

**UJI TOKSISITAS SUBAKUT EKSTRAK DAUN CIPLUKAN
(*Physalis angulata* Linn.) TERHADAP FUNGSI DAN STRUKTUR
HISTOLOGI GINJAL DAN HATI PADA TIKUS PUTIH
(*Rattus norvegicus*) BETINA**

**SUBACUTE TOXICITY TEST OF CIPLUKAN LEAF EXTRACT
(*Physalis angulata* Linn.) ON KIDNEY AND LIVER HISTOLOGY
STRUCTURE OF FEMALE WISTAR RATS (*Rattus norvegicus*)**

LESTIARIANI

N012211027



PROGRAM STUDI ILMU FARMASI

SEKOLAH PASCASARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

**UJI TOKSISITAS SUBAKUT EKSTRAK DAUN CIPLUKAN
(*Physalis angulata* Linn.) TERHADAP FUNGSI DAN STRUKTUR
HISTOLOGI GINJAL DAN HATI PADA TIKUS PUTIH
(*Rattus norvegicus*) BETINA**

Tesis

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar magister

Program Studi Ilmu Farmasi

Disusun dan diajukan oleh

LESTIARIANI

N012211027

Kepada

PROGRAM MAGISTER ILMU FARMASI

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

TESIS

**UJI TOKSISITAS SUBAKUT EKSTRAK DAUN CIPLUKAN
(*Physalis angulata* Linn.) TERHADAP FUNGSI DAN STRUKTUR HISTOLOGI
GINJAL DAN HATI PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) BETINA**

LESTIARIANI

NIM: N012211027

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin pada tanggal 17 Februari 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping



Yulia Yosrini Djabir, M.Si., MBM.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19780728 200212 2 003



Abdul Rahim, M.Si., Ph.D., Apt.
NIP. 19771111 200812 1 001

Ketua Program Studi
Magister Ilmu Farmasi



Muhammad Aswad, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt.
NIP. 19800101 200312 1 004



Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin

Prof. Dr. rer. nat. Marianti A. Manggau, Apt.
NIP. 19670319 199203 2 002

**PERNYATAAN KEASLIAN TESIS
DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA**

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "UJI TOKSISITAS SUBAKUT EKSTRAK DAUN CIPLUKAN (*Physalis angulata* Linn.) TERHADAP FUNGSI DAN STRUKTUR HISTOLOGI GINJAL DAN HATI PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) BETINA" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Yulia Yusrini Djabir, M.Si, MBM.Sc, Ph.D., Apt. sebagai Pembimbing Utama dan Abdul Rahim, M.Si, Ph.D., Apt . sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 17 Februari 2023



LESTIARIANI
N012211027

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah Subhanahu wa ta'ala atas berkat, rahmat, dan petunjuk-Nya, sehingga tesis ini dapat diselesaikan. Dalam pembuatan Tesis penulis tidak terlepas bantuan dan dukungan dari berbagai pihak. Untuk itu, penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Ibu Yulia Yusrini Djabir M.Si, MBM.Sc, Ph.D., Apt. selaku pembimbing utama dan dosen penasehat akademik yang telah membimbing, memberikan arahan dan motivasi, serta telah meluangkan waktu kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan masa studinya selama di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
2. Bapak Abdul Rahim M.Si, Ph.D., Apt. selaku pembimbing pendamping yang telah membimbing, memberikan masukan serta saran dan telah meluangkan waktu kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan Tesis ini.
3. Bapak Prof. Dr. Gemini Alam M.Si., Apt, Ibu Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt dan Ibu Rina Agustina, M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt. selaku tim penguji yang telah meluangkan waktu untuk memberikan saran dan masukan yang membangun kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan Tesis ini.
4. Dekan, Wakil Dekan, seluruh staf dosen dan pegawai Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas ilmu, bantuan, dan fasilitas yang diberikan kepada penulis selama menempuh studi hingga menyelesaikan Tesis ini.

5. Suami Tercinta Ilham Hidayat S.H dan anak-anak, kedua orang tua Ibu Hj. Salmina dan Almarhum Mantang, serta saudara-saudara atas doa, perhatian, kasih sayang, dukungan baik secara moril maupun materil.
6. Teman-teman pascasarjana angkatan 2021, yang telah memberikan banyak kenangan, dukungan, dan pengalaman yang tidak terlupakan selama menjadi mahasiswa Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
7. Semua pihak yang telah membantu dan tidak sempat disebutkan namanya satu persatu.

Penulis menyadari bahwa penyusunan Tesis masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan saran dan masukan yang membangun dari berbagai pihak. Semoga karya ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan, khususnya ilmu farmasi. Aamiin.

Makassar, 17 Februari 2023



Lestiariani

ABSTRAK

LESTIARIANI. Uji Toksisitas Subakut Ekstrak Daun Ciplukan (*Physalis angulata* Linn.) Terhadap Fungsi dan Struktur Histologi Ginjal dan Hati Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Betina (dibimbing oleh Yulia Yusrini Djabir, M.Si, MBM.Sc, Ph.D., Apt.dan Abdul Rahim, M.Si, Ph.D., Apt.)

Daun ciplukan (*Physalis angulata* Linn.) telah lama digunakan sebagai obat herbal tradisional. Namun, studi toksisitas dari ekstrak daun ciplukan masih terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui toksisitas subakut ekstrak daun ciplukan terhadap fungsi dan histopatologi ginjal dan hati. Daun ciplukan diekstraksi dengan metode maserasi, dan kandungan flavonoid total dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Dua puluh ekor tikus Wistar betina dibagi menjadi empat kelompok (n=5). Kelompok kontrol diberikan Na-CMC 1%, dan tiga kelompok lainnya diberikan ekstrak etanol daun ciplukan (EEDC) dengan dosis 100, 500, dan 1000 mg/kg berat badan tikus. Uji toksisitas subakut dilakukan selama 28 hari, dan gejala toksisitas diamati setiap hari. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun ciplukan mengandung flavonoid total setara dengan 22,47 mg quercetin per gram ekstrak. Gejala klinis diare terjadi pada tikus yang diberikan daun ciplukan 500 dan 1000 mg/kg. Tidak terdapat perbedaan secara signifikan pada bobot organ relatif, kadar serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT), serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT), ureum, dan kreatinin. Tidak terdapat kerusakan secara signifikan pada ginjal dan hati, tetapi terdapat perubahan histologi ringan yaitu terjadi dilatasi kapsul bowman dan perdarahan pada tubular serta jumlah sel kupffer dan limfosit di hati yang lebih tinggi pada tikus yang diberikan ekstrak daun ciplukan 1000 mg/kg. Dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun ciplukan tidak menyebabkan disfungsi ginjal dan hati pada tikus setelah 28 hari pemaparan. Namun, karena terjadi diare dan perubahan histologi ringan pada hati dan ginjal tikus, maka perhatian perlu diberikan saat mengkonsumsi ekstrak daun ciplukan dengan dosis tinggi, terutama untuk jangka waktu lama.

Kata kunci: toksisitas subakut, ekstrak daun ciplukan, ginjal, hati

ABSTRACT

LESTIARIANI. **Subacute Toxicity Test Of Ciplukan Leaf Extract (*Physalis angulata* Linn.) On Kidney and Liver Histology Structure Of Female Wistar Rats (*Rattus norvegicus*)** (supervised by Yulia Yusrini Djabir, M.Si, MBM.Sc, Ph.D., Apt.dan Abdul Rahim, M.Si, Ph.D., Apt.)

Physalis angulata (*P. angulata*) Linn. leaves have been used as traditional herbal medicine. However, toxicity studies regarding *P. angulata* leaves extract are limited. This study aimed to determine the subacute toxicity of *P. angulata* leaves extract on the functions and histopathology of renal and liver. *P. angulata* leaves was extracted by maceration and the total flavonoid content was measured using UV-Vis spectrophotometry. Twenty female Wistar rats were divided into four groups (n = 5). The control group received CMC-Na 1 %, and the three remaining groups received the *P. angulata* leaves ethanolic extract at 100, 500, or 1000 mg/kg of rat body weight. Subacute toxicity testing was conducted for 28 days, and the symptoms of toxicity were observed daily. Results showed that the *P. angulata* leaves extract contained a total flavonoid content of 22.47 mg quercetin equivalent per gram of extract. Clinical symptoms observed were diarrhea in rats receiving 500 and 1000 mg/kg *P. angulata* leaves. There were no significant differences in relative organ weights or the levels of *aspartate aminotransferase* (AST), *alanine transaminase* (ALT), urea, and creatinine. There was no significant damage in the kidneys and liver, but mild histological changes, Bowman's capsule dilatation and tubular bleeding and the number of Kupffer cells and lymphocytes in the liver was higher in rats treated with 1000 mg/kg *P. angulata* leaves extract. In conclusion, *P. angulata* leaves extract did not cause renal or liver dysfunction in rats following 28 days of exposure. However, since diarrhea and mild histological changes occurred in the liver and kidney of rats, a precaution should be considered when taking *Physalis angulata* leaves extract at a high dose, especially for a long period.

Keywords: subacute toxicity, *Physalis angulata* leaves extract, kidney, liver

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	I
PERNYATAAN PENGAJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iv
UCAPAN TERIMA KASIH.....	v
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT.....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. LATAR BELAKANG.....	1
B. RUMUSAN MASALAH.....	5
C. TUJUAN PENELITIAN.....	5
D. MANFAAT PENELITIAN.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
A. TINJAUAN UMUM TENTANG CIPLUKAN (<i>PHYSALIS ANGULATA</i>).....	7
B. TOKSISITAS.....	9
C. GINJAL.....	13
D. HATI.....	16
E. KREATININ.....	21
F. UREUM.....	22
G. SERUM GLUTAMIC PYRUVIC TRANSAMINASE (SGPT).....	23
H. SERUM GLUTAMIC OXALOACETIC TRANSAMINASE (SGOT).....	24
I. URAIAN HEWAN UJI.....	25
J. METODE EKSTRAKSI.....	27
K. KERANGKA TEORI.....	29
L. KERANGKA KONSEP.....	30
M. HIPOTESIS.....	30
BAB III METODE PENELITIAN.....	31
A. RANCANGAN PENELITIAN.....	31

B. LOKASI DAN WAKTU PENELITIAN	31
C. POPULASI PENELITIAN	31
D. SAMPEL PENELITIAN	32
E. ALAT DAN BAHAN PENELITIAN	32
F. PROSEDUR PENELITIAN	32
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	37
A. HASIL PENELITIAN	37
B. PEMBAHASAN	44
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	50
A. KESIMPULAN	51
B. SARAN	51
DAFTAR PUSTAKA	52
LAMPIRAN	59

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Scoring Histopatologi Ginjal	16
2. Scoring Histopatologi Hati	21
3. Hasil Pengamatan Harian Gejala Toksisitas Pada Tikus	37
4. Hasil Pengamatan Bobot Organ Relatif Pada Tikus	39

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Anatomi Ginjal	13
2. Anatomi Hati	17
3. Tikus galur <i>Wistar</i>	26
4. Pengamatan Harian Bobot Badan Tikus	38
5. Perbandingan Kadar SGOT	39
6. Perbandingan Kadar SGPT	40
7. Perbandingan Kadar Ureum	40
8. Perbandingan Kadar Kreatinin	41
9. Gambaran representatif struktur histologi hati tikus kelompok kontrol	41
10. Gambaran representatif struktur histologi hati tikus kelompok EEDC 100mg/kgBB	42
11. Gambaran representatif struktur histologi hati tikus kelompok EEDC 500 mg/kgBB	42
12. Gambaran representatif struktur histologi hati tikus kelompok EEDC 1000 mg/kgBB	42
13. Gambaran representatif histologi ginjal tikus kelompok kontrol	43
14. Gambaran representatif histologi ginjal tikus kelompok EEDC 100 mg/kgBB	43
15. Gambaran representatif histologi ginjal tikus kelompok EEDC 500 mg/kgBB	43
16. Gambaran representatif histologi ginjal tikus kelompok EEDC 1000 mg/kgBB	44
17. Sampel daun ciplukan (<i>Physalis angulata</i>)	61
18. Ekstrak kental	61
19. Na-CMC	61
20. Pengambilan sampel darah	61
21. Pemisahan serum darah	62
22. Pembedahan Tikus	62
23. Organ Hati dan Ginjal Tikus	62

BAB 1

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Tumbuhan merupakan sumber yang sangat berharga dalam memperoleh berbagai zat aktif farmakologis untuk mengatasi berbagai masalah kesehatan manusia. Hal itu telah menjadi bagian penting berbagai sistem medis tradisional selama ribuan tahun (Taek *et al.*, 2019). Keanekaragaman sumber daya hayati Indonesia diperkirakan menempati urutan kedua setelah Brasil. Terdapat sekitar 30.000 jenis tumbuhan di Indonesia dan 7000 diantaranya memiliki khasiat obat dengan sebutan tumbuhan obat (Perdani dan Hasibuan, 2021).

Tumbuhan obat dan ekstrak tumbuhan dianggap sebagai tulang punggung pengobatan tradisional. Tumbuhan obat digunakan dalam pencegahan dan pengobatan banyak penyakit, terutama yang tidak menular dan kronis (Adewale *et al.*, 2016). Salah satu tumbuhan yang digunakan sebagai obat tradisional adalah ciplukan (*Physalis angulata* Linn., suku Solanaceae).

Ciplukan banyak ditemukan di daerah tropis dan subtropis. Tumbuhan ini sangat populer dalam pengobatan karena efek terapeutik yang dihasilkan baik secara keseluruhan maupun bagian-bagian dari tumbuhan ini. Ekstrak dan infus tumbuhan ini secara luas digunakan dalam pengobatan di seluruh dunia (Vieceli *et al.*, 2021).

Senyawa-senyawa aktif yang terkandung dalam tumbuhan ciplukan antara lain seco-steroid (kelompok senyawa physalin dan withanolida),

alkaloid, flavonoid, tanin, phenilpropan, saponin (Dewi *et al.*, 2019), terpen, dan glikosida (Rivera *et al.*, 2019). Ciplukan menunjukkan berbagai aktivitas farmakologi seperti antiparasit, antikanker, anti-inflamasi, antimikroba, *antinociceptive*, antimalaria, antileishmanial, immunosupresif, antiasma, diuretik, antitumor, antidiabetes, dan antihepatitis (Arruda *et al.*, 2021).

Asumsi bahwa tumbuhan obat adalah alami dan aman untuk pengobatan penyakit menyebabkan masyarakat tidak khawatir dengan penggunaan herbal tersebut walaupun mungkin tidak sesuai dengan dosis yang seharusnya. Tumbuhan obat mengandung bahan bioaktif yang berfungsi sebagai mekanisme pertahanan terhadap banyak penyakit tetapi tumbuhan itu sendiri mungkin mengandung metabolit yang bersifat racun. World Health Organization (WHO) telah merekomendasikan bahwa tumbuhan tradisional yang digunakan untuk pengobatan penyakit perlu penelitian lebih lanjut tentang efek samping dan toksisitasnya (Koriem *et al.*, 2019).

Data eksperimental yang lebih banyak tentang profil toksisitas tumbuhan obat dan ekstraknya sangat penting untuk keamanan penggunaannya dalam pengembangan obat. Oleh karena itu, evaluasi potensi toksisitas tumbuhan obat diperlukan untuk validasi penggunaan terapeutik secara teratur (Nguenang *et al.*, 2020). Salah satu cara untuk mengetahui toksisitas tumbuhan obat yaitu dengan menggunakan uji toksisitas sub akut.

Uji toksisitas sub akut adalah uji yang digunakan untuk mengetahui toksisitas suatu senyawa yang dilakukan pada hewan coba dengan sedikitnya tiga tingkat dosis, umumnya dalam jangka waktu 28 hari untuk memberikan informasi tentang efek paparan oral secara berulang, pemilihan konsentrasi untuk jangka panjang, indikasi hubungan antara dosis respon dan informasi dosis yang tidak menimbulkan efek toksik (OECD, 2008).

Pada pengujian toksisitas dapat digunakan metode alternatif yaitu hanya menggunakan satu jenis kelamin hewan uji. Hal ini disebabkan karena tidak ada perbedaan nilai LD50 yang signifikan akibat perbedaan jenis kelamin, tetapi pada keadaan yang berbeda nilai LD50 umumnya jenis kelamin betina lebih sensitif, maka pada uji alternatif hanya menggunakan hewan betina (BPOM, 2022).

Salah satu efek yang dapat diamati pada uji toksisitas yaitu efek toksik utama pada organ atau jaringan khususnya pada ginjal dan hati karena ginjal dan hati sangat rentan terhadap toksikan (OECD, 2008). Ginjal memiliki kontribusi paling penting dalam memelihara homeostasis tubuh melalui ekskresi air kemih, elektrolit, zat endogen seperti urea, dan lingkungan racun (Dipiro, 2020). Hati merupakan organ vital yang berperan dalam metabolisme dan ekskresi di dalam tubuh. Di dalam hati terdapat hepatosit yang mengandung banyak enzim yang digunakan sebagai katalisator dalam metabolisme obat dan makanan (Eriadi *et al.*, 2019).

Beberapa data toksisitas tumbuhan ciplukan yang saat ini telah dilaporkan yaitu pemberian ekstrak air akar ciplukan (10–60 mg/kg) tidak menunjukkan perubahan tingkah laku mencit setelah pemberian 4, 24, dan 48 jam (Bastos *et al.*, 2006). Secara *in vitro*, Alves *et al.*, (2008) melaporkan adanya efek genotoxic ekstrak air ciplukan. Hasil penelitian yang dilaporkan admaja (2018) menunjukkan ekstrak herba ciplukan pada uji toksisitas akut memiliki nilai LD50 lebih dari 4000 mg/kgbb dan mempengaruhi gejala toksik depresi dan peningkatan perubahan aktivitas pada dosis 4000 mg/kgbb. Sedangkan pada uji toksisitas subkronik, ekstrak herba ciplukan dosis 250 mg/kgbb, 500 mg/kgbb, dan 1000 mg/kgbb tidak menyebabkan perubahan biokimiawi hati dan perubahan makropatologi namun berpengaruh terhadap perubahan histopatologi hati.

Namun, uji toksisitas spesifik pada daun ciplukan yang dilaporkan sejauh ini masih terbatas. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Purnomo *et al.*, 2016 ekstrak etanol daun ciplukan memiliki efek teratogenik terhadap fetus mencit. Uji toksisitas akut ekstrak metanol daun ciplukan secara *in vivo* pada tikus tidak menunjukkan kematian pada konsentrasi 2000 mg/kg (Rathore *et al.*, 2011) namun pada penelitian ini tidak dilanjutkan ke tahap uji toksisitas subakut. Toksisitas subakut akan memberikan data toksisitas yang lebih teliti, karena ekstrak diberikan setiap hari selama 28 hari. Selain itu terdapat laporan ekstrak air daun ciplukan tidak menginduksi toksisitas hematologi, hepatotoksitas dan toksisitas ginjal pada toksisitas subkronis pada dosis 90, 270 dan 450

mg/kgBB (Soeharto *et al*, 2018), namun pada penelitian ini belum menggunakan sampai ke dosis tertinggi.

Berdasarkan latar belakang tersebut maka telah dilakukan uji toksisitas subakut ekstrak daun ciplukan (*P. angulata*) terhadap fungsi dan struktur histologi ginjal dan hati pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang diatas maka rumusan masalah penelitian ini adalah:

1. Bagaimana toksisitas ekstrak daun ciplukan (*P. angulata*) terhadap fungsi ginjal dengan melihat parameter nilai kreatinin dan ureum?
2. Bagaimana toksisitas ekstrak daun ciplukan (*P. angulata*) terhadap fungsi hati dengan melihat parameter nilai *Serum glutamic pyruvic transaminase* (SGPT) dan *Serum glutamic oxaloacetic transaminase* (SGOT)?
3. Bagaimana toksisitas ekstrak daun ciplukan (*P. angulata*) terhadap fungsi ginjal dan hati dengan melihat struktur histologi ginjal dan hati?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Secara umum tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui toksisitas dari ekstrak daun ciplukan (*P. angulata*) terhadap fungsi dan struktur histologi ginjal dan hati.

2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui hasil uji toksisitas subakut daun ciplukan (*P. angulata*) terhadap fungsi ginjal dengan melihat parameter nilai kreatinin dan ureum.
- b. Untuk mengetahui hasil uji toksisitas subakut daun ciplukan (*P. angulata*) terhadap fungsi hati dengan melihat parameter nilai *Serum glutamic pyruvic transaminase* (SGPT) dan *Serum glutamic oxaloacetic transaminase* (SGOT).
- c. Untuk mengetahui hasil uji toksisitas subakut daun ciplukan (*P. angulata*) terhadap struktur histologi ginjal dan hati.

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai data keamanan penggunaan ekstrak daun ciplukan (*P. angulata*) dan menjadi referensi untuk pengembangan daun ciplukan (*P. angulata*) sebagai bahan baku obat.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Umum tentang Ciplukan (*Physalis angulata*)

1. Klasifikasi Tanaman (Tropicos.org)

Kelas	: Equisetopsida
Subkelas	: Magnoliidae
Superordo	: Asteranae
Bangsa	: Solanales
Suku	: Solanaceae
Marga	: Physalis
Jenis	: <i>Physalis angulata</i> L.

2. Morfologi tumbuhan

Daun ciplukan berbentuk bulan telur dengan ujungnya yang meruncing. Tepi daun terkadang rata terkadang tidak dengan panjang daun antara 5-15 cm dan lebar 2-10 cm. Bunga ciplukan terdapat di ketiak daun, dengan tangkai tegak berwarna keunguan dan ujung bunga yang mengangguk. Kelopak bunga berbagi lima, dengan taju yang bersudut tiga dan meruncing. Mahkota bunga menyerupai lonceng, berlekuk lima berwarna kuning muda dengan noda kuning tua dan kecoklatan di leher bagian dalam. Benang sari berwarna kuning pucat dengan kepala sari biru muda. Buah ciplukan terdapat dalam bungkus kelopak yang menggelembung berbentuk telur berujung meruncing berwarna hijau muda kekuningan, rusuk keunguan, dengan panjang sekitar 2-4 cm. Buah

buni di dalamnya berbentuk bulat memanjang berukuran antara 1,5-2 cm dengan warna kekuningan jika masak. Rasa buah ciplukan manis dan kaya manfaat sebagai herbal (Ratri dan Darini, 2016)

3. Nama Daerah

Ciplukan dikenal dengan berbagai nama daerah (lokal) seperti daun kopo-kopo, lappo-lappo (Makassar) (BPOM, 2007), keceplokan, ciciplukan (Jawa), nyornyoran, yoryoran, (Madura), cecendet, cecendetan, cecenetan (Sunda), kopok-kopokan, kaceplokan, angket (Bali), lelelep (sebagian Sumatra), leletokan (Minahasa), Kenampok, dedes (Sasak), lapunonat (Tanimbar, Seram), daun kopo-kopi, daun loto-loto, padang rase, dagameme, angket, dededes, daun boba dan lain-lain (Ratri dan Darini, 2016).

4. Kandungan Kimia

Senyawa-senyawa aktif yang terkandung dalam tumbuhan ciplukan (*P. angulata*) antara lain alkaloid, flavonoid, tanin, phenilpropan, saponin, seco-steroid seperti kelompok senyawa physalin dan withanolida (Dewi *et al*, 2019), terpen, dan glikosida (Rivera *et al*, 2019).

5. Kegunaan

Ciplukan menunjukkan berbagai aktivitas farmakologi seperti antiparasit, anti-inflamasi, antimikroba, *antinociceptive*, antimalaria, antileishmanial, immunosupresif, antiasma, diuretik, aktivitas antitumor, antidiabetes, dan antihepatitis (Arruda *et al*, 2021).

B. Toksisitas

1. Uraian tentang Toksisitas

Toksisitas adalah keadaan berubah menjadi beracun, menunjukkan keadaan efek samping yang terjadi oleh interaksi antara toksikan dan sel. Mekanisme aksi ini dapat bervariasi tergantung pada sel membran dan sifat kimia toksikan. Mungkin terjadi di dalam membran sel atau pada permukaan sel atau jaringan bawah maupun pada matriks ekstraseluler (Das *et al*, 2015).

Jalur masuk ke dalam tubuh suatu polutan yang toksik, umumnya melalui saluran pencernaan makanan, saluran pernafasan, kulit, dan jalur lainnya. Jalur lain tersebut diantaranya adalah intra muskuler, intra dermal, dan sub kutan. Jalan masuk yang berbeda ini akan mempengaruhi toksisitas bahan polutan. Bahan paparan yang berasal dari industri biasanya masuk ke dalam tubuh melalui kulit dan terhirup, sedangkan kejadian “keracunan” biasanya melalui proses tertelan (Priyanto, 2009).

Zat kimia yang masuk kedalam tubuh dapat menimbulkan efek toksik melalui 2 cara, yakni: berinteraksi secara langsung (toksik intraseluler) dan secara tidak langsung (toksik ekstraseluler). Toksik intraseluler adalah toksisitas yang diawali dengan interaksi langsung antara zat kimia atau metabolit dengan reseptornya. Sedangkan toksisitas ekstra seluler terjadi secara tidak langsung dengan mempengaruhi lingkungan sel sasaran tetapi dapat berpengaruh pada sel sasaran (Priyanto, 2009).

Uji toksisitas adalah suatu uji untuk mendeteksi efek toksik suatu zat pada sistem biologi dan untuk memperoleh data dosis-respon yang khas dari sediaan uji. Data yang diperoleh dapat digunakan untuk memberi informasi mengenai derajat bahaya sediaan uji tersebut bila terjadi pemaparan pada manusia, sehingga dapat ditentukan dosis penggunaannya demi keamanan manusia (BPOM, 2022).

2. Uji Toksisitas Akut

Uji toksisitas akut oral adalah suatu pengujian untuk mendeteksi efek toksik yang muncul dalam waktu singkat setelah pemberian sediaan uji yang diberikan secara oral dalam dosis tunggal, atau dosis berulang yang diberikan dalam waktu 24 jam (BPOM, 2022).

Prinsip uji toksisitas akut oral yaitu, sediaan uji dalam beberapa tingkat dosis diberikan pada beberapa kelompok hewan uji dengan satu dosis per kelompok, kemudian dilakukan pengamatan terhadap adanya efek toksik dan kematian. Hewan yang mati selama percobaan dan yang hidup sampai akhir percobaan diotopsi untuk dievaluasi adanya gejala-gejala toksisitas (BPOM, 2022).

Tujuan uji toksisitas akut oral adalah untuk mendeteksi toksisitas intrinsik suatu zat, menentukan organ sasaran, kepekaan spesies, memperoleh informasi bahaya setelah pemaparan suatu zat secara akut, memperoleh informasi awal yang dapat digunakan untuk menetapkan tingkat dosis, merancang uji toksisitas selanjutnya, memperoleh nilai LD50

suatu bahan/sediaan, serta penentuan penggolongan bahan/ sediaan dan pelabelan (BPOM, 2022).

3. Uji Toksisitas Subakut

Uji toksisitas subakut yang dilakukan selama 28 hari memberi informasi berharga mengenai toksisitas kumulatif suatu zat, organ target atau efek fisiologis dan senyawa metabolik pada paparan dosis yang lama (Gandhare *et al*, 2013).

Berbagai macam efek samping dapat dideteksi dari studi toksisitas subakut. Hasil dari studi tersebut dapat memberikan informasi, yang akan membantu dalam memilih tingkat dosis. Tingkat keamanan jangka panjang suatu senyawa dapat diprediksi dari studi subakut. Studi Subakut umumnya dilakukan dalam beberapa hari sampai tiga bulan (Gandhare *et al*, 2013).

4. Uji Toksisitas Subkronis

Uji toksisitas subkronis oral adalah suatu pengujian untuk mendeteksi efek toksik yang muncul setelah pemberian sediaan uji dengan dosis berulang yang diberikan secara oral pada hewan uji selama sebagian umur hewan, tetapi tidak lebih dari 10% seluruh umur hewan (BPOM, 2022).

Prinsip dari uji toksisitas subkronis oral adalah sediaan uji dalam beberapa tingkat dosis diberikan setiap hari pada beberapa kelompok hewan uji. Selama waktu pemberian sediaan uji, hewan harus diamati setiap hari untuk menentukan adanya toksisitas. Hewan yang mati selama

periode pemberian sediaan uji, bila belum melewati periode *rigor mortis* (kaku) segera dinekropsani, organ jaringan diamati secara makropatologi dan histopatologi. Pada akhir periode pemberian sediaan uji, semua hewan yang masih hidup dinekropsi selanjutnya dilakukan pengamatan secara makropatologi pada setiap organ maupun jaringan. Selain itu juga dilakukan pemeriksaan hematologi, biokimia klinis dan histopatologi (BPOM, 2022).

Tujuan uji toksisitas subkronis oral adalah untuk memperoleh informasi adanya efek toksik zat yang tidak terdeteksi pada uji toksisitas akut; informasi kemungkinan adanya efek toksik setelah pemaparan sediaan uji secara berulang dalam jangka waktu tertentu informasi dosis yang tidak menimbulkan efek toksik (No Observed Adverse Effect Level/NOAEL) dan mempelajari adanya efek kumulatif dan efek reversibilitas zat tersebut (BPOM, 2022).

5. Uji Toksisitas Kronis

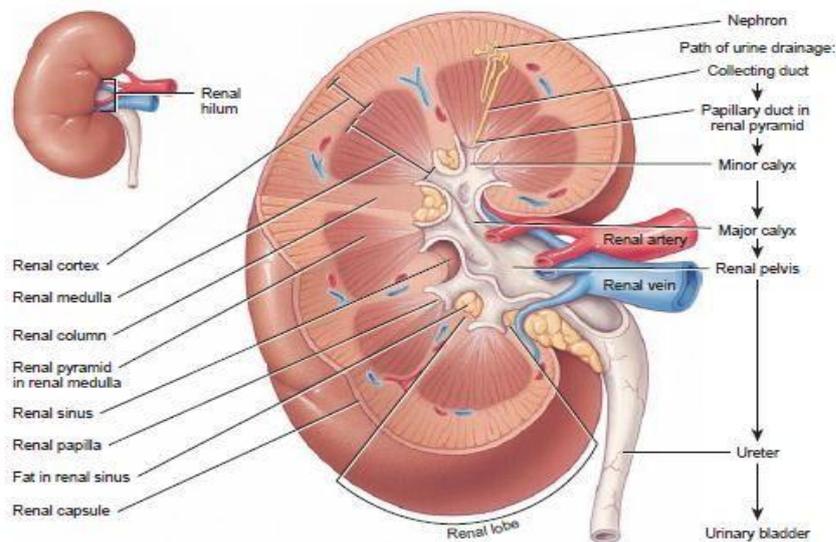
Uji toksisitas kronis oral adalah suatu pengujian untuk mendeteksi efek toksik yang muncul setelah pemberian sediaan uji secara berulang sampai seluruh umur hewan. Uji toksisitas kronis pada prinsipnya sama dengan uji toksisitas subkronis, tetapi sediaan uji diberikan selama tidak kurang dari 9 bulan untuk sediaan uji yang secara umum dikenal aman dan 12 bulan untuk senyawa murni atau sediaan uji yang memiliki potensi toksik (BPOM, 2022).

Tujuan dari uji toksisitas kronis oral adalah untuk mengetahui profil efek toksik setelah pemberian sediaan uji secara berulang selama waktu yang panjang, untuk menetapkan tingkat dosis yang tidak menimbulkan efek toksik (NOAEL). Uji toksisitas kronis harus dirancang sedemikianrupa sehingga dapat diperoleh informasi toksisitas secara umum meliputi efek neurologi, fisiologi, hematologi, biokimia klinis dan histopatologi (BPOM, 2022).

C. Ginjal

1. Anatomi Ginjal

Ginjal merupakan suatu organ yang terletak retroperitoneal pada dinding abdomen di kanan dan kiri columna vertebralis setinggi vertebra T12 hingga L3 (Tortora, 2011).



Gambar 1. Anatomi Ginjal (Tortora, 2011)

Ginjal kanan terletak lebih rendah dari yang kiri karena besarnya lobus hepar. Ginjal dibungkus oleh tiga lapis jaringan. Jaringan yang terdalam adalah kapsula renalis, jaringan kedua adalah adiposa, dan

jaringan terluar adalah fascia renal. Ketiga lapis jaringan ini berfungsi sebagai pelindung dari trauma dan memfiksasi ginjal (Tortora, 2011).

Ginjal memiliki korteks ginjal di bagian luar yang berwarna coklat terang dan medula ginjal di bagian dalam yang berwarna coklat gelap. Korteks ginjal mengandung jutaan alat penyaring disebut nefron. Setiap nefron terdiri dari glomerulus dan tubulus. Medula ginjal terdiri dari beberapa massa-massa triangular disebut piramida ginjal dengan basis menghadap korteks dan bagian apeks yang menonjol ke medial. Piramida ginjal berguna untuk mengumpulkan hasil ekskresi yang kemudian disalurkan ke tubulus kolektivus menuju pelvis ginjal (Tortora, 2011).

2. Fisiologi Ginjal

Kontribusi paling penting dari ginjal untuk pemeliharaan secara keseluruhan homeostasis tubuh adalah ekskresi air kemih, elektrolit, zat endogen seperti urea, dan lingkungan racun. Melalui proses gabungan glomerulus filtrasi, sekresi tubulus, dan reabsorpsi, nefron, sebagai unit fungsional ginjal, mengatur keluaran air, elektrolit, dan zat terlarut dari tubuh dan merupakan organ utama yang bertanggung jawab untuk pemeliharaan homeostasis meskipun fluktuasi dalam konsumsi makanan (Dipiro, 2020).

Ginjal menjalankan fungsi yang vital sebagai pengatur volume dan komposisi kimia darah dan lingkungan dalam tubuh dengan mengekresikan zat terlarut dan air secara selektif. Fungsi vital ginjal dicapai dengan filtrasi plasma darah melalui glomerulus dengan

reabsorpsi sejumlah zat terlarut dan air dalam jumlah yang sesuai di sepanjang tubulus ginjal. Kelebihan zat terlarut dan air di eksresikan keluar tubuh dalam urin melalui sistem pengumpulan urin (Price dan Wilson, 2012).

Ginjal mendapatkan darah yang harus disaring dari arteri. Ginjal kemudian akan mengambil zat-zat yang berbahaya dari darah. Zat-zat yang diambil dari darah diubah menjadi urin. Urin lalu dikumpulkan dan dialirkan ke ureter. Setelah ureter, urin akan ditampung terlebih dahulu di kandung kemih. Bila orang tersebut merasakan keinginan berkemih, maka urin yang ditampung di kandung kemih akan di keluarkan lewat uretra. Tiga proses utama akan terjadi di nefron dalam pembentukan urin, yaitu filtrasi, reabsorpsi, dan sekresi. Pembentukan urin dimulai dengan filtrasi sejumlah besar cairan yang hampir bebas protein dari kapiler glomerulus ke kapsula Bowman. Kebanyakan zat dalam plasma, kecuali protein, di filtrasi secara bebas sehingga konsentrasinya pada filtrat glomerulus dalam kapsula bowman hampir sama dengan plasma. Awalnya zat akan difiltrasi secara bebas oleh kapiler glomerulus tetapi tidak difiltrasi, kemudian di reabsorpsi parsial, reabsorpsi lengkap dan kemudian akan dieksresi (Sherwood, 2011).

3. Histopatologi Ginjal

Bentuk toksisitas yang biasa ditemukan pada ginjal diantaranya adalah nekrosis sel yang merupakan kematian sel. Sel pada ginjal yang mengalami nekrosis dapat disebabkan oleh beberapa faktor diantaranya

racun yang kuat (misal: fosfor, jamur beracun seperti arsen dan lainnya), gangguan metabolik, infeksi virus yang menyebabkan bentuk fluminan atau biasa dikenal dengan maligna virus (Suhita, 2013). Selain nekrosis, toksisitas yang bisa ditemukan adalah degenerasi sel. Ada 2 macam jenis degenarasi pada sel diantaranya pembengkakan sel dan perubahan perlemakan, pembengkakan pada sel biasanya disebabkan oleh sel yang tidak dapat mengatur keseimbangan ion serta cairan sehingga menyebabkan hidrasi pada sel sedangkan perubahan perlemakan bermanifestasi sebagai vakuola lemak dalam sitoplasma yang disebabkan oleh hipoksia ataupun bahan toksik (Cheville, 2006).

Tabel 1. Scoring Histopatologi Ginjal (Jannah & Budijastuti, 2022)

Kerusakan	Skor
Tidak terdapat kerusakan	0
Kerusakan jaringan <30%	1
Kerusakan jaringan <50%	2
Kerusakan jaringan >50%	3

D. Hati

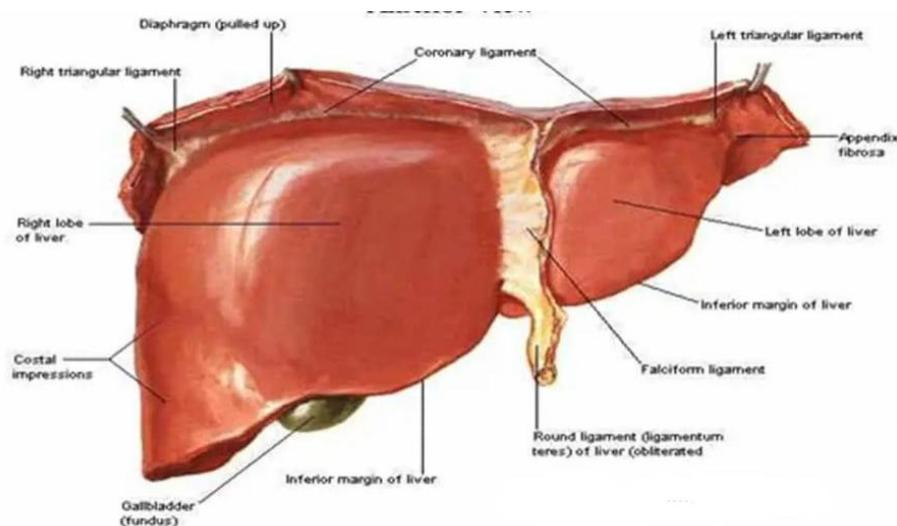
1. Anatomi Hati

Hati adalah organ terbesar yang terdiri dari sekitar 1/50 bobot tubuh orang dewasa. Secara struktural dan histologis, hati dapat dibagi menjadi 5 sistem jaringan: 1) sistem vaskular, 2) hepatosit dan lobulus hati, 3) sel sinusoidal hati, 4) sistem bilier, dan 5) stroma. Organ terdiri dari berbagai banyak jenis sel yang dibagi menjadi sel parenkim (hepatosit) dan sel non-parenkim. Diperkirakan bahwa populasi hepatosit menyumbang sekitar 78% dari volume jaringan hati, sementara sel non-parenkim merupakan

sekitar 6,3% di mana sekitar 2,8% adalah sel endotel, 2,1% sel Kupffer, dan 1,4% sel stellata hati. Ruang ekstraseluler mewakili sekitar 16% dari volume jaringan hati (Ishibashi *et al.*, 2009).

Hepar terbagi menjadi empat lobus, yakni lobus dextra, lobus caudatus, lobus sinistra, dan lobus caudatus. Terdapat lapisan jaringan ikat yang tipis, disebut dengan kapsula Glisson, dan pada bagian luar ditutupi oleh peritoneum. Darah arteria dan vena berjalan di antara sel-sel hepar melalui sinusoid dan dialirkan ke vena centralis. Vena sentralis pada masing-masing lobulus bermuara ke vena hepatis. Dalam ruangan antara lobulus-lobulus terdapat canalis hepatis yang berisi cabang-cabang arteri hepatis, vena porta hepatis, dan sebuah cabang ductus choledochus (trias 12 hepatis) (Sloane, 2004).

Selain cabang-cabang vena porta dan arteri hepatis yang mengelilingi bagian perifer lobulus hati, juga terdapat saluran empedu yang membentuk kapiler empedu yang dinamakan kanalikuli empedu yang berjalan diantara lembaran sel hati (Amirudin, 2009).



Gambar 2. Anatomi Hati (Netter, 2014)

2. Fisiologi Hati

Hati adalah organ yang terdiri dari jaringan sel retikulo-endotel terbesar di tubuh dan memainkan peran penting dalam pertahanan tubuh melawan invasi mikroorganisme. Organ ini terdiri dari sel-sel parenkim dan banyak jenis sel non-parenkim, yang semuanya memainkan peran penting. Bahkan bilier sel epitel tidak hanya target pada penyakit hati autoimun tetapi juga memiliki peran sentral dalam mengatur beberapa sel imun yang terlibat dalam bawaan dan kekebalan yang didapat. Kerusakan jaringan yang disebabkan oleh berbagai agen menyebabkan fibrosis, peradangan, nekrosis, fibrosis dan akhirnya distorsi fungsi hati normal arsitektur, sirosis, dan kerusakan fungsional (Ishibashi *et al.*, 2009).

Vena porta hepatica mengalirkan darah keluar dari system venous usus dengan membawa nutrien yang diserap di dalam saluran cerna ke hati. Hati melaksanakan berbagai fungsi metabolik. Sebagai contoh, pada saat puasa hati akan menghasilkan sebagian besar glukosa melalui glukoneogenesis serta glikogenolisis, melakukan detoksifikasi, menyimpan glikogen dan memproduksi getah empedu disamping berbagai protein serta lipid (Berkowitz, 2013).

Menurut Guyton & Hall (2014), hati mempunyai beberapa fungsi yaitu:

a. Metabolisme karbohidrat

Fungsi hati dalam metabolisme karbohidrat adalah menyimpan glikogen dalam jumlah besar, mengkonversi galaktosa dan fruktosa

menjadi glukosa, glukoneogenesis, dan membentuk banyak senyawa kimia yang penting dari hasil perantara metabolisme karbohidrat.

b. Metabolisme lemak

Fungsi hati yang berkaitan dengan metabolisme lemak, antara lain: mengoksidasi asam lemak untuk menyuplai energi bagi fungsi tubuh yang lain, membentuk sebagian besar kolesterol, fosfolipid dan lipoprotein, membentuk lemak dari protein dan karbohidrat.

c. Metabolisme protein

Fungsi hati dalam metabolisme protein adalah deaminasi asam amino, pembentukan ureum untuk mengeluarkan amonia dari cairan tubuh, pembentukan protein plasma, dan interkonversi beragam asam amino dan membentuk senyawa lain dari asam amino.

d. Lain-lain

Fungsi hati yang lain diantaranya hati merupakan tempat penyimpanan vitamin, hati sebagai tempat menyimpan besi dalam bentuk feritin, hati membentuk zat-zat yang digunakan untuk koagulasi darah dalam jumlah banyak dan hati mengeluarkan atau mengekskresikan obat-obatan, hormon dan zat lain.

3. Histopatologi Hati

Gambaran histopatologi hati digunakan untuk menilai perubahan pada sel dan jaringan hati, yang dianalisis secara deskriptif dengan menghitung distribusi frekuensi perubahan tersebut. Gambaran histologi organ hati digunakan untuk mengamati jaringan secara langsung guna

memastikan adanya infeksi, infiltrasi dan fibrosa lemak dan kanker dalam pemeriksaan fungsi hati (Corwin 2009).

Perubahan hidropobik. Istilah deskriptif dari perubahan hidropobik dipakai untuk sel-sel yang sitoplasmanya menjadi pucat dan membengkak karena terjadi penimbunan cairan. Derajat yang ringan dari pembengkakan intraseluler disebut bengkak keruh. Penambahan yang lebih lanjut dari cairan dan pembengkakan organ menyebabkan terjadinya vakuola di dalam sitoplasma. Perubahan hidropobik umumnya merupakan akibat adanya gangguan metabolisme seperti hipoksia atau keracunan bahan kimia. Perubahan ini bersifat reversibel walaupun dapat pula berubah menjadi ireversibel apabila penyebab cederanya mantap (Underwood, 1999).

Perubahan melemak. Vakuolisasi sel sering disebabkan oleh penimbunan tetesan lipid sebagai akibat gangguan fungsi ribosom dan uncoupling lipid dari metabolisme protein. Hati umumnya terkena dengan cara melalui berbagai penyebab, seperti hipoksia, alkohol dan diabetes (Underwood, 1999).

Nekrosis hati terjadi karena faktor eksternal seperti, infeksi, racun, peradangan, kanker, cedera, trauma, dan infark. Athropy adalah keadaan yang tidak normal pada jumlah dan volume sel, yang disertai dengan ketidak nampakkan garis luar sel, sehingga tidak dapat dibedakan dan nukleus menjadi kecil dan hilang serta mengakibatkan kematian sel (Lesson *et al.*, 1995).

Tabel 2. Scoring Histopatologi Hati (Widati *et al.*, 2022)

Kerusakan	Skor
Tidak ada kerusakan	0
Degenerasi hidrofik/degenerasi lemak /nekrosis	1
Degenerasi hidrofik + degenerasi lemak /nekrosis	2
Degenerasi hidrofik + degenerasi lemak + nekrosis	3

E. Kreatinin

Kreatinin adalah produk limbah yang terbentuk saat tubuh memasok otot dengan energi dan akhirnya dibersihkan oleh ginjal. Pada orang dewasa, klirens kreatinin digunakan untuk memperkirakan laju filtrasi glomerulus (GFR) untuk menilai fungsi ginjal (Rios *et al.*, 2021).

Kreatinin dihasilkan selama kontraksi otot skeletal melalui pemecahan kreatinin fosfat. Kreatinin diekskresi oleh ginjal dan konsentrasinya dalam darah sebagai indikator fungsi ginjal. Pada kondisi fungsi ginjal normal, kreatinin dalam darah dalam jumlah konstan. Nilainya akan meningkat pada penurunan fungsi ginjal (Kemenkes RI, 2011).

Serum kreatinin berasal dari masa otot, tidak dipengaruhi oleh diet, atau aktivitas dan diekskresi seluruhnya melalui glomerulus. Tes kreatinin berguna untuk mendiagnosa fungsi ginjal karena nilainya mendekati glomerular filtration rate (GFR). Nilai normal kreatinin adalah 0,6 – 1,3 mg/dL atau dalam SI 62-115 $\mu\text{mol/L}$. Konsentrasi kreatinin serum meningkat pada gangguan fungsi ginjal baik karena gangguan fungsi ginjal disebabkan oleh nefritis, penyumbatan saluran urin, penyakit otot atau dehidrasi akut. Konsentrasi kreatinin serum menurun akibat distropi otot, atropi, malnutrisi atau penurunan masa otot akibat penuaan (Kemenkes RI, 2011).

Kreatinin dihasilkan dari keratin, yang merupakan molekul yang sangat penting dalam produksi energi di otot. Kreatinin sebagian besar dijumpai di otot rangka, tempat zat ini terlibat dalam penyimpanan energi sebagai kreatinin fosfat, dalam sintesis ATP dari ADP, kreatinin fosfat diubah menjadi kreatinin dengan katalisasi enzim kreatinin kinase. Reaksi ini berlanjut seiring dengan pemakaian energi sehingga dihasilkan kreatinin fosfat. Pada proses metabolisme kreatinin, sejumlah kecil kreatinin diubah secara ireversibel menjadi kreatin, yang dikeluarkan dari sirkulasi oleh ginjal. Kreatinin diangkut melalui aliran darah ke ginjal. Ginjal menyaring sebagian besar kreatinin dan membuangnya ke dalam urine (Suryawan *et al.*, 2016).

F. Ureum

Ureum merupakan produk nitrogen yang dikeluarkan ginjal berasal dari diet protein (Suryawan *et al.*, 2016). Ureum adalah produk akhir katabolisme protein dan asam amino yang diproduksi oleh hati dan didistribusikan melalui cairan intraseluler dan ekstraseluler ke dalam darah untuk kemudian difiltrasi oleh glomerulus dan sebagian direabsorpsi pada keadaan dimana urin terganggu (Verdiansah, 2016).

Penderita gagal ginjal, kadar ureum serum memberikan gambaran tanda paling baik untuk timbulnya ureum toksik dan merupakan gejala yang dapat dideteksi dibandingkan kreatinin. Kadar ureum dalam darah mencerminkan keseimbangan antara produksi dan eksresi urea. Kadar ureum dalam darah mempunyai nilai rujukan normal yaitu 15-43 mg/dl.

Bila kadar ureum darah tinggi maka disebut uremia (Suryawan *et al.*, 2016).

Ureum dalam darah merupakan unsur utama yang dihasilkan dari proses penguraian protein dan senyawa kimia lain yang mengandung nitrogen. Ureum dan produk sisa yang kaya akan nitrogen lainnya, secara normal akan dikeluarkan dari dalam pembuluh darah melalui ginjal, sehingga peningkatan kadar ureum dapat menunjukkan terjadinya kegagalan fungsi ginjal (Suryawan *et al.*, 2016).

G. Serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT)

SGPT merupakan enzim yang utama banyak ditemukan pada sel hati serta efektif dalam mendiagnosis destruksi hepatoselular. Enzim ini juga ditemukan dalam jumlah sedikit pada otot jantung, ginjal, serta otot rangka (Kee, 2008).

Konsentrasi enzim ALT/SGPT yang tinggi terdapat pada hati. ALT juga terdapat pada jantung, otot dan ginjal. SGPT lebih banyak terdapat dalam hati dibandingkan jaringan otot jantung dan lebih spesifik menunjukkan fungsi hati daripada SGOT. ALT berguna untuk diagnosa penyakit hati dan memantau lamanya pengobatan penyakit hepatic, sirosis postneurotik dan efek hepatotoksik obat. Nilai normal SGPT adalah 5-35 U/L. Peningkatan kadar ALT dapat terjadi pada penyakit hepatoseluler, sirosis aktif, obstruksi bilier dan hepatitis. Nilai juga meningkat pada keadaan obesitas, preeklamsi berat, akut lymphoblastic

leukemia. Nilai peningkatan yang signifikan adalah dua kali lipat dari nilai normal (Kemenkes RI, 2011).

Kadar SGPT sering kali dibandingkan dengan SGOT untuk tujuan diagnostik. SGPT meningkat lebih khas daripada SGOT pada kasus nekrosis hati dan hepatitis akut, sedangkan SGOT meningkat lebih khas pada nekrosis miokardium (infark miokardium akut), sirosis, kanker hati, hepatitis kronis, dan kongesti hati. Kadar SGOT ditemukan normal atau meningkat sedikit pada kasus nekrosis miokardium. Kadar SGPT kembali lebih lambat ke kisaran normal daripada kadar SGOT pada kasus hati (Kee, 2008).

H. Serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT)

Serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT) merupakan enzim yang sebagian besar ditemukan dalam otot jantung dan hati, sementara dalam konsentrasi yang sedang dapat ditemukan pada otot rangka, ginjal, dan juga di pankreas. Konsentrasinya yang rendah terdapat dalam darah, kecuali jika terjadi cedera selular, kemudian dalam jumlah yang banyak, dilepaskan ke dalam sirkulasi (Kee, 2008).

Nilai normal SGOT adalah 5-35 U/L. Peningkatan kadar SGOT dapat terjadi pada MI, penyakit hati, pankreatitis akut, trauma, anemia hemolitik akut, penyakit ginjal akut, luka bakar parah dan penggunaan berbagai obat, misalnya: isoniazid, eritromisin, kontrasepsi oral. Penurunan kadar AST dapat terjadi pada pasien asidosis dengan diabetes mellitus (Kemenkes RI, 2011).

Kadar SGOT serum tinggi dapat ditemukan setelah terjadi infark miokardium (MI) akut dan kerusakan hati. Enam sampai 10 jam setelah MI akut, SGOT akan keluar dari otot jantung dan memuncak dalam 24 sampai 48 jam setelah terjadi infark. Kadar SGOT serum akan kembali normal dalam 4 sampai 6 hari kemudian, jika tidak terjadi proses infark tambahan. Kadar SGOT serum biasanya dibandingkan dengan kadar enzim-jantung yang lain (kreatin kinase, laktat dehidrogenase). Pada penyakit hati, kadar serum akan meningkat 10 kali atau lebih, dan tetap demikian dalam waktu yang lama (Kee, 2008).

I. Uraian Hewan Uji

Tikus putih termasuk hewan percobaan yang paling banyak digunakan dalam penelitian dan memiliki sifat yang menguntungkan sebagai hewan uji penelitian diantaranya perkembangbiakan cepat, mempunyai ukuran yang lebih besar dari tikus, mudah dipelihara dalam jumlah yang banyak (Akbar, 2010).

1. Klasifikasi hewan coba (Jasin, 1992)

Sistematika tikus putih adalah sebagai berikut:

Kingdom : Animalia
Filum : Chordata
Kelas : Mamalia
Bangsa : Rodentia
Subbangsa : Odontocoetil
Famili : Muridae

Subfamili : Murinae
Marga : Rattus
Jenis : *Rattus norvegicus*

2. Karakteristik tikus putih (Malole & Pramono, 1989).

Umur : 2 – 3 tahun
Berat badan : 450 – 520 g (jantan)
250 – 300 g (betina)
Berat lahir : 5 – 6 g
Luas permukaan tubuh : 50 g : 130 cm²
Temperatur tubuh : 35,90 – 37,50C
Siklus birahi : 60 -110 hari
Jumlah pernafasan : 94 -163/menit
Sifat : aktif
Jenis hewan : Hewan pengerat



Gambar 3. Tikus galur *Wistar* (Moore, 2000)

J. Metode Ekstraksi

Ekstraksi adalah kegiatan penarikan kandungan kimia yang dapat larut sehingga terpisah dari bahan yang tidak dapat larut dengan pelarut cair. Siplisia yang disari mengandung senyawa aktif yang dapat larut dan senyawa yang tidak dapat larut seperti serat, karbohidrat, protein. Senyawa aktif yang terdapat dalam berbagai simplisia dapat digolongkan ke dalam minyak atsiri, alkaloid, flavanoid dll. Dengan diketahuinya senyawa aktif yang dikandung simplisia akan mempermudah pemilihan pelarut dan ekstraksi yang cepat (Kristanti *et al.*, 2008).

Tujuan ekstraksi adalah untuk menarik komponen kimia yang terdapat dalam simplisia. Ekstraksi ini didasarkan pada perpindahan massa komponen zat padat ke dalam pelarut dimana perpindahan mulai terjadi pada lapisan antar muka, kemudian berdifusi masuk ke dalam pelarut (Tobo, 2001).

Metode ekstraksi dengan menggunakan pelarut terdiri dari dua cara, yaitu cara dingin dan cara panas (Depkes RI, 2000).

1. Cara dingin

a. Maserasi

Maserasi adalah proses pengekstrakan simplisia dengan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur ruang (kamar). Maserasi kinetik berarti dilakukan pengadukan yang kontinu (terus-menerus), sedangkan

remaserasi berarti dilakukan pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan penyaringan maserat pertama dan seterusnya.

b. Perkolasi

Perkolasi adalah ekstraksi dengan pelarut yang selalu baru sampai sempurna (*exhaustive extraction*) yang umumnya dilakukan pada temperatur ruang.

2. Cara panas

a. Refluks

Refluks adalah ekstraksi dengan pelarut sampai pada temperatur titik didihnya selama waktu tertentu dan jumlah pelarut terbatas yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik. Umumnya dilakukan pengulangan proses pada residu pertama sampai 3-5 kali sehingga dapat termasuk proses ekstraksi sempurna.

b. Sokhletasi

Sokhletasi adalah ekstraksi menggunakan pelarut yang selalu baru yang umumnya dilakukan dengan alat khusus sehingga terjadi ekstraksi berkelanjutan dengan jumlah pelarut yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik.

c. Digesti

Digesti adalah maserasi kinetik (dengan pengadukan kontinyu) pada temperatur yang lebih tinggi dari temperatur ruangan, secara umum dilakukan pada temperatur 40°C-50°C.

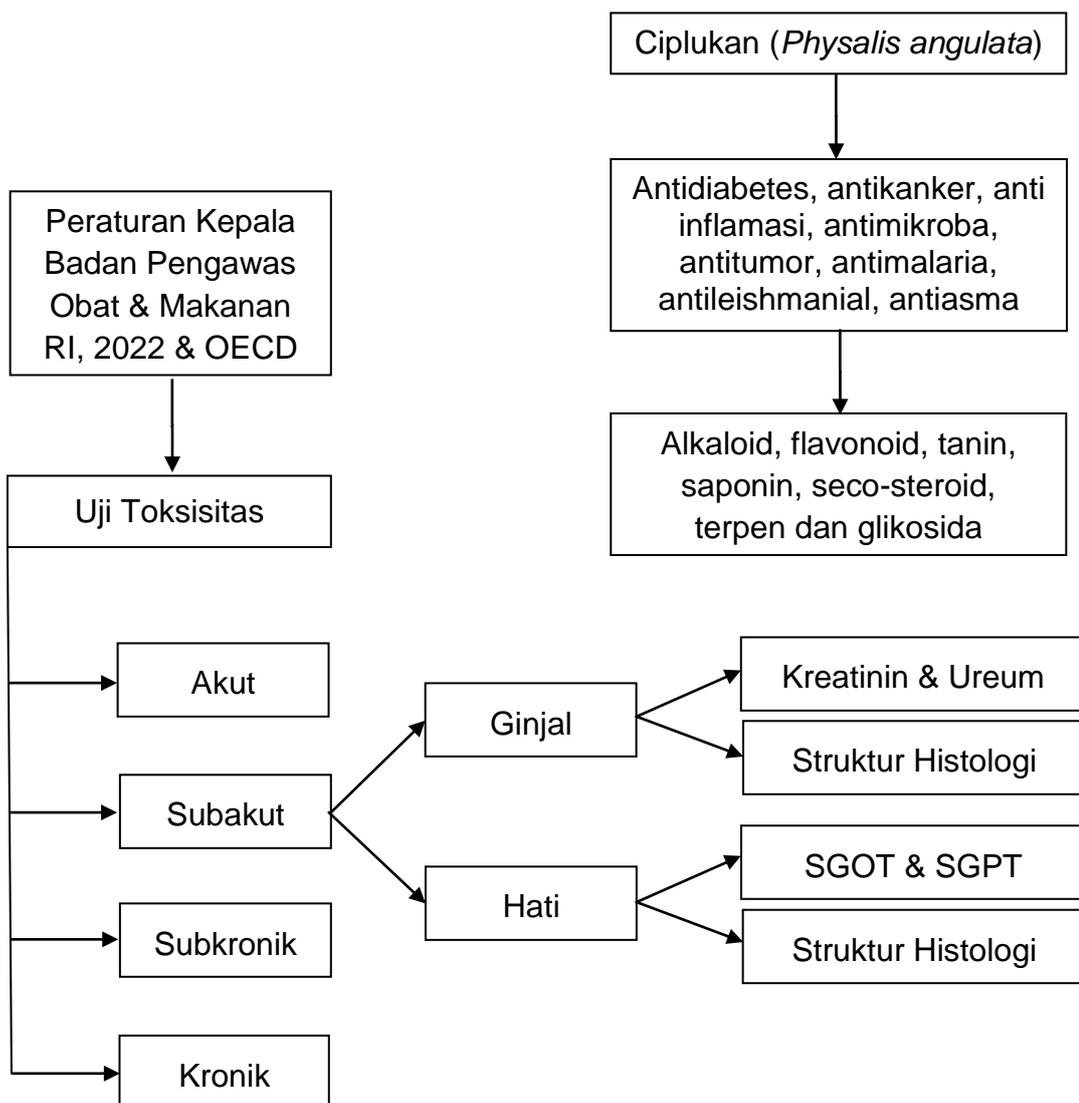
d. Infus

Infus adalah ekstraksi dengan pelarut air pada temperatur penangas air (bejana infus tercelup dalam penangas air mendidih), temperatur terukur 96⁰C – 98⁰C selama waktu tertentu (15-20 menit).

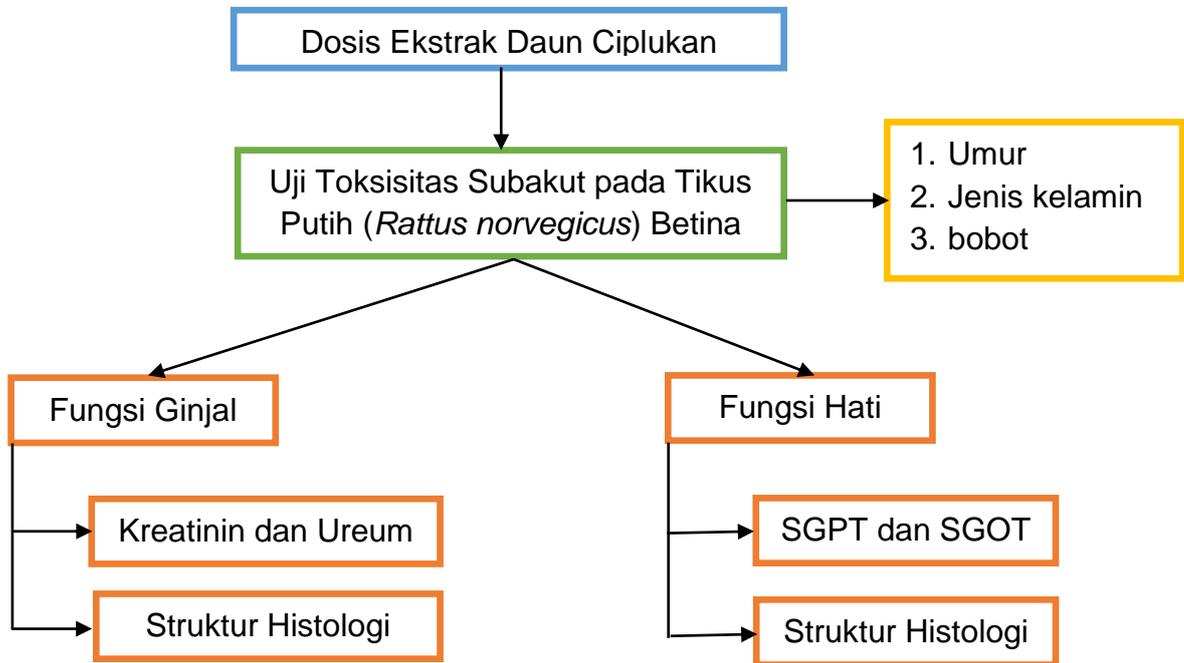
e. Dekok

Dekok adalah infus pada waktu yang lebih lama (≥ 30⁰C) dan temperatur sampai titik didih air.

K. Kerangka Teori



L. Kerangka Konsep



Keterangan:



Variabel Bebas



Variabel Kendali



Variabel Antara



Variabel Terikat

M. Hipotesis

1. Hipotesis Non (H_0)

Daun ciplukan (*P. angulata*) tidak menimbulkan efek toksik terhadap fungsi dan struktur histologi ginjal dan hati.

2. Hipotesis Alternatif (H_a)

Daun ciplukan (*P. angulata*) menimbulkan efek toksik terhadap fungsi dan struktur histologi ginjal dan hati.