/kg bb. Pengamatan dilakukan selama 14 hari meliputi gejala klinis, kematian hewan, berat badan dan makropatologi.

Hasil Pengamatan Gejala Toksik

Hasil pengamatan yang dilakukan setiap hari selama 14 hari terhadap adanya kejang, diare, salivas, lemas, tidur, dan koma (OECD, 2001) dapat dilihat pada Tabel 1 dan 2.

Tabel 1. Hasil Pengamatan Gejala Toksik Pada Mencit Betina

Kelompok	Kejang	Diare	Salivasi	Lemas	Tidur	Koma
P1	-	-	-	-	-	-
P2	-	-	-	-	-	-
P3	-	-	-	-	-	-
P4	-	-	-	-	-	-
Kontrol	-	-	-	-	-	-

Keterangan : P = perlakuan; 1,2,3,4,dan 5 = dosis 130, 260, 390, 520 mg/kgbb; bb = berat badan; (-) = tidak menunjukkan gejala; (+) = menunjukkan adanya gejala

Tabel 2. Hasil Pengamatan Gejala Toksik Pada Mencit Jantan

Kelompok	Kejang	Diare	Salivasi	Lemas	Tidur	Koma
P1	-	-	-	-	-	-
P2	-	-	-	-	-	-
P3	-	-	-	-	-	-
P4	-	-	-	-	-	-
Kontrol	-	-	-	-	-	-

Keterangan : P = perlakuan; 1,2,3,4,dan 5 = dosis 130, 260, 390, 520 mg/kgbb; bb = berat badan;

(-) = tidak menunjukkan gejala; (+) = menunjukkan adanya gejala.

Berdasarkan Tabel 1 dan 2 terlihat bahwa setelah pemberian teh tidak ditemukan adanya gejala toksik yang menyerang sistem saraf pusat dan sistem pencernaan, ditandai dengan tidak terjadinya tremor dan diare pada kelompok kontrol dan perlakuan pada dosis 130, 260, 390, dan 520 mg/kgbb. Dari hasil pengamatan yang dilakukan terlihat bahwa mencit jantan dan mencit betina yang diberi teh terlihat lebih aktif dibandingkan dengan mencit yang tidak di beri teh.

Evaluasi toksisitas akut tidak hanya mengenai LD₅₀, tetapi juga terhadap kelainan tingkah laku, stimulasi dan aktivitas motorik hewan uji untuk mendapatkan gambaran tentang sebab kematian (Retnomurti, 2008). Pada penelitian ini semua gejala toksik tidak ditemukan.

Hasil Pengamatan Kematian

Hasil pengamatan uji kuantitatif selama 14 hari, berupa jumlah mencit yang mati ditunjukkan pada Tabel 3 dan 4.

Tabel 3. Jumlah Mencit Betina yang Mati Setelah Pemberian Teh Daun Gaharu

Kelompok	Jumlah Mencit	Jumlah Kematian
P1	5	0
P2	5	0
P3	5	0
P4	5	0
Kontrol	5	0

Keterangan P = perlakuan; 1,2,3, dan 4 = dosis 130,260,390,dan 520 mg/kgbb; bb = berat badan.

Tabel 4 . Jumlah Mencit Jantan yang Mati Setelah Pemberian Teh Daun Gaharu

Kelompok	Jumlah Mencit	Jumlah Kematian
P1	5	0
P2	5	0
P3	5	0
P4	5	0
Kontrol	5	0

Keterangan P = perlakuan; 1,2,3, dan 4 = dosis 130,260,390,dan 520 mg/kgbb; bb = berat badan.

Berdasarkan Tabel 3 dan 4 menunjukkan bahwa pemberian teh pada kelompok kontrol, dosis 130, 260,390, dan 520 mg/kgbb tidak terdapat mencit jantan dan mencit betina yang mati. Nilai LD₅₀ bukan suatu tetapan biologi yang mutlak, melainkan hanya merupakan salah satu petunjuk toksisitas akut. Bila toksisitas akutnya rendah LD₅₀ tidak perlu ditentukan

secara tepat dan suatu angka perkiraan sudah dapat memberi manfaat (Retnomurti, 2008). Dosis 2000 mg/kg bb merupakan konversi dosis maksimal pada manusia ke mencit berdasarkan ratio luas permukaan tubuh. Berdasarkan kesepakatan para ahli, bila pada dosis maksimal tidak ada kematian pada hewan coba, maka jelas senyawa

tersebut termasuk dalam kriteria “praktis tidak toksik” (Iwuanyanwu, et al., 2012).

Hasil Pengamatan Berat Badan

Hasil rata-rata beratbadan tiap kelompok mencit sebelum dan sesudah diberi teh di tunjukkan pada Tabel 5 dan 6.

Tabel 5. Hasil Rata-Rata Berat Badan Mencit Betina Setelah Pemberian Teh

Hari	Rata-Rata Berat Badan (g) ± SD								
	Kontrol	P1	P	P2	P	P3	P	P4	P
0	25,48	26,76	0,96	23,56	0,86	23,74	0,9	23,56	0,86
	± 5,427	± 1,236		± 1,446		± 2,643		± 2,931	
7	28,6	28,18	1	24,7	0,32	26,6	0,85	27,06	0,93
	± 4,439	± 1,139		± 1,239		± 0,38		± 5,269	
14	31	29,78	0,98	26,62	0,34	26,44	0,3	29	0,9
	± 5,049	± 1,446		± 1,49		± 2,807		± 5,196	

Keterangan: P = perlakuan; 1,2,3, dan 4 = dosis 130,260,390,dan 520 mg/kgbb; bb = berat badan, SD = standart deviasi; p = angka kebermaknaan.

Tabel 6. Hasil Rata-Rata Berat Badan Mencit Jantan Setelah Pemberian Teh

Hari	Rata-Rata Berat Badan (g) ± SD								
	Kontrol	P1	P	P2	P	P3	P	P4	P
0	20,9	27,22	0,13	23,32	0,87	24,72	0,57	25,10	0,48
	± 4,219	± 5,435		± 2,003		± 2,508		± 4,827	
7	23,9	28,8	0,39	24,22	1,00	25,7	0,96	24,26	1,00
	± 5,968	± 5,167		± 2,21		± 2,49		± 4,276	
14	25,84	31,10	0,38	27,3	0,98	29,28	0,75	29,4	0,73
	± 5,606	± 5,128		± 2,588		± 2,844		± 5,55	

Keterangan: P = perlakuan; 1,2,3, dan 4 = dosis 130,260,390,dan 520 mg/kgbb; bb = berat badan, SD = standart deviasi; p = angka kebermaknaan.

Berdasarkan Tabel 5 dan 6 terlihat bahwa hasil uji statistik menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan antara kenaikan berat badan mencit jantan dan betina dengan pemberian teh ($p > 0.05$). hal ini dapat dinyatakan bahwa pemberian teh tidak berpengaruh terhadap perkembangan berat badan mencit jantan dan mencit betina. Berkurangnya penambahan berat badan merupakan indeks efek toksik yang sederhana namun sensitif (Lu, 1995). Parameter yang merupakan

indikator sensitif untuk memenuhi toksisitas yaitu gejala klinis dan berat badan. Hewan uji diamati setiap hari untuk gejala klinis dan berat badan diukur skala berkala (Gupta dan Bhardwaj, 2012).

Pengamatan Berat Organ Relatif

Hasil berat organ relative hati, ginjal kanan, dan ginjal kiri dapat dilihat pada Tabel 7 dan 8.

Tabel 7. Hasil Rata-Rata Berat Organ Relatif Mencit Betina Setelah Pemberian Teh

Kelompok	Hati	P	Ginjal Kanan	P	Ginjal Kiri	p
P1	1,906±0,443	-	0,162±0,011	-	0,162±0,114	-
P2	1,804±0,156	0,97	0,164±0,009	0,99	0,162±0,130	1,00
P3	1,504±0,097	0,18	0,156±0,005	0,83	0,160±0,007	0,99
P4	1,524±0,160	0,22	0,162±0,004	1,00	0,164±0,005	0,99
P5 (kontrol)	1,568±0,352	0,33	0,162±0,130	1,00	0,162±0,013	1,00

Berdasarkan Tabel 7 terlihat bahwa terdapat perbedaan antara berat organ hati, ginjal kanan dan ginjal kiri antara kelompok kontrol dengan perlakuan. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian teh tidak berpengaruh terhadap perubahan berat organ. Pada

organ hati mengalami kenaikan pada semua perlakuan dibandingkan kontrol. Sedangkan pada organ ginjal kanan dan ginjal kiri pada perlakuan 260 mg/kgbb mengalami penurunan dibandingkan dengan kontrol.

Tabel 8. Hasil Rata-Rata Berat Organ Relatif Mencit Jantan Setelah Pemberian Teh

Kelompok	Hati	P	Ginjal Kanan	P	Ginjal Kiri	p
P1	1,692±0,533	-	0,158±0,004	-	0,162±0,004	-
P2	1,908±0,395	0,90	0,162±0,004	0,62	0,164±0,005	0,94
P3	1,588±0,235	0,99	0,156±0,005	0,95	0,160±0,000	0,94
P4	1,74 ±0,276	1,00	0,156±0,005	0,95	0,158±0,004	0,58
P5 (kontrol)	1,814±0,422	0,98	0,170±0,000	0,003	0,168±0,004	0,20

Keterangan: P = perlakuan; 1,2,3, dan 4 = dosis 130,260,390,dan 520 mg/kgbb;
bb = berat badan

Berdasarkan Tabel 8 terlihat bahwa terdapat perbedaan antara berat organ hati, ginjal kanan dan ginjal kiri antara kelompok kontrol dengan perlakuan. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian teh berpengaruh terhadap perubahan berat organ. Pada kelompok dosis 130 mg/kgbb dan kelompok dosis 520 mg/kgbb, organ hati mengalami kenaikan pada perlakuan kontrol. Sedangkan perlakuan dosis 260 mg/kgbb dan 390 mg/kgbb, organ hati mengalami penurunan dari hati pada perlakuan kontrol. Pada kelompok dosis 130 mg/kgbb dan kelompok dosis 520 mg/kgbb, organ ginjal kanan mengalami kenaikan dari organ ginjal kanan pada perlakuan kontrol. Sedangkan perlakuan dosis 260 mg/kgbb dan 390 mg/kgbb, organ ginjal kanan mengalami

penurunan dari organ ginjal kanan pada perlakuan kontrol. Sedangkan pada organ ginjal kiri pada semua perlakuan mengalami penurunan dibandingkan dengan kontrol.

Hasil Pengamatan Makropatologi

Hasil pengamatan makropatologi meliputi pengamatan warna dan permukaan organ dapat dilihat pada Tabel 9 dan 10.

Tabel 9 . Hasil Pengamatan Warna Organ Mencit Betina Setelah Pemberian Seduhan Teh Gaharu

Organ	Warna Organ				
	Kontrol	P1	P2	P3	P4
Hati	Mk	Mk	Mk	Mk	Mk
Ginjal	Mk	Mk	Mk	Mk	Mk

Keterangan: P = perlakuan; 1, 2, 3, dan 4 = dosis 130, 260, 390, dan 520 mg/kgbb; bb = berat badan; mk = merah

kecoklatan; mh = merah kehitaman.

Tabel 10. Hasil Pengamatan Warna Organ Mencit Jantan Setelah Pemberian Seduhan Teh Gaharu

Organ	Warna Organ				
	Kontrol	P1	P2	P3	P4
Hati	Mk	Mk	Mk	Mk	Mk
Ginjal	Mk	Mk	Mk	Mk	Mk

Keterangan: P = perlakuan; 1, 2, 3, dan 4 = dosis 130, 260, 390, dan 520 mg/kgbb; bb = berat badan; mk = merah kecoklatan; mh = merah kehitaman.

Berdasarkan Tabel 9 dan 10 menunjukkan bahwa organ hati dan ginjal setelah diberi teh pada kelompok kontrol, dosis 130, 260, 390, dan 520 mg/kgbb masih dalam keadaan normal yang berwarna merah kecoklatan. Hasil dari pengamatan permukaan dan konsistensi organ hati dan ginjal mencit jantan dan betina tidak terjadi perubahan, struktur permukaan terlihat licin dan konsistensi kenyal pada semua kelompok.

Warna dan penampilan sering dapat menunjukkan sifat toksisitas seperti perlemakan hati, atau sirosis. Biasanya berat organ merupakan petunjuk yang sangat peka dari efek pada hati. Meski suatu efek tidak selalu menunjukkan toksisitas, dalam kasus

tertentu peningkatan berat hati merupakan criteria paling peka untuk toksisitas (Lu, 1995).

Efek toksik segera terjadi setelah senyawa toksik mencapai organ hati dan ginjal pada konsentrasi yang tinggi (Wirasuta dan Niruri, 2006). Oleh sebab itu, hati menjadi organ yang sangat potensial menderita keracunan terlebih dahulu sebelum organ lain (Santoso dan Nurlaili, 2006). Terjadi kerusakan pada hati dapat menjadi petunjuk apakah suatu zat yang diberikan bersifat toksik atau tidak (Elya, dkk, 2010).

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

1. Tidak ditemukannya gejala toksik setelah pemberian seduhan teh gaharu induksi pada semua dosis baik pada perilaku, berat badan, berat organ dan pengamatan makroskopis organ mencit jantan dan mencit betina.
2. Produk teh gaharu aman di konsumsi dilihat dari tidak adanya mencit yang mati setelah pemberian seduhan teh.

Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka disarankan kepada penelitian selanjutnya untuk

penelitian lanjutan untuk pemakaian jangka waktu yang lebih lama dan melihat secara keseluruhan organnya.

DATAR PUSTAKA

- BPOM RI. 2011. Pedoman Uji Toksisitas Nonklinik Secara In Vivo. Jakarta: Pusat Riset Obat dan Makanan BPOM RI. Hal.25-29.
- Elya, B., Amin, J., dan Emiyanah. 2010. Toksisitas Akut Daun *Justicia gendarussa Burm.* Makara Sains. 14(2): 129-134.
- Gupa, D., dan Bhardwaj, S. 2012. Study of Acute, Subacute and Chronic Toxicity Test. Internasionak Journal of Advanced Research in Pharmaceutical and Bio Sciences (IJARPB). 1(2): 103-110.
- Iwuanyanwu K.C.V., Amadi, U., Charles, I.A., dan Ayalogu, E.O. 2012. Evaluation of Acute and Subchronic Oral Toxicity Suti of Baker Cleancer Bitters A Polyherbal Drug on Experimental Rat. *EXCLI Journal* 11(1): 632-640.
- Lu, F. C., 1995, *Toksikologi Dasar. Asas, Organ Sasaran, dan Penilaian Resiko.* Edisi Kedua, UI Press, Jakarta.
- Mega, I. M., dan Swastini, D. A. 2010. Skrining fitokimia dan aktivitas antiradikal bebas ekstrak metanol daun gaharu (*Gyrinops versteegii*). *Jurnal Kimia* 4(2): 187-192.
- OECD. 2001. Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method. OECD Guidelines for Testing Chemicals. 423(1) : 1-6.
- Retnomurti, D. A. 2008. Gambaran Makroskopik dan Makroskopik Hati dan Ginjal Mencit Akibat Pemberian Plumbum Asetat. Tesis. Medan: Pascasarjana Universitas Sumatra Utara.
- Santoso, H.B., dan Nurliani, A. 2006. Efek Doksisiklin Selama Masa Organogenesis Pada Struktur Histology Organ Hati Dan Ginjal Fetus Mencit. *Bioscientiae*.
- Surjanto, R. Batubara, dan H. Ginting. 2014. Kajian Kelayakan daun Gaharu Sebagai Teh Alternatif yang Kaya Antioksidan. Laporan Penelitian Hibah Fundamental. USU..
- Winarsih, A, F. Puspita, dan A. Khouri. 2011. Pengaruh Stressing Terhadap Percepatan Pembentukan Gubal Gaharu Pada Tanaman Gaharu (*Aquilaria malaccensis* Lamk). Departemen Pertanian, Fakultas Pertanian, Universitas Riau. Pekanbaru.