

**TESIS**

**UJI TOKSISITAS SUBAKUT DAUN BERUWAS LAUT (*Scaevola Taccada*  
(Gaertn.) Roxb.) TERHADAP PERUBAHAN HISTOPATOLOGI HATI DAN  
GINJAL TIKUS PUTIH JANTAN**

*(Subacute Toxicity Test Of Scaevola taccada (Gaertn.) Roxb.) Leaves On  
Histopathological Changes In The Liver And Kidneys Of White Male Rat)*

**ARITZAH DWI WIDATI  
P062191019**



**MAGISTER ILMU BIOMEDIK  
SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

## TESIS

**UJI TOKSISITAS SUBAKUT DAUN BERUWAS LAUT (*Scaevola tacadda*  
(Gaertn.) Roxb.) TERHADAP PERUBAHAN HISTOPATOLOGI HATI DAN  
GINJAL TIKUS PUTIH JANTAN**

Disusun dan diajukan oleh

**ARITZAH DWI WIDATI**

**P062191019**

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

pada tanggal 13 April 2021

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,

  
**Prof. Dr. Peter Kabo, Ph.D., Sp.FK**

Ketua

  
**Dr. Yulia Yusrini Djabir, S.Si., M.Biomed.Sc., Apt**

Anggota

Ketua Program Studi  
Magister Ilmu Biomedik

  
**Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc**



## PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Aritzah Dwi Widati  
NIM : P062191019  
Program Studi : Ilmu Biomedik  
Jejang : S2

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul:

**“Uji Toksisitas Subakut Daun Beruwass Laut (*Scaevola tacadda* (Gaertn.)  
Roxb.) Terhadap Perubahan Histopatologi Hati Dan Ginjal Tikus Putih Jantan”**

Adalah karya tulis saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain bahwa Tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Tesis ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 16 April 2021

Yang Menyatakan



  
Aritzah Dwi Widati

## **PRAKATA**

**Bismillahirrahmanirrahim**

**Assalamu'alaykum Warahmatullahi Wabarakatuh**

Alhamdulillah segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah Subhanahu Wata'ala atas segala nikmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian yang berjudul "**UJI TOKSISITAS SUBAKUT DAUN BERUWAS LAUT (*Scaevola taccada (Gaertn.) Roxb.*) TERHADAP PERUBAHAN HISTOPATOLOI HATI DAN GINJAL TIKUS PUTIH JANTAN**". Sholawat dan salam tak lupa pula penulis hanturkan kepada baginda Rasulullah Muhammad Sallahu A'laihi Wassalam, keluarga beliau, para sahabat, tabi'in, tabiut tabi'in, serta orang-orang beriman yang senantiasa istiqomah di jalan-Nya. Adapun tujuan dari penulisan ini adalah untuk menentukan dosis efektif (aman) dari penggunaan bahan alam/tradisional dan untuk memperoleh gelar Master Biomedik.

Pada kesempatan ini penulis dengan rendah hati dan tulus menyampaikan terimakasih kepada kedua orang tua penulis ayahanda Muhammad Asa'ad dan Ibunda Haslinda Saleh yang telah mendidik, membimbing, mendo'akan serta menjadi penguat dan tempat berkeluh kesah penulis selama ini.. Ucapan terima kasih penulis tujukan juga kepada :

1. Dr.dr. Ika Yustisia, M.Sc selaku ketua prodi Ilmu Biomedik Pascasarjana Universitas Hasanuddin.

2. Bapak Prof. Peter Kabo, Ph. D., Sp. FK., Sp.JP Dan Ibu Dr. Yulia Yusrini Djabir, S. Si, M. Biomed. Sc. Apt selaku Dosen pembimbing yang telah mendidik, meluangkan waktu, dan memberikan bimbingan selama masa penulisan tesis ini.
3. Bapak Prof. Dr. M. Natsir Djide, M. Si, Apt, Bapak Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS, dan Bapak dr. M. Aryadi Arsyad, M. Biomed., Ph. D selaku dosen penguji yang telah bersedia memberi masukan, kritik untuk setiap kekurangan dan telah meluangkan waktunya menjadi penguji selama penyusunan tesis ini.
4. Saudaraku yang telah memberikan doa, dorongan dan semangat selama penyusunan tesis ini.
5. Teman-teman angkatan Ilmu Biomedik 20191 kelas B, dan juga kak Tenri Ayu Adri yang telah berjuang bersama-sama penulis dalam menyelesaikan penelitian dan penulisan tesis ini.
6. Bapak/Ibu Dosen beserta Staf Sekolah Pascasarjana atas pelayanan, bantuan, curahan ilmu, perhatian dan dukungannya selama penulis menempuh pendidikan di kampus Universita Hasanuddin.
7. Teman-teman yang namanya tidak tercantum tetapi telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Akhir kata, Terima kasih atas segala bantuan yang telah diberikan oleh semua pihak, semoga bantuan yang telah diberikan kepada penulis diberikan pahala yang berlipat ganda oleh Allah Subhanahu Wata'ala. Penulis menyawwdari masih banyak kekurangan dalam penyusunan skripsi ini. Namun, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan sebagai referensi bagi peneliti-peneliti lainnya. Aamiin ya Rabbal Alamin.

**Wassalakumsalam Warahmatullahi Wabarakatuh**

Makassar, 16 April 2021

Aritzah Dwi Widati

## **ABSTRAK**

**Aritzah Dwi Widati.** *Uji Toksisitas Subakut Daun Beruwas Laut (Scaevola taccada (Gaertn.) Roxb terhadap Perubahan Histopatologi Hati dan Ginjal Tikus Putih Jantan (Pembimbing : Peter Kabo dan Yulia Yusrini Djabir)*

Penelitian ini bertujuan mengevaluasi efek toksik daun beruwas laut dengan melihat perubahan histopatologi hati dan ginjal tikus putih jantan.

Penelitian ini menggunakan 20 ekor tikus putih yang dibagi ke dalam 4 kelompok, yakni 1 kelompok kontrol dan 3 kelompok pemberian ekstrak etanol daun beruwas laut (EEDBL) dosis bertingkat (200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, dan 600 mg/kgBB). Pengujian toksisitas dengan pemberian EEDBL dilakukan selama 14 hari.

Pengamatan harian menunjukkan hasil hewan uji mengalami diare. Hasil pengamatan histopatologi menunjukkan terjadinya degenerasi hidropik, degenerasi lemak, nekrotik pada sel hati dan terjadinya dilatasi pada kapsula bowman pada sel ginjal. EEDBL dengan dosis 200 mg/kgBB aman untuk digunakan, namun bersifat toksik pada dosis 600mg/kgBB baik pada organ hati maupun pada organ ginjal.

**Kata Kunci :** Toksisitas Subakut, Daun Beruwas Laut (*Scaevola taccada*), Hati, Ginjal.

## **ABSTRACT**

**Aritzah Dwi Widati** *Subacute Toxicity Test of Scaevola taccada (Gaertn.) Roxb leaf on Histopathology of Liver and Kidney in Rats* (supervisor : **Peter Kabo and Yulia Yusrini Djabir**)

To ensure the safety of using extracts derived from sea leaf plants (*Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb), Toxicity test is required. Toxicity test is a test to detect the toxic effect of a substance in biology system and to collect specific dose-response data of the tested dosage form. The aim of this study is to evaluate the toxic effect of sea leaf by looking at the changes in liver and kidney.

This study used 20 white rats which were divided into 4 groups, namely: 1 control group and 3 groups giving multilevel doses of ethanol extract of sea leaf leaves (EEDBL) (200 mg / kg, 400 mg / kg, dan 600 mg / kg). Toxicity testing by administering EEDBL was carried out for 14 days. Daily observation showed that the test animals had diarrhea.

The results of histopathological observations show the occurrence of hydropic degeneration, fat degeneration, and the necrotic in the liver cells and the presence of dilation on Bowman's capsule in kidney tissue. It can be concluded that the STLEE at a dose of 200 mg/kgBW is safe to be used, but it is toxic at a dose of 600 mg/ kgBW for both organs, the liver and the kidney.

**Keywords:** Subacute toxicity, *Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb., liver, kidney.



## DAFTAR ISI

LEMBAR JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN	iii
PRAKATA	iv
ABSTRAK	vii
<i>ABSTRACT</i>	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTARLAMPIRAN	xiv
I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	5
II. TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Tinjauan Umum Daun Beruwa Laut ( <i>Scaevola taccada</i> (Gaertn.) Roxb.)	6
B. Hati	8
C. Ginjal	17
D. Toksisitas	21

E. Uraian Hewan Uji	24
F. Metode Ekstraksi	26
G. Kerangka Teori	27
H. Kerangka Konsep	28
III. METODE PENELITIAN	29
A. Rancangan Penelitian	29
B. Waktu dan Lokasi Penelitian	29
C. Bahan dan Alat	29
D. Populasi dan Sampel	30
E. Teknik Pengumpulan Data	31
F. Teknik Analisis	38
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	40
A. Hasil Penelitian	40
B. Pembahasan	50
V. KESIMPULAN DAN SARAN	55
A. Kesimpulan	55
B. Saran	55
DAFTAR PUSTAKA	56
LAMPIRAN	62

**DAFTAR TABEL**

Tabel 1. Pembagian kelompok perlakuan	33
Tabel 2. Sistem Penilaian Histology EGTI	38
Tabel 3. Jumlah tikus yang menunjukkan gejala klinis	40
Tabel 4. Hasil pengamatan histopatologi hati tikus	42
Tabel 5. Data hasil uji <i>Kruskall-Wallis</i> histopatologi hati tikus	42
Tabel 6. Analisis statistik Uji <i>Mann-Whitney</i> histopatologi hati tikus	43
Tabel 7. Pengamatan hasil histopatologi ginjal tikus	47
Tabel 8. Data hasil uji <i>Kruskall-Wallis</i> histopatologi ginjal tikus	47
Tabel 9. Analisis statistik Uji <i>Mann-Whitney</i> histopatologi hati tikus	48

**DAFTAR GAMBAR**

Gambar 1. Anatomi Hati	9
Gambar 2. Pemeriksaan histologi hati perbesaran 40x	12
Gambar 3. Peradangan pada hepatosit	13
Gambar 4. Steatosis pada hepatosit	14
Gambar 5. Nekrosis	15
Gambar 6. <i>Bridging fibrosis</i>	16
Gambar 7. Makronoduler dan mikronoduler sirosis	17
Gambar 8. Anatomi Ginjal	18
Gambar 9. Gambaran mikroskopik ginjal tikus wistar	21
Gambar 10. Diagram pengamatan harian bobot badan tikus putih jantan selama 14 hari pemberian ekstrak etanol daun beruwes laut ( <i>Scaevola taccada</i> (Gaertn.) Roxb.).	41
Gambar 11. Gambaran histopatologi hati tikus putih normal (A, B) dan kelompok EEDBL 200 mg/kgBB (C, D).	44
Gambar 12. Gambaran histopatologi hati tikus putih kelompok EEDBL 400mg/KgBB	45
Gambar 13. Gambaran histopatologi hati tikus putih kelompok EEDBL 600 mg/kgBB	46
Gambar 14 Gambaran hasil histopatologi ginjal tikus putih normal	49
Gambar 15. Gambaran histopatologi ginjal tikus putih kelompok EEDBL 600 mg/KgBB	49
Gambar 16. Timbangan Analitik	64
Gambar 17. Timbangan Hewan	64

Gambar 18. Sampel daun beruwas laut ( <i>Scaevola taccada</i> (Gaertn.) Roxb.)	64
Gambar 19. Adaptasi Hewan Uji Tikus Putih	65
Gambar 20. Ekstrak kental	65
Gambar 21. Penyiapan ekstrak sebelum pemberian perlakuan	65
Gambar 22. Penyondetan oral hewan uji tikus putih	66
Gambar 23. Organ Hati Tikus Putih	66
Gambar 24. Organ Ginjal Tikus Putih	67

**DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1. Skema kerja	62
Lampiran 2. Perhitungan dosis	63
Lampiran 3. Dokumentasi Penelitian	64
Lampiran 4. Data Statistik	68

# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Berdasarkan data dari World Health Organizing (WHO) diketahui sebanyak 80% penduduk yang berada di negara berkembang dan sebanyak 65% penduduk yang berada di negara maju lebih memilih untuk menggunakan obat tradisional (Oktarlina., 2018). Bahan alam atau yang biasa disebut sebagai obat tradisional merupakan suatu bahan yang dapat diperoleh dari hewan, tumbuhan, mineral, ataupun campuran dari ketiga bahan tersebut. Bahan-bahan ini hanya dapat ditemukan di alam bebas. Pada umumnya obat tradisional dapat dibuat dari bagian-bagian tumbuhan baik itu bagian yang lunak maupun keras misalnya dapat diambil dari bagian daun, bunga, buah, batang, bahkan hingga akarnya juga dapat digunakan (Bayu dan Novairi, 2013).

Menurut Oktarlina (2018) terdapat sekitar 40% masyarakat Indonesia yang lebih memilih obat tradisional dan 70% berada di daerah pedesaan (Oktarlina, 2018). Penggunaan obat-obat tradisional yang memanfaatkan bahan-bahan alami dalam penyembuhan berbagai penyakit disenangi oleh masyarakat karena lebih mudah didapatkan, dan efek samping yang ditimbulkan kurang (Joshua, 2016). Daun beruwes laut (*Scaevola taccada*

(Gaertn.) Roxb.) merupakan salah satu tumbuhan yang biasa digunakan oleh masyarakat untuk pengobatan tradisional. Secara empiris telah dimanfaatkan oleh masyarakat pinrang sebagai pengobatan untuk antidiabetik, antihipertensi, dan juga dapat mengatasi infeksi pada mata (Kosman, 2012). Komponen atau kandungan kimia dari tanaman beruwas laut ini berupa alkaloid, flavonoid, saponin, steroid dan glikosida (Rahmawati, 2013).

Penggunaan obat tradisional yang meningkat di masyarakat ini kurang dipahami dengan baik. Obat tradisional selalu dianggap aman dan memiliki resiko yang kurang berbahaya bagi tubuh. Dalam beberapa studi penelitian telah terdapat beberapa jenis obat tradisional yang memiliki sifat toksik (Kemenkes RI, 2007; Aminullah, 2019).

Penelitian dan pengembangan lebih lanjut perlu dilakukan dengan tujuan agar penggunaan daun beruwas laut (*Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb.) lebih aman dan efektif. Sesuai dengan persyaratan Departemen Kesehatan RI (1994) untuk obat tradisional, obat harus aman, bergizi dan bermutu tinggi. Untuk memastikan keamanan penggunaan obat daun beruwas laut (*Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb.) diperlukan uji toksisitas. Uji toksisitas yang umum dilakukan adalah uji toksisitas subakut, dilakukan dengan memberikan dosis bertingkat dan berulang selama 14-21 hari (Rahardjo, 2008). Uji toksisitas adalah uji yang dirancang untuk mengetahui apakah suatu zat dalam sistem biologi memiliki efek toksik, dan untuk mendapatkan data respon dosis spesifik dari sediaan uji. Data respon dosis



yang diperoleh akan menjadi sumber informasi tentang batas dosis aman untuk digunakan dalam pengobatan (Ditjen POM, 2014).

Masalah yang dapat terjadi jika penggunaan obat tidak diawasi secara tepat adalah kerusakan yang dapat timbul pada organ hati dan kerusakan pada organ ginjal. Hati adalah organ yang menghubungkan antara saluran pencernaan dan organ lain di dalam tubuh, karena hati memiliki peranan penting dalam menjaga keseimbangan metabolik didalam tubuh, juga berperan dalam proses detoksifikasi bahan toksik. Obat-obatan, infeksi, masalah genetik, trauma dan gangguan kekebalan ataupun karena adanya bahan kimia alami maupun sintetik dapat menyebabkan kerusakan hati (Anshor , 2013; Kumar, 2015; Suk dan Kim, 2012). Ginjal merupakan organ utama tubuh manusia dan berperan untuk menghilangkan limbah (produk sisa) metabolisme yang sudah tidak dibutuhkan lagi di dalam tubuh. Infeksi bakteri maupun virus atau paparan bahan kimia dapat menyebabkan gangguan fungsi ginjal (Rahmawati, 2019).

Berdasarkan latar belakang di atas, maka peneliti meyakini bahwa melakukan penelitian uji toksisitas subakut daun beruwis laut (*Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb.) terhadap perubahan histopatologi hati dan ginjal tikus putih jantan sangat penting dengan harapan penelitian ini dapat menjadi acuan untuk pengembangan obat tradisional baru dalam mencegah terjadinya toksisitas dan dapat menjadi sumber informasi dalam pengembangan obat-obat tradisional selanjutnya.

## B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang diatas maka didapatkan rumusan masalah penelitian sebagai berikut :

1. Apakah daun beruwas laut (*Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb.) menimbulkan efek toksik terhadap histopatologi hati dan ginjal tikus putih jantan ?
2. Pada dosis berapakah daun beruwas laut (*Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb.) menimbulkan efek toksik dengan melihat perubahan histopatologi hati dan ginjal tikus putih jantan ?

## C. Tujuan Penelitian

### 1) Tujuan Umum

Untuk menentukan efek toksik daun beruwas laut (*Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb.) dengan melihat perubahan histopatologi hati dan ginjal tikus putih jantan.

### 2) Tujuan Khusus

Untuk menentukan dosis efektif dari pemberian daun beruwas laut (*Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb.) dengan melihat perubahan histopatologi hati dan ginjal tikus putih jantan.

#### **D. Manfaat Penelitian**

##### 1) Manfaat Ilmiah

Hasil penelitian ini diharapkan sebagai sumber rujukan data ilmiah dan dapat menjadi tambahan referensi bagi penelitian lain mengenai efek toksisitas subakut daun beruwat laut (*Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb.) terhadap fungsi hati dan ginjal.

##### 2) Manfaat bagi Institusi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi bagi Dinas Kesehatan terkait, terutama pemerintah daerah dalam membuat kebijakan penggunaan obat herbal tradisional.

##### 3) Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi alternatif kepada masyarakat umum terkait keamanan penggunaan obat herbal tradisional sehingga dapat mengoptimalkan pemanfaatannya.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Tinjauan Umum tentang daun beruwas laut (*Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb.)

##### 1) Klasifikasi Tanaman (National Tropical Botanical Garden, 2011).

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Division	: Magnoliophyta
Class	: Magnoliopsida
Order	: Asterales
Family	: Goodeniaceae
Genus	: <i>Scaevola</i>
Spesies	: <i>Scaevola taccada</i> (Gaertn.) Roxb.

##### 2) Morfologi tumbuhan

Tumbuhan ini mencapai tinggi sekitar 3 - 4 m. Daun tumbuhan ini memiliki warna hijau hingga kekuningan, mengkilat, melebar kearah atas, tepi daun yang melengkung, berbentuk bulat telur terbalik ataupun berbentuk elips, daun tampak seperti berlapis lilin, dan letak daun yang saling bersilangan. Bunga terletak dibagian ketiak daun dan berkelompok. Daun mahkota bunga berwarna putih bersih, dan terlihat

grip/garis dengan warna jingga pada bagian dalamnya. Putik memiliki tangkai yang membengkok. Buah memiliki bentuk seperti kapsul dan membulat, berdiameter 8-12 mm, berwarna hijau muda ketika buah masih muda, dan akan berubah menjadi berwarna putih saat sudah matang. Tumbuhan ini dapat ditemukan di daerah yang memiliki system drainase yang baik, lokasi terbuka terhadap cahaya, dan juga dapat ditemukan di beberapa daerah garis pantai Indonesia (Maysatria, 2011).

### **3) Nama Daerah (Plantamor, 2008).**

Nama Indonesia : Batang lampung, babakoan lalaki, bawuntulon,  
beruwas laut, boppo ceda, bukolako

Nama lokal : Babakoan, gegabusan, bakung-bakung, bako-  
bakoan.

### **4) Kandungan**

Tumbuhan beruwas laut (*Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb.) memiliki kandungan berupa alkaloid, terpen, fenol, flavonoid, dan saponin (Kosman, 2012).

### **5) Kegunaan**

Daun maupun buah dari beruwas laut yang telah berwarna putih sering dimanfaatkan sebagai obat di daerah Asia Tenggara maupun Australia yaitu sebagai obat untuk menjernihkan dan mengobati infeksi pada mata. Di daerah Malaysia, daun tumbuhan ini dapat dikonsumsi untuk mengobati sakit kepala dan juga gangguan pada sistem

pencernaan. Di daerah Filipina, rebusan akar beruwat laut dapat dipakai dalam pengobatan penyakit beri-beri, disentri dan mengatasi infeksi sifilis. Di Thailand, akar dan daun beruwat laut dimanfaatkan untuk mengobati penyakit kulit, daunnya juga dapat meredakan batuk dan malaria dengan cara dikunyah. Di Indonesia, akar tanaman ini juga dapat digunakan sebagai penawar racun saat memakan ikan atau kepiting (Wardini, 2011). Di beberapa pulau bagian utara Nugini, daunnya juga dimanfaatkan dalam pengobatan batuk dan flu. (Wardini, 2011).

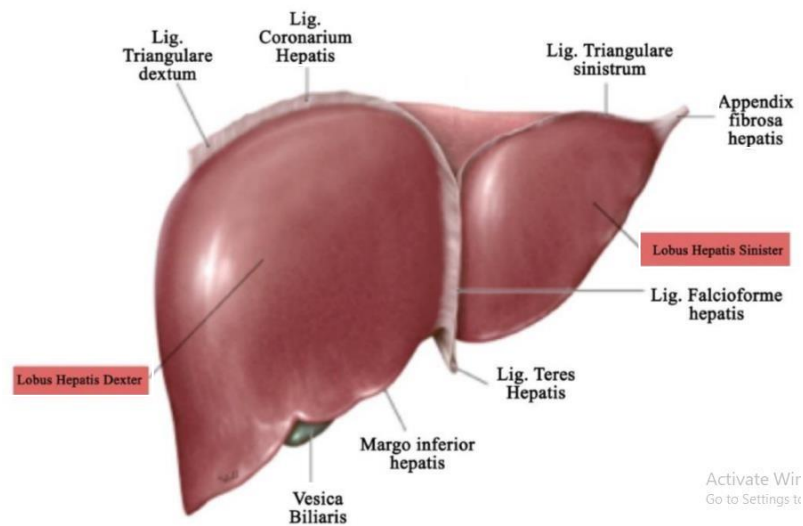
## **B. Hati**

### **1) Anatomi Hati**

Hati merupakan kelenjar dalam tubuh yang terbesar yang pertama juga merupakan organ terbesar yang kedua. Di dalam hati terdapat 1.500 gram massa atau senilai dengan 2% massa dalam tubuh orang dewasa yang normal. Hati terletak tepat di bawah diafragma dan di atas cavitas abdominalis. Terdapat dua lobus di dalam hati yaitu pada bagian kanan yang disebut lobus dekstra dan ukurannya lebih besar dibanding lobus pada bagian kiri yang disebut lobus sinistra (Moore, 2013; Snell, 2014).

Hati memiliki dua pembuluh darah, yaitu vena porta hepatica dari lambung dan usus yang kaya nutrisi dan akan mensuplai darah ke hati

sebesar 75-80%, darah yang dialirkan juga mengandung 40% oksigen lebih banyak jika dibandingkan dengan darah yang kembali pada jantung dari sirkuit sistemik, hal ini memiliki fungsi untuk mempertahankan hepatosit. Pembuluh darah kedua adalah arteri hepatica yang termasuk dalam cabang arteri kiliaka dan juga kaya oksigen. Arteri ini akan yang mensuplai darah ke hati sebanyak 20-25%, yang mulanya disebarkan ke bagian non-parenkimal utamanya pada duktus biliaris intra hepatic (Moore et al., 2013). Darah selanjutnya disuplai menuju vena kava inferior (Paulsen dan Waschke, 2010). (Paulsen dan Waschke, 2010).



**Gambar 1.** Anatomi Hati (Paulsen dan Waschke, 2010)

Menurut Moore (2013) hati dipersarafi oleh salah satu cabang dari pleksus koeliacus yaitu pleksus hepaticus.

## 2) Fisiologi Hati

Vena portal hepatic mengangkut nutrisi yang diserap di saluran pencernaan ke hati, dengan demikian mengeluarkan darah dari sistem vena usus. Hati melakukan berbagai fungsi metabolisme. Misalnya, selama puasa, hati akan memproduksi sebagian besar glukosa melalui glukoneogenesis dan pemecahan glikogen, detoksifikasi, penyimpanan glikogen, dan empedu kecuali berbagai protein dan lipid (Berkowitz, 2013).

Menurut Guyton dan Hall (2011), hati memiliki beberapa fungsi yaitu:

### a. Metabolisme karbohidrat

Metabolisme karbohidrat pada organ hati berperan dalam proses penyimpanan sejumlah besar glikogen, proses pembentukan galaktosa dan fruktosa menjadi glukosa dan juga glukoneogenesis serta akan membuat berbagai zat kimia penting yang dihasilkan melalui metabolisme karbohidrat sebagai perantara.

### b. Metabolisme lemak

Metabolisme lemak dalam hati berperan dalam pembentukan asam lemak teroksidasi yang berfungsi sebagai sumber energi bagi tubuh. Dalam proses metabolisme ini juga akan terbentuk kolesterol, fosfolipid dan lipoprotein, serta lemak yang bersumber dari protein dan karbohidrat.



c. Metabolisme protein

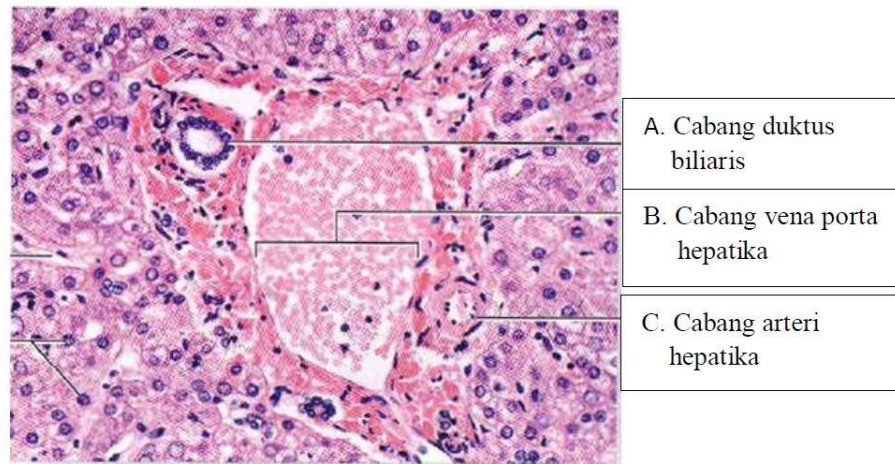
Metabolisme protein dalam hati berperan dalam proses deaminasi asam amino, pembentukan urea berfungsi untuk mengeksresi amonia melalui cairan tubuh, protein plasma dan interkonversi beragam jenis asam amino maupun senyawa lainnya yang dibentuk oleh asam amino.

d. Lain-lain

Selain metabolisme diatas, hati juga memiliki fungsi untuk menyimpan vitamin, zat besi (ferritin), membentuk zat untuk pembekuan darah dengan jumlah besar, dan hati mengekskresikan senyawa obat, hormon dan juga zat lainnya.

### 3) Histologi Hati

Hati tersusun dari sel hati (hepatosit), sel Ito (sel penyimpan lemak), sel kupffer (makrofag) dan sel endotel. Sel-sel hati tersusun secara radial di lobulus hati dan membentuk lapisan 1 - 2 sel, mirip dengan susunan batu bata. Sinusoid merupakan celah yang berada di antara susunan sel hati mengandung kapiler yang berfungsi untuk membawa nutrisi ke hati. Di dalam sinusoid juga terkandung makrofag dan disebut sebagai sel kupffer. Makrofag memiliki fungsi utama untuk melakukan metabolisme sel darah merah tua, mencerna hemoglobin, dan mengeluarkan sitokin (Junquiera et al., 2014).



Gambar 2. Pemeriksaan histologis hati perbesaran 40x (pewarnaan HE ) (Eroschenko, 2010).

#### 4) Histopatologi Hati

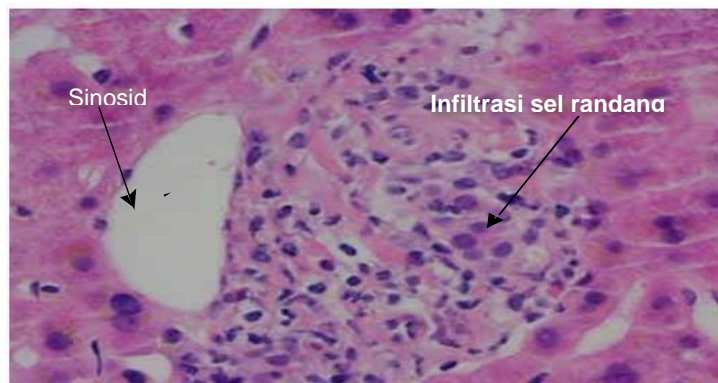
Hati adalah penghubung antara saluran pencernaan dan organ tubuh manusia lainnya, karena hati berperan dalam mempertahankan homeostasis metabolik tubuh dan mendetoksifikasi zat-zat beracun. Tidak mengherankan jika hati rentan terhadap metabolisme, keracunan, dan proses sirkulasi darah. Infeksi, obat-obatan, trauma, genetik, penyakit imunologi, dan kanker hati, atau oleh bahan kimia alami atau sintetis dapat menyebabkan kerusakan hati (Anshor, 2013; Kumar, 2015; Suk dan Kim, 2012).

Kerusakan hati yang disebabkan oleh zat beracun dipengaruhi oleh banyak faktor, seperti jenis zat kimia yang terlibat, dosis yang diberikan, dan waktu kontak dengan zat tersebut. Tergantung dari

mekanisme patofisiologi kerusakan hati, obat dapat dogolongkan sebagai senyawa hepatotoksik yang dapat diprediksi dan tidak dapat diprediksi (Darmansjah, 2007; Molsen, 2001). Lima reaksi umum hati jika terhadap cedera, yaitu inflamasi, degenerasi, nekrosis, fibrosis dan sirosis (Kumar et al., 2015).

### 1) Inflamasi

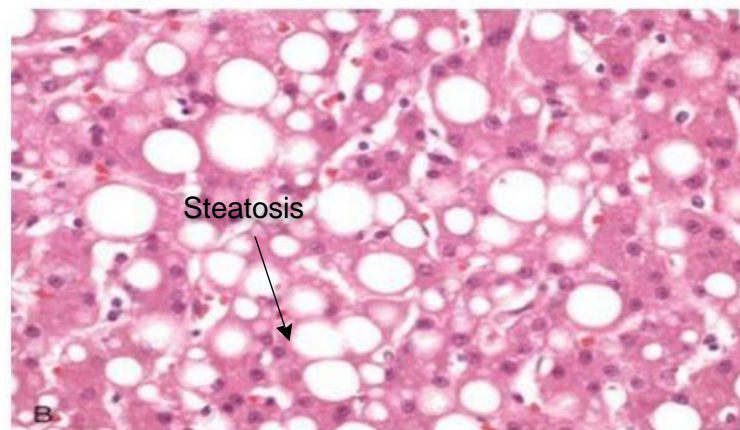
Sel radang akut maupun kronis yang menyebabkan terjadinya kerusakan pada sel hati disebut hepatitis. Jika sel hati rusak, makrofag memiliki peranan untuk memakan sel yang telah mati dan menyebabkan terjadinya inflamasi pada sel parenkim normal. Salah satu respon tubuh yang dapat timbul karena adanya senyawa toksik adalah granulomatosa (Kumar, 2015).



Gambar 3. Peradangan pada hepatosit (Kumar, 2015)

## 2) Degenerasi dan Penimbunan Intraseluler

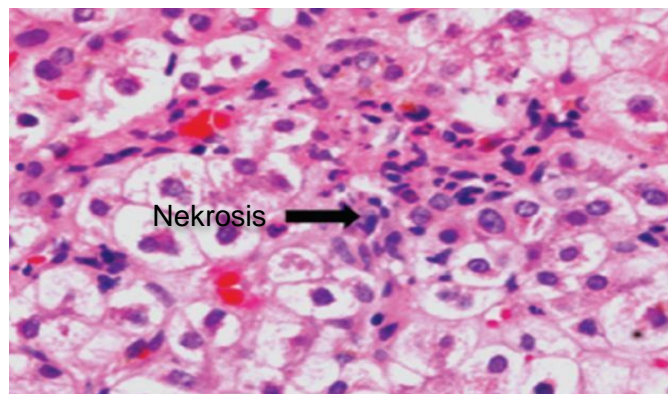
Kerusakan hati yang karena adanya zat racun (toksik) ataupun gangguan kekebalan tubuh dapat menyebabkan terjadinya pembengkakan sel hati dan edema, sitoplasma tidak teratur, dan rongga-rongga yang lebar. Pada degenerasi hidropik, sel tampak pucat, sitoplasma membengkak akibat penumpukan cairan, dan vakuola muncul di sitoplasma. Selain itu, dapat juga menyebabkan penumpukan tetesan lipid (degenerasi steatit/ steatosis). Di bawah mikroskop, vakuola lemak kecil (steatosis mikrovesikel) dapat dilihat di sitoplasma di sekitar nukleus, yang dapat terus terbentuk menjadi vakuola yang besar. Vakuola besar mendorong vakuola ke tepi inti. Sel yang disebabkan oleh zat dan obat hepatotoksik (makrovesikel steatosis). Selain itu, sisa empedu dapat menyebabkan sel hati mengembang seperti busa (degenerasi busa) (Kumar, 2015).



Gambar 4. Steatosis pada hepatosit (Kumar, 2015)

### 3) Nekrosis sel

Di antara sel hati yang tersisa, terdapat sel hati yang kurang terwarnai dan mengalami mumifikasi, inti nekrotik menjadi lebih padat (piknotik) dan dapat dipecah menjadi beberapa bagian (karioereksis), dan kemudian sel-sel biasanya berubah karena iskemia menjadi eosinofilik. Kematian sel dapat disebabkan oleh zat racun dan proses apoptosis. Hepatosit dapat mengalami inflamasi dan ruptur osmotik (denaturasi hidrogen / nekrosis litik).

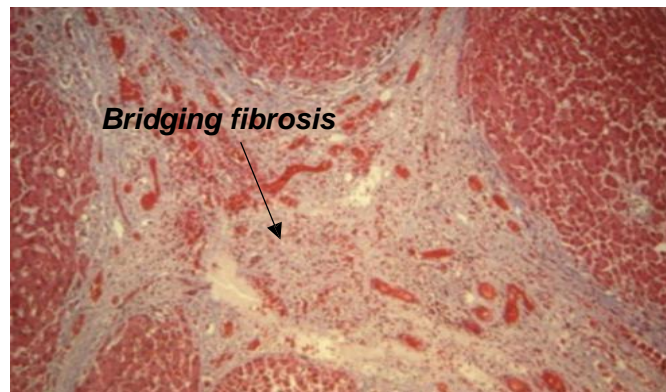


Gambar 5. Nekrosis ( Kumar, 2015 ).

### 4) Fibrosis

Respon lainnya yang akan timbul pada sel hati ketika terjadi inflamasi ataupun mengalami gangguan akibat senyawa toksik adalah pembentukan jaringan fibrosa. Tahap awal pembentukan jaringan ini kemungkinan terjadi di area sekitar saluran porta, pada area vena sentralis ataupun mengendap langsung di dalam

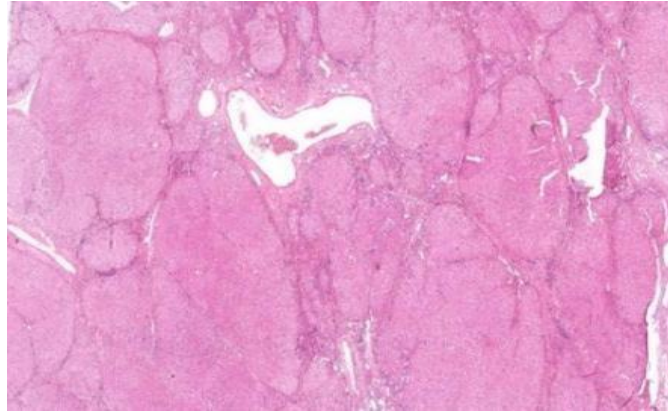
sinusoid. Tahap selanjutnya jaring fibrosa yang terbentuk akan menyambungkan region hati, proses ini disebut *bridging fibrosis*. Fibrosis ini memiliki sifat kerusakan yang tidak dapat diubah (*irreversible*) (Kumar, 2015).



Gambar 6. *Bridging fibrosis* (Burt, 2017)

#### 5) Sirosis

Sirosis merupakan suatu keadaan yang terjadi ketika fibrosis dan kerusakan parenkim terus terjadi sehingga menyebabkan terbentuknya nodus hepatosit yang dikelilingi oleh jaringan parut dan mengalami proses regenerasi. Berdasarkan morfologi hati, pada sirosis dapat terlihat makro-noduler, mikro-noduler, ataupun gabungan keduanya (Kumar, 2015).



Gambar 7. Makronoduler dan mikronoduler sirosis (Burt, 2017)

## C. Ginjal

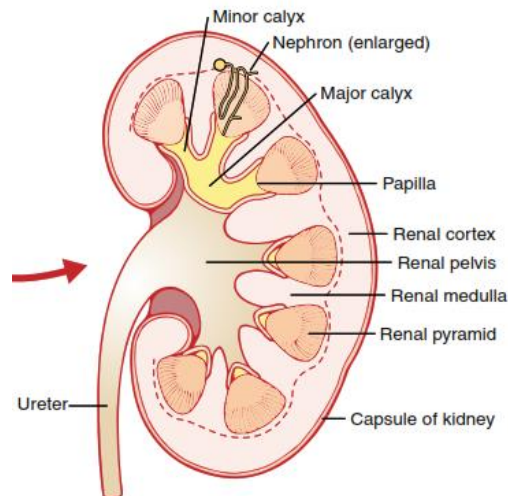
### 1) Anatomi Ginjal

Ginjal terdiri atas sepasang organ saluran kemih yang terletak di rongga retroperitoneal pada dinding perut kiri dan kanan vertebral, setinggi badan vertebral T12 sampai L3. Ginjal laki-laki dewasa memiliki berat 150 - 170 gram, dan ginjal perempuan dewasa memiliki berat 115-155 gram yang berbentuk seperti kacang. Masing-masing ginjal berukuran panjang sekitar 11 - 12 cm, lebar 5 - 7 cm, dan tebal 2,5 cm (Setiadi, 2016). Karena lobus pada hati sebelah kanan lebih besar, maka letak ginjal kanan sedikit lebih rendah daripada ginjal kiri. Setiap ginjal ditutupi oleh selaput yang disebut kapsul fibrosa. Bagian luar korteks ginjal berwarna coklat tua, dan bagian dalam medula ginjal berwarna coklat muda. Bagian medula oblongata yang berbentuk kerucut disebut renal pelvis, dan akan menyambung ke



ureter sehingga urine yang terbentuk dapat masuk ke kandung kemih (Verdiansyah, 2016).

Anatomi ginjal dapat dilihat pada gambar berikut :



Gambar 8. Anatomi Ginjal (Guyton, 2011).

Nefron merupakan alat penyaring yang terdapat didalam korteks ginjal dengan jumlah yang sangat banyak mencapai jutaan nefron. Masing-masing nefron terdiri atas glomerulus dan tubulus. Selain nefron, terdapat juga medula ginjal dengan massa triangular, biasa disebut piramida ginjal, yang bagian bawahnya mengarah ke korteks dan apeks ke bagian tengah. Piramida ginjal ini membantu menyatukan hasil dari proses ekskresi dan menyalurkannya menuju tubulus pengumpul yang akan diteruskan ke pelvis ginjal (Tortora, 2011).



## 2) Fisiologi Ginjal

Mengekskresikan zat yang tidak dibutuhkan oleh tubuh dalam urin merupakan fungsi utama dari organ ginjal. Zat tertentu misalnya kreatinin atau insulin akan diekskresikan sepenuhnya di glomerulus melalui proses ultrafiltrasi. Zat lainnya berupa asam urat ataupun antibiotik penisilin pada umumnya tidak diekskresikan melalui proses di glomerulus melainkan akan diproses dengan baik oleh sel tubulus ginjal. Ginjal yang normal dapat mengeluarkan semua kreatinin (klirens kreatinin) dalam 110 cc darah dengan waktu 1 menit, hal ini merupakan salah satu tes fisiologis terbaik untuk mengevaluasi fungsi ginjal dalam melakukan proses ekskresi pada glomerulus (Naga, 2013).

Fungsi ginjal adalah untuk menjaga keseimbangan  $H_2O$  dalam tubuh dan mempertahankan jumlah plasma yang tepat, sehingga dapat mengatur tekanan darah arteri dalam jangka panjang (Sherwood, 2011). Fungsi lain dari ginjal adalah berperan sebagai tempat pembuangan senyawa nitrogen non protein (NPN) yang mengatur keseimbangan elektrolit dan asam basa, serta ginjal juga berperan sebagai organ endokrin (Verdiansyah, 2016). Pada nefron terdapat tiga proses inti dalam pembentukan urin, yaitu proses filtrasi (penyaringan), reabsorpsi, dan sekresi. (Sherwood, 2011).

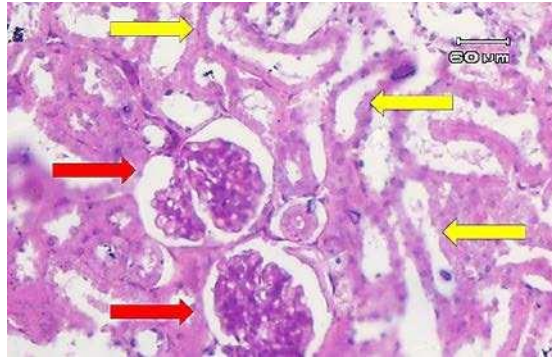
### 3) Histologi Ginjal

Histologi berasal dari kata *histos* yang bermakna jaringan, dan *logia* memiliki makna pengetahuan. Histologi dikenali sebagai pengetahuan tentang jaringan, baik berasal dari tumbuhan dan hewan. Dalam hal ini, histologi tidak hanya pengetahuan tentang berbagai jaringan, tetapi juga pengetahuan tentang berbagai sistem sel dan organ dengan menggunakan bantuan alat mikroskop (Leeson, 2010).

Nekrosis adalah kelainan morfologis sel yang ditandai dengan kematian sel. Kematian kelompok sel dapat terjadi salah satunya karena kerja degradatif enzim progresif (Kumala, 2009). Degenerasi hidrofobik ditandai dengan pembengkakan sel, ruang kosong (void), ekspansi dan pepadatan sel. Dengan adanya albumin, penimbunan intraseluler pada degenerasi hidrofilik dapat menjadi lebih parah walaupun bersifat reversible. Etiologinya sama dengan pembengkakan sel, hanya saja intensitas rangsangan patologis lebih besar dan waktu paparan rangsangan patologis lebih lama. Degenerasi hidrofobik biasanya terjadi pada sel epitel (Luh, 2013)

Selain itu, juga terjadi Hemorrhage yaitu terjadinya pendarahan dalam ruang. Hemorrhage menggambarkan adanya pendarahan abnormal dalam ginjal. Penumpukan lemak yang terlalu banyak akan

menyebabkan perubahan lemak pada sel dan menyebabkan nekrosis (Luh, 2013).



Gambar 9. Gambaran mikroskopik ginjal tikus wistar.  
Keterangan : Glomerulus normal ditandai dengan panah merah) dan tubulus normal dengan panah kuning (Siahaan, 2016)

#### D. Toksisitas

##### 1) Defenisi Toksisitas

Toksisitas mengacu pada kemampuan benda asing untuk menyebabkan kerusakan organisme selama digunakan ataupun ketika terpapar di lingkungannya (Priyanto, 2009). Uji toksisitas merupakan uji yang dilakukan pada hewan coba yang bertujuan untuk menentukan efek toksik suatu zat tertentu, guna mengetahui dosis aman dan menguji efek khusus dari sediaan tersebut. Kemudian, data yang didapatkan digunakan sebagai informasi tentang bahaya yang akan timbul pada tubuh makhluk hidup, dan menjadi literatur keamanan batas dosis yang digunakan. (Ditjen POM, 2014).

Uji toksisitas akut dapat digunakan dalam menentukan atau memperlihatkan secara kasar median dari lethal dosis (LD50) zat toksikan. LD50 merupakan suatu tanda dalam penilaian statistik yang ditandai dengan pemberian dosis tunggal dapat mengakibatkan kematian hewan uji sebanyak 50%. Dosis dalam uji toksisitas akut dibuat dengan peringkat yang memiliki kelipatan logaritmik yang tetap. Dosis terendah diasumsikan tidak dapat mengakibatkan efek ataupun gejala keracunan dan dosis tertinggi dapat menyebabkan kematian semua hewan uji (100%). Pemberian zat ataupun obat yang diteliti perlu disesuaikan dengan cara pemberiannya kepada manusia, hal ini dilakukan agar dapat lebih mudah ketika akan dilakukan ekstrapolasi dari hewan ke manusia (Priyanto, 2009).

## **2) Uji Toksisitas Sub-akut/ Sub-kronis Oral**

Uji toksisitas sub - akut atau uji yang dilakukan dalam waktu singkat dan pengujian ini untuk menentukan tingkat toksisitas suatu zat dalam dosis pemberian berulang dengan waktu 14 sampai 90 hari. (Aufia, 2018). Uji toksisitas subkronis oral memiliki prinsip yaitu memberikan sediaan uji ke beberapa kelompok hewan uji yang umumnya memiliki 3 tingkatan dosis, dilakukan selama 28 - 90 hari. Selama masa perlakuan, dilakukan pengamatan setiap hari untuk

mengetahui efek toksik pada hewan uji (Ditjen POM, 2014; OECD, 2008).

Jika hewan uji mati selama perlakuan, dan belum melewati masa deadlock (kaku), otopsi harus segera dilakukan, organ serta jaringan harus diamati dari perspektif makroskopik dan histopatologi. Pada akhir perlakuan atau pemberian sediaan uji telah selesai, semua hewan uji yang masih akan di eutanasia, kemudian dilakukan otopsi untuk mengamati histopatologi masing-masing organ dan jaringan dari hewan uji (Lu, 2010).

### **3) Faktor utama yang mempengaruhi toksisitas**

Cara masuk polutan toksik ke dalam tubuh manusia biasanya melalui saluran pencernaan, saluran pernapasan, kulit, dan jalur lainnya seperti intramuskular, intradermal dan subkutan. Jalur masuk yang berbeda ini akan mempengaruhi toksisitas polutan. Zat yang terpapar industri umumnya masuk ke tubuh manusia melalui kulit dan ketika dihirup, sedangkan "keracunan" dapat terjadi ketika saat zat telah tertelan. Jangka waktu paparan dan frekuensi toksisitas dapat dikategorikan sebagai berikut (Priyanto, 2009) :

- a. Akut : jangka waktu paparan zat kimia kurang dari 24 jam.
- b. Sub akut : Jangka waktu paparan dan frekuensi zat kimia singkat dan berulang dengan waktu selama 14-21 hari.

- c. Subkronik : Jangka waktu paparan dan frekuensi zat kimia singkat dan berulang dengan kisaran waktu selama 30-90 hari.
- d. Kronik : Jangka waktu paparan dan frekuensi zat kimia lama dan berulang dengan kisaran waktu selama 30-90 hari.

#### **4) Mekanisme efek toksik**

Efek toksik dapat terjadi ketika ada interaksi biokimia diantara zat toksik, ataupun dari interaksi biokimia antara metabolit aktif dengan bagian tertentu dari organisme atau reseptornya. Reseptor yang mengalami perubahan merupakan stimulus yang dapat menimbulkan efek positif maupun negatif (Priyanto, 2009).

Zat kimia dapat menyebabkan terjadinya efek toksik dengan dua cara, yaitu: interaksi langsung yang terjadi antara zat kimia dengan reseptor (toksik intra-seluler) dan interaksi tidak langsung, yaitu zat kimia tidak langsung berikatan dengan reseptor target namun akan mempengaruhi lingkungan sel target sehingga sel target dapat memberikan efek (toksik ekstra-seluler) (Priyanto, 2009).

#### **E. Uraian Hewan Uji**

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*). Tikus jantan yang dipilih dalam penelitian ini agar efek yang timbul tidak terpengaruhi hormon estrogen. Tikus putih juga merupakan salah satu hewan uji yang paling sering digunakan dalam

penelitian, memiliki keunggulan sebagai hewan uji penelitian, antara lain hewan ini bereproduksi lebih cepat, ukuran tubuh yang sedang, dan mudah diadaptasikan dengan jumlah banyak (Akbar, 2010).

### **1. Klasifikasi Hewan Coba (Baker, HJ 2013, h. 38)**

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Subordo	: Odontoceti
Family	: Muridae
Genus	: <i>Rattus</i>
Species	: <i>Rattus norvegicus</i>

### **2. Karakteristik Hewan Coba**

Berat badan dewasa	: 140-500 gram
Lama hidup	: 5 tahun
Umur dewasa	: 50 hari
Temperatur darah	: 37,3 <sup>0</sup> C
Volume darah	: 6.00 – 7.00 %
Detak jantung	: 250 - 400/menit
Kadar kreatinin	: 0,2-0,8 mg/dL (Wientarsih <i>et al.</i> , 2012)

## **F. Metode Ekstraksi**

Ekstraksi merupakan proses penarikan kandungan senyawa terlarut dari pelarut, yang dapat menyebabkan zat yang tidak larut terpisah dari pelarut cair. Senyawa aktif yang diperoleh dari beberapa contoh sederhana dapat dibedakan menjadi beberapa golongan, antara lain senyawa minyak atsiri, flavonoid, alkaloid dan sebagainya. Simplisia yang telah diketahui senyawa aktifnya dapat memudahkan pemilihan pelarut dan proses ekstraksi yang cepat (Kristanti, 2008).

### **1. Ekstraksi Secara Maserasi**

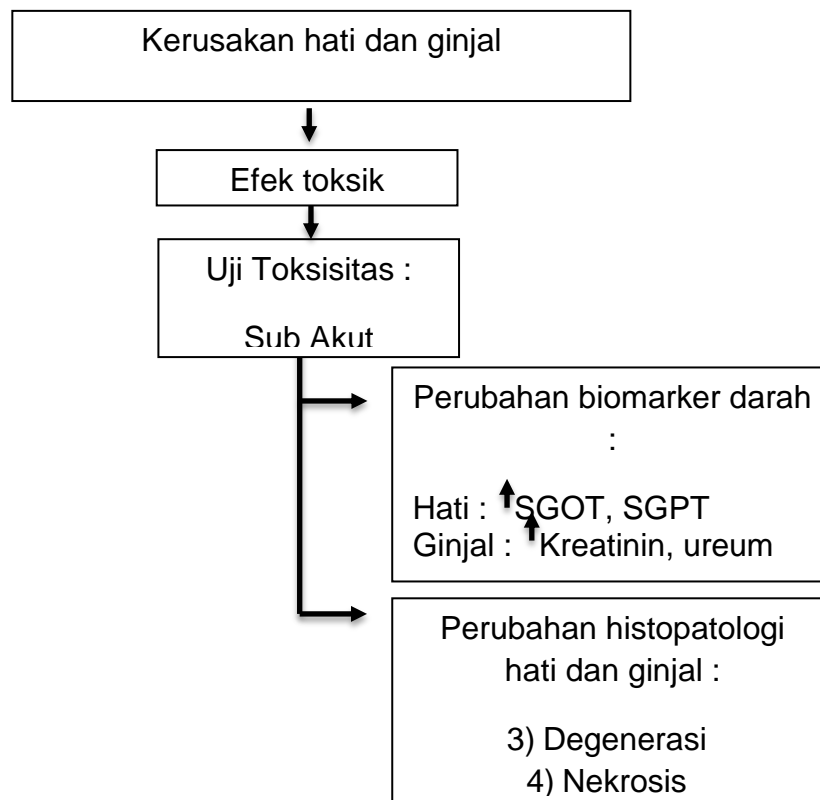
Maserasi adalah salah satu proses penyarian yang sederhana dengan cara serbuk simplisia direndam di dalam cairan penyarinya. Cairan penyari akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang berisi zat aktif, karena perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam dan di luar sel, zat aktif tersebut akan larut, sehingga larutan pekat terdorong keluar. Prosesnya akan berulang hingga konsentrasi larutan di dalam dan di luar mencapai kesetimbangan (Kementerian Kesehatan, 2010).

Ekstrak dibuat dari bubuk kering sederhana dengan impregnasi dengan pelarut yang sesuai. Pelarut yang digunakan dapat mengekstrak sebagian besar metabolit sekunder yang terdapat pada serbuk sipril. Kecuali dinyatakan lain, 70% etanol digunakan. Serbuk



simplisia kering dimasukkan kedalam wadah dan ditambahkan pelarut hingga terendam. Setelah 6 jam diaduk sesekali, lalu d didiamkan selama 18 jam. Proses ekstraksi diulangi sekurang-kurangnya 2 kali. Setelah ekstak cair didapatkan selanjutnya dibuat menjadi ekstrak kental dengan cara diuapkan menggunakan *rotary evaporator*. Selanjutnya presentase rendamen dihitung dan setidaknya mencapai jumlah presentase yang ditentukan di setiap monograf yang dikutip (Depkes, 2010).

### G. Kerangka Teori



## H. Kerangka Konsep

