

## **Penilaian tahap ketoksikan bagi penentuan tahap keselamatan produk baharu melalui model tikus di Pusat Penyelidikan Sains dan Teknologi Makanan, MARDI**

(Toxicity evaluation for determination of new product safety using rats' model at Food Science and Technology Research Center)

Syahida Maarof, Hadijah Hassan, Nurhafiqah Muhammad Hayadi dan Nor Hasana Yunus

### **Pengenalan**

Toksikologi adalah satu bidang kajian untuk menentukan keselamatan dan juga satu kaedah untuk mengetahui bagaimana satu bahan kimia itu akan berinteraksi dengan sistem kehidupan dan memberi kesan kepada proses fisiologi yang normal. Kegunaan maklumat ini adalah untuk menjangkakan tahap pendedahan satu bahan pada kadar yang selamat. Ujian toksikologi boleh dijalankan sama ada menggunakan haiwan makmal (in vivo) atau sel (in vitro). Kajian melibatkan haiwan makmal adalah perlu untuk memastikan dan meningkatkan tahap keselamatan sesuatu makanan sebelum dimakan oleh manusia. Dalam tahun kebelakangan ini, terdapat penumpuan dan penekanan yang lebih terhadap kajian ketoksikan melibatkan tumbuhan dan ekstraknya. Toksikologi atau kajian keselamatan diperlukan untuk menentukan titik pemisah antara kesan buruk, kesan baik ataupun tiada sebarang kesan berlaku apabila makanan diambil. Melalui kajian toksikologi, penyelidik akan lebih memahami sesuatu penyakit serta rawatannya dan begitu juga dengan pembangunan bahan terapeutik baharu.

Data-data kajian sama ada fizikal mahupun klinikal yang diperolehi daripada haiwan makmal, adalah amat berguna dan akan diaplikasi untuk manfaat pada manusia. Nilai parameter analisis yang menunjukkan kesan yang tidak normal dalam kajian mewakili perubahan yang berkaitan dengan kesan ketoksikan. Perubahan tersebut termasuklah perubahan morfologi tisu yang dikesan melalui penilaian histologi dan perubahan terhadap parameter analisis seperti hematologi dan profil biokimia darah. Penentuan dan pemilihan dos adalah amat penting dalam kajian toksikologi kerana dos berbeza akan memberikan kesan yang berbeza. Sebarang perubahan yang diperhatikan seperti parameter hematologi daripada kajian haiwan dapat memberikan jangkaan ketoksikan yang akan berlaku dalam sistem hematologi manusia. Perubahan dalam parameter biokimia klinikal darah juga menjadi penentu tahap ketoksikan sesuatu bahan.

Bahan-bahan makanan atau ubatan yang masuk ke dalam sistem tubuh akan melalui proses penghadaman dan penyerapan. Sebatian aktif yang terdapat dalam makanan atau ubatan

seterusnya akan dibawa ke hati kerana hati merupakan organ pertama selepas perut yang menerima sebatian yang dihadam dan diserap. Hati terlibat dalam setiap proses metabolisme dan sintesis, maka ia merupakan organ yang paling berisiko untuk mengalami kerosakan akibat bahan toksik. Apabila berlakunya kerosakan pada hati akibat kesan ketoksikan, sel-sel hati akan mula membebaskan enzim seperti *alaninamino transferase* (ALT), *aspartatamino transferase* (AST) dan *alkaline phosphatase* (ALP). Peningkatan aras ALT dan AST akan berlaku akibat kerosakan hati atau perubahan kebolehtelapan membran hepatosit hati. Oleh kerana AST boleh didapati secara meluas di dalam badan selain daripada hati, seperti di otot dan sel darah merah, maka nilai ALT adalah lebih tepat berbanding dengan AST dan enzim ini spesifik sebagai enzim yang menentukan fungsi hati. Manakala ALP akan meningkat apabila terdapat halangan dalam aliran cecair hempedu. Selain enzim ini, kandungan albumin dan bilirubin juga digunakan untuk menentukan fungsi hati.

Hati juga adalah tempat di mana albumin dihasilkan. Maka aras albumin biasanya digunakan untuk menilai fungsi sintesis hati. Hati yang gagal berfungsi dengan sempurna akan menyebabkan nilai albumin yang terhasil di dalam darah berkurangan. Peningkatan bilirubin juga membuktikan terdapat gangguan pada fungsi hati. Bilirubin adalah pigmen kuning-jingga yang terbentuk apabila hemoglobin iaitu pigmen sel darah merah yang membawa oksigen ke tisu telah pecah. Hati akan bertindak untuk memproses bilirubin supaya boleh dikumuhkan oleh tubuh. Hati yang gagal berfungsi tidak dapat memproses bilirubin dan seterusnya gagal dikumuhkan. Maka kandungan bilirubin akan meningkat di dalam darah.

Organ kedua penting yang terlibat dalam penilaian ketoksikan ialah ginjal. Ginjal bertindak mengkumuhkan metabolit daripada bahan makanan yang dimakan melalui urin. Terdapat dua parameter yang diukur untuk menentukan status kefungsihan ginjal iaitu urea dan kreatinin. Ginjal yang sihat mampu memproses, mengawal jumlah urea dan kreatinin yang diperlukan oleh tubuh dan seterusnya mengkumuh keluar dua bahan ini melalui urin. Justeru, peningkatan urea dan kreatinin dalam darah merupakan petanda kepada kegagalan fungsi ginjal.

Selain penentuan ketoksikan dan keselamatan bahan seperti ubatan baharu dan ekstrak daripada herba, kajian toksikologi juga banyak dijalankan terhadap ekstrak buah-buahan dan sayuran. Antaranya adalah kajian ketoksikan yang telah dijalankan ke atas durian belanda, betik, jambu batu dan lain-lain lagi. Kajian yang dijalankan merangkumi kesan ekstrak buah ke atas parameter hematologi dan biokimia klinikal darah haiwan kajian. Selain daripada ekstrak buah dan sayuran, kajian ketoksikan juga dijalankan ke atas formulasi jus buah. Kajian dijalankan untuk menentukan sama ada formulasi yang dibangunkan itu selamat atau mempunyai kesan buruk pada haiwan kajian. Kajian ketoksikan dan keselamatan ke atas makanan yang biasa

dimakan, contohnya jus buah, adalah penting terutamanya jika ia melibatkan formulasi campuran lebih daripada satu jenis buah. Meskipun pada asasnya buah adalah sejenis makanan yang selamat, tetapi percampuran pelbagai jenis buah-buahan mungkin mempunyai kesan yang tidak dijangkakan. Kajian ke atas haiwan perlu dilakukan dengan tujuan untuk menentukan kesan sinergistik hasil gabungan fitokimia dalam buah-buahan tersebut. Kesan sinergistik bermaksud kesan yang lebih kuat/dominan hasil daripada gabungan dua atau lebih sebatian aktif dalam makanan. Kesan ini akan memberikan reaksi yang berbeza pada tubuh. Ia berkemungkinan memberi kesan yang lebih baik atau sebaliknya. Kajian toksikologi sememangnya dilihat sangat penting dalam menentukan kesan pengambilan sesuatu bahan makanan atau ubatan.

### **Jenis-jenis kajian toksikologi**

Terdapat empat peringkat dalam kajian toksikologi iaitu kajian toksikologi akut, subakut, subkronik dan kronik. Setiap produk baharu perlu melalui sekurang-kurangnya dua peringkat kajian iaitu akut dan subakut untuk membuktikan tahap keselamatan produk. Kajian toksikologi akan menggunakan sekurang-kurangnya lima ekor tikus betina yang berumur 8 – 12 minggu. Tikus betina ini mestilah tidak mengandung dan tidak pernah melahirkan anak. Kesemua tikus perlu diletakkan di dalam sangkar individu selama tujuh hari sebelum kajian bermula untuk tujuan adaptasi.

Setiap kajian toksikologi yang dijalankan adalah berpandukan prosedur dari *Organization for Economic Cooperation and Development* (OECD). Kajian toksikologi akut mengikut tatacara OECD 420 adalah kajian yang menggunakan dos tinggi tunggal. Dalam kajian ini, dos yang digunakan adalah sebanyak 5, 50, 300 dan 2,000 mg/kg. Namun begitu, dos yang lebih tinggi iaitu 5,000 mg/kg adalah dibenarkan sekiranya diperlukan, namun begitu kebajikan haiwan tersebut perlu dititikberatkan. Dos merujuk kepada jumlah sampel kajian yang diberi kepada haiwan kajian. Sampel kajian diberikan secara suapan paksa pada kadar 1 – 2 mL/kg. Sekiranya terdapat kematian melebihi dua ekor pada dos paling rendah iaitu 5 mg/kg, kajian hendaklah ditamatkan. Bagi setiap dos yang diberi, pemerhatian ke atas setiap haiwan secara individu adalah perlu pada setiap sela masa 30 minit sepanjang 24 jam yang pertama. Antara pemerhatian yang perlu adalah melihat perubahan pada kulit dan bulu, membran mata, mukus, pernafasan, pergerakan dan perubahan tingkah laku sama ada lemah atau agresif. Sekiranya tiada kematian dan simptom ketoksikan, kajian boleh diteruskan menggunakan dos yang lebih tinggi (2,000 – 5,000 mg/kg) dengan sela masa setiap dos ialah 3 – 4 hari atau lebih bergantung kepada simptom ketoksikan yang ditunjukkan oleh haiwan kajian. Di akhir kajian, darah dan organ haiwan kajian perlu diambil sebagai rekod.

Sementara itu, kajian toksikologi subakut atau juga dipanggil

kajian toksikologi oral dos ulangan 28 hari boleh dirujuk kepada tatacara OECD 407. Dalam kajian ini, dos yang digunakan mempunyai tiga tahap iaitu rendah, sederhana dan tinggi bersama satu dos kawalan. Setiap dos berbeza 2 – 4 kali ganda. Sampel perlu diberikan setiap hari kepada haiwan kajian selama 28 hari secara berturut. Sampel tersebut boleh diberi secara suapan paksa (1 – 2 mL/kg) atau melalui makanan atau minuman. Sekiranya sampel diberi melalui makanan dan minuman, hendaklah dipastikan bahawa kesemua sampel diambil oleh haiwan kajian tersebut.

Bagi kajian toksikologi subkronik dan kronik, konsep dan metodologi kajian ini adalah sama dengan kajian ketoksikan subakut. Namun, yang berbeza adalah pada jangkamasa kajian. Bagi kajian toksikologi subkronik, tempoh masa adalah selama 90 hari (tiga bulan). Manakala untuk kajian toksikologi kronik, masa yang diperlukan lebih panjang iaitu 6 – 12 bulan.

Buat masa ini, kajian toksikologi yang dijalankan di Pusat Penyelidikan Sains dan Teknologi Makanan lebih memfokuskan kepada dua peringkat sahaja iaitu toksikologi akut dan subakut. Hanya beberapa kes yang difikirkan perlu seperti contoh sampel yang memberi kesan ketoksikan yang rendah semasa kajian subakut maka kajian akan diulang menggunakan kajian toksikologi subkronik dan/atau kronik supaya haiwan kajian mendapat pendedahan yang lebih lama kepada sampel kajian. Hasil kajian kemudiannya akan dinilai tahap ketoksikannya.

### **Kaedah penjagaan haiwan**

Haiwan kajian ditempatkan di Makmal Haiwan yang terletak di Bangunan AMTREC, Ibu Pejabat MARDI. Setiap haiwan kajian diletakkan di dalam sangkar individu di dalam bilik berhawa dingin (22 – 24 °C) dan mendapat pendedahan cahaya selama 12 jam sehari. Makanan dan minuman diberikan kepada haiwan ini secara bebas sepanjang hari. Haiwan kajian perlu ditempatkan di makmal ini selama tujuh hari sebelum kajian dimulakan. Tempoh ini dikenali sebagai tempoh adaptasi, di mana haiwan kajian akan belajar untuk menyesuaikan diri dengan persekitaran yang baharu.

### **Kaedah suapan paksa**

Kaedah suapan paksa adalah kaedah yang hanya boleh dijalankan oleh pegawai terlatih (telah lulus latihan dan ujian). Kaedah ini menggunakan alat khas yang dipanggil *oral gavage needle* atau ringkasnya jarum suapan. Jarum ini berukuran 9 cm dan tumpul di bahagian hadapannya. Jarum suapan ini digunakan bersama picagari (*Gambar 1*). Jarum ini perlu dimasukkan ke dalam esofagus haiwan berkenaan melalui mulutnya (*Gambar 2*). Hasilnya, sampel yang diberikan akan terus sampai ke saluran perut haiwan berkenaan. Aktiviti ini perlu dilakukan dengan berhati-hati untuk mengelakkan sampel termasuk ke dalam saluran peparu. Setiap suapan paksa tidak boleh melebihi 2 mL/kg berat badan haiwan berkenaan.

### **Kaedah pensampelan darah dan organ**

Pada akhir tempoh setiap kajian, haiwan ini akan dipuaskan daripada mengambil sebarang makanan selama 12 – 15 jam. Kemudian haiwan akan dimatikan menggunakan gas karbon dioksida di dalam kotak khas (*Gambar 3*). Bahagian abdomen tikus akan dibuka untuk membolehkan darah diambil melalui salur darah vena kava (*Gambar 4*). Sebanyak 3 – 5 mL darah akan diambil



*Gambar 1. Jarum suapan*

dan dimasukkan ke dalam dua tiub darah yang berbeza iaitu tiub darah yang mempunyai agen antipembekuan darah ( $K_3EDTA$ ) dan juga tiub darah yang tiada agen antipembekuan darah. Kedua-duanya mempunyai fungsi yang berbeza untuk analisis yang berbeza.

Pensampelan organ pula dilakukan melibatkan lima organ utama iaitu hati, jantung, peparu, limpa dan ginjal (*Gambar 5*). Kesemua organ ini akan dikeluarkan dan dicuci dengan larutan garam ( $NaCl, 0.9\%$ ). Kemudian, organ-organ ini perlu dibersihkan daripada lekatan lemak dan darah beku sebelum ditimbang. Peratus berat relatif organ dapat menggambarkan sekiranya berlaku abnormaliti pada fizikal organ seperti pembengkakan atau pengecutan organ. Nilai peratus berat relatif organ dikira menggunakan formula berikut:

$$\text{Peratus berat relatif organ} = \left( \text{berat} \frac{\text{organ}}{\text{berat badan}} \right) \times 100$$

Sebahagian organ seperti ginjal, peparu dan hati disimpan di dalam larutan formalin (10%) untuk analisis histologi, manakala sebahagian lagi organ hati akan disimpan pada suhu  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  untuk analisis selanjutnya.

### **Analisis hematologi dan biokimia klinikal darah**

Sampel darah yang diperoleh akan dianalisis mengikut jenis tiub darah yang telah diasingkan. Bagi darah yang telah bercampur dengan agen antipembekuan, analisis hematologi akan dijalankan



*Gambar 2. Suapan paksa sedang dilakukan*



Gambar 3. Kebuk karbon dioksida



Gambar 4. Kaedah pensampelan darah melalui vena kava



Gambar 5. Organ (dari kiri: peparu, jantung, ginjal, hati dan limpa)

ke atas sampel darah tersebut. Antara parameter analisis hematologi yang diambil kira untuk data kajian adalah sel darah merah, sel darah putih, platlet, hemoglobin dan hematokrit. Analisis dijalankan menggunakan mesin analisis darah Exigo (Sweden)(*Gambar 6*). Setelah selesai pensampelan, darah akan diempar pada kelajuan 4,000 rpm selama 20 minit bagi mendapatkan plasma darah. Plasma ini diasingkan dan disimpan pada suhu  $-80^{\circ}\text{C}$  untuk analisis lanjut sekiranya perlu.

Bagi darah yang dimasukkan ke dalam tiub yang tiada antipembekuan darah, sampel darah ini akan diempar pada kelajuan 4.000 rpm selama 20 minit untuk mendapatkan serum darah. Serum darah ini akan dianalisis menggunakan mesin analisis biokimia klinikal iaitu DIRUI CS300 (China) (*Gambar7*). Analisis yang dijalankan menggunakan mesin ini dapat menentukan kesan ketoksikan oleh sampel ke atas fungsi hati dan ginjal. Untuk fungsi hati, parameter yang terlibat adalah kandungan *alaninamino transferase* (ALT), *aspartatamino transferase* (AST), *alkaline phosphatase* (ALP), jumlah protein, albumin, globulin dan bilirubin dalam darah. Manakala bagi fungsi ginjal pula adalah nilai urea dan kreatinin.

#### **Contoh hasil analisis darah**

Satu kajian toksikologi subakut telah dijalankan ke atas satu sampel minuman K (sampel sebenar tidak dapat dinyatakan) pada tiga dos berbeza iaitu dos rendah (KL 1.0 mL/kg, dos sederhana



Gambar 6. Mesin analisis hematologi, Exigo (Sweden)



Gambar 7. Mesin analisis biokimia klinikal darah, Dirui CS300 (China)

(KM 3.0 mL/kg) dan dos tinggi (KH 5.0 mL/kg). Sampel diberikan kepada haiwan kajian melalui kaedah suapan paksa selama 28 hari. Di akhir kajian, sampel organ dan darah tikus telah diambil untuk dianalisis.

Jadual 1 menunjukkan peratus berat relatif untuk lima organ utama haiwan kajian. Keputusan menunjukkan bahawa nilai peratus berat relatif organ jantung untuk kumpulan tikus yang menerima dos tinggi adalah lebih rendah berbanding dengan tikus kawalan. Perbezaan ini menunjukkan perbezaan yang signifikan. Pengecutan organ ini merupakan satu tanda kesan ketoksikan dan wujud abnormaliti pada organ.

Jadual 2 pula menunjukkan parameter untuk hematologi darah. Nilai sel darah putih untuk dos tinggi menunjukkan penurunan yang signifikan berbanding dengan tikus kawalan. Dalam hal ini, penurunan sel darah putih biasanya dikaitkan dengan kerosakan pada tulang belakang, tempat di mana sel darah dihasilkan. Pengambilan sampel ini pada dos tinggi telah menyebabkan penghasilan sel darah putih terganggu. Parameter lain menunjukkan tiada sebarang perbezaan yang direkodkan berbanding dengan kumpulan kawalan.

Analisis penentuan kefungsi hati (Jadual 3) dijalankan bagi menentukan sama ada terdapat kesan kerosakan atau ketoksikan ke atas organ utama iaitu hati. Didapati nilai ALT dan AST bagi dos tinggi adalah signifikan lebih tinggi berbanding dengan kawalan. Peningkatan kedua-dua parameter ini merupakan petanda berlakunya kerosakan pada hati. Parameter lain masih tidak menunjukkan sebarang perbezaan yang signifikan. Ini bermakna kerosakan yang berlaku masih di peringkat awal.

Selain organ hati, ginjal juga merupakan organ utama

Jadual 1. Peratusan berat relatif organ

Sampel	Jantung	Hati	Peparu	Limpa	Ginjal
C	0.53 ± 0.06 <sup>a</sup>	4.83 ± 0.16 <sup>ab</sup>	0.45 ± 0.61 <sup>a</sup>	0.25 ± 0.02 <sup>a</sup>	0.90 ± 0.02 <sup>a</sup>
KL	0.45 ± 0.02 <sup>ab</sup>	4.79 ± 0.09 <sup>abc</sup>	0.63 ± 0.04 <sup>a</sup>	0.25 ± 0.02 <sup>a</sup>	0.88 ± 0.03 <sup>a</sup>
KM	0.48 ± 0.03 <sup>ab</sup>	4.86 ± 0.10 <sup>ac</sup>	0.60 ± 0.04 <sup>a</sup>	0.26 ± 0.01 <sup>a</sup>	0.90 ± 0.02 <sup>a</sup>
KH	0.44 ± 0.02 <sup>b</sup>	4.32 ± 0.16 <sup>bc</sup>	0.56 ± 0.05 <sup>a</sup>	0.24 ± 0.03 <sup>a</sup>	0.87 ± 0.02 <sup>a</sup>

<sup>abc</sup> Abjad yang berbeza pada lajur yang sama menunjukkan perbezaan yang signifikan ( $p < 0.05$ )

yang perlu diberi perhatian dalam kajian ketoksikan. Terdapat dua parameter yang terlibat iaitu urea dan kreatinin (*Jadual 4*). Nilai urea dan kreatinin dalam darah bagi dos tinggi menunjukkan peningkatan berbanding dengan kawalan. Namun begitu, peningkatan ini tidak menunjukkan sebarang perbezaan yang signifikan.

Jika dilihat daripada keseluruhan data ini, jelas menunjukkan bahawa pemberian dos tinggi iaitu 5 mL/kg telah menunjukkan beberapa simptom atau kesan ketoksikan kepada haiwan kajian. Oleh yang demikian, disarankan bahawa dos yang selamat bagi minuman K adalah sehingga dos normal iaitu pada 3 mL/kg berat badan haiwan kajian yang bersamaan 35 mL sehari untuk pengambilan oleh manusia.

Jadual 2. Nilai hematologi darah

Sampel	Sel darah merah (1012/L)	Sel darah putih (109/L)	Platelet (109/l)	Hemoglobin (g/dL)	Hematokrit (%)
C	9.36 ± 0.23ab	7.56 ± 0.64ab	939.80 ± 113.51ab	18.80 ± 0.71ab	54.02 ± 5.46a
KL	9.68 ± 0.23a	5.52 ± 0.55bc	966.00 ± 37.74ab	19.35 ± 0.30a	54.48 ± 0.88a
KM	9.18 ± 0.26ab	5.28 ± 0.96bc	952.83 ± 60.50ab	18.38 ± 0.41ab	51.58 ± 0.99ab
KH	9.32 ± 0.18ab	4.55 ± 0.41c	860.50 ± 63.06ab	18.58 ± 0.38ab	52.42 ± 1.18ab

<sup>abc</sup>Abjad yang berbeza pada lajur yang sama menunjukkan perbezaan yang signifikan ( $p < 0.05$ )

Jadual 3. Analisis penentuan kefungsihan hati

Sampel	Alanine transferase (U/L)	Aminoaspartate transferase (U/L)	Alanine phosphatase (U/L)	Protein Jumlah (g/L)	Albumin (g/L)	Globulin (g/L)
C	42.25±1.11 <sup>c</sup>	105.50±3.23 <sup>c</sup>	156.50±19.56 <sup>a</sup>	70.73±0.84 <sup>ab</sup>	42.53±0.94 <sup>ab</sup>	20.20±0.75 <sup>ab</sup>
KL	53.33±2.20 <sup>abc</sup>	129.83±5.93 <sup>bc</sup>	150.33±12.89 <sup>a</sup>	72.92±1.11 <sup>ab</sup>	44.10±0.58 <sup>a</sup>	28.82±0.55 <sup>ab</sup>
KM	43.20±2.97 <sup>c</sup>	111.20±13.89 <sup>c</sup>	187.60±14.83 <sup>a</sup>	71.52±1.93 <sup>ab</sup>	42.59±1.28 <sup>ab</sup>	28.93±0.90 <sup>ab</sup>
KH	63.40±12.72 <sup>ab</sup>	174.40±29.30 <sup>a</sup>	141.60±17.86 <sup>a</sup>	72.86±2.93 <sup>ab</sup>	43.21±2.93 <sup>ab</sup>	29.65±1.07 <sup>ab</sup>

<sup>abc</sup>Abjad yang berbeza pada lajur yang sama menunjukkan perbezaan yang signifikan ( $p < 0.05$ )



Jadual 4. Analisis penentuan kefungsiian ginjal

Sampel	Urea (mmol/L)	Kreatinin ( $\mu$ mol/L)
C	7.24 $\pm$ 0.72 <sup>ab</sup>	69.50 $\pm$ 4.44 <sup>abc</sup>
KL	7.44 $\pm$ 0.49 <sup>ab</sup>	69.67 $\pm$ 0.95 <sup>abc</sup>
KM	7.95 $\pm$ 0.34 <sup>a</sup>	67.00 $\pm$ 2.70 <sup>abc</sup>
KH	8.17 $\pm$ 0.35 <sup>a</sup>	73.60 $\pm$ 2.48 <sup>ab</sup>

<sup>abc</sup>Abjad yang berbeza pada lajur yang sama menunjukkan perbezaan yang signifikan ( $p < 0.05$ )

### Kesimpulan

Kajian ketoksikan merupakan satu kajian yang penting dalam menentukan tahap keselamatan sesuatu produk/ekstrak terutamanya produk/ekstrak baharu. Selain faktor keselamatan, kajian ketoksikan juga dapat menentukan dos yang boleh digunakan untuk kajian keberkesanan iaitu satu kajian di mana kefungsiian suatu produk yang berkaitan dengan pengawalan penyakit tertentu dibuktikan secara saintifik.

### Penghargaan

Sekalung penghargaan dan terima kasih buat kumpulan penyelidik yang terlibat dalam kajian keselamatan dan ketoksikan makanan iaitu Aishah Ramli, Mohd Fadli Ali dan Yangmurni Zamani. Mereka turut sama membantu memberi sampel kajian kepada haiwan kajian iaitu tikus putih *Sprague-Dawley* dan juga membantu mendapatkan data-data kajian.

### Bibliografi

- Morita, O., Tamaki, Y., Kirkpatrick, J.B. dan Chengelis, C.P. (2008). Safety assessment of heated diacylglycerol oil: Subchronic toxicity study in rats. *Food Chemistry and Toxicology* 46: 2748 – 2757
- Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) 421 (2001). Acute Oral Toxicity – Fixed Dose Procedure
- Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) 407 (2008). Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study in Rodents
- Petterino, C. dan Argentino-Storino, A. (2006). Clinical chemistry and hematology historical data in control Spague-Dawley rats from pre-clinical toxicity studies. *Experimental and Toxicologic Pathology* 57: 213 – 219
- Ryu, S.D., Park, C.S., Baek, H.M., Baek, S.H., Hwang, S.Y. dan Chung, W. G. (2004). Anti-diarrheal and spasmolytic activities and acute toxicity study of Soonkijangquebo, a herbal anti-diarrheal formula. *Journal of Ethnopharmacology* 91: 75 – 80
- Syahida, M., Maskat, M.Y., Suri, R., Mamot, S. dan Hadijah, H. (2012). Soursop (Anona muricata L.): Blood hematology and serum biochemistry of Sprague-Dawley rats. *International Food Research Journal* 19 (3): 955 – 959
- Syahida, M., Maskat, M.Y., Suri, R., Mamot, S., Hadijah, H. dan Tarmizi, A.S. (2015). Effect of selected tropical fruits on health-promoting properties in rats. *Journal of tropical Agriculture & Food Science* 43(2): 171 – 177

### **Ringkasan**

Kajian toksikologi dan data praklinikal yang diperoleh amat penting untuk diaplikasikan bagi manfaat manusia. Kajian yang menunjukkan kesan atau perubahan yang tidak normal adalah berkait dengan kesan ketoksikan. Perubahan tersebut termasuklah perubahan morfologi tisu yang dikesan melalui penilaian histologi dan perubahan terhadap parameter analisis seperti hematologi dan profil biokimia darah. Perbezaan dos adalah amat penting dalam kajian toksikologi kerana dos berbeza akan memberikan kesan yang berlainan. Sebarang perubahan parameter hematologi yang ditemui melalui kajian haiwan dapat memberikan jangkakan ketoksikan yang akan berlaku dalam sistem hematologi manusia. Perubahan dalam parameter biokimia klinikal darah juga menjadi penentu kepada kefungsi organ utama seperti hati dan ginjal akibat ketoksikan sesuatu bahan. Artikel ini menjelaskan dengan lebih terperinci berkenaan prosedur kajian ketoksikan dijalankan dan parameter ujian yang dinilai. Ia juga menerangkan bagaimana dos selamat ditentukan dan dipilih untuk diaplikasikan dalam kajian lanjut seperti kajian efikasi.

### **Summary**

Toxicology studies and pre-clinical data are very important to be applied for human benefits. Results that indicate abnormal effects or any negative changes are related to toxic effects. These changes include changes in tissue morphology detected through histological evaluation and changes in analytical parameters such as haematology and blood biochemical profile. Different dosage is very important in toxicology studies where different doses will have different effects. Any alteration of haematology parameters found in animal studies can provide an estimation of the toxicity that might occur in the human haematology system. Changes in blood biochemical parameters also determine the dysfunction of major organs such as liver and kidney due to the toxicity of a substance. This article describes more detail in toxicity study procedure and test parameters evaluated. It also explains how safe doses are determined and selected to be applied in further research such as efficacy studies.

### **Pengarang**

Syahida Maarof (Dr.)

Pusat Penyelidikan Sains dan Teknologi Makanan

Ibu Pejabat MARDI, Persiaran MARDI-UPM, 43400 Serdang, Selangor

E-mel: syahida@mardi.gov.my

Hadijah Hassan (Dr.), Nurhafiqah Muhammad Hayadi dan Nor Hasana Yunus

Pusat Penyelidikan Sains dan Teknologi Makanan

Ibu Pejabat MARDI, Persiaran MARDI-UPM, 43400 Serdang, Selangor