

**UJI TOKSISISITAS AKUT ORGAN HEPAR PADA TIKUS
WISTAR SETELAH APLIKASI *PULP-OUT*: KAJIAN
HISTOLOGI, SGOT DAN SGPT**

*ACUTE TOXICITY TEST OF HEPAR ORGAN FOLLOWING PULP-OUT
APPLICATION ON WISTAR RATS: HISTOLOGY, SGOT AND SGPT STUDY*

TESIS



ANDI FATIMA TEMMANENNGA

J025 18 1010

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS

PROGRAM STUDI KONSERVASI GIGI

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

**UJI TOKSISITAS AKUT ORGAN HEPAR PADA TIKUS
WISTAR SETELAH APLIKASI *PULP-OUT*: KAJIAN
HISTOLOGI, SGOT DAN SGPT**

TESIS

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai
Gelar Profesi Spesialis Bidang Ilmu Konservasi Gigi**

Disusun dan Diajukan Oleh

ANDI FATIMA T

J025 18 1010

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS

PROGRAM STUDI KONSERVASI GIGI

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

**UJI TOKSISITAS AKUT ORGAN HEPAR PADA TIKUS
WISTAR SETELAH APLIKASI *PULP-OUT*: KAJIAN
HISTOLOGI, SGOT DAN SGPT**

**Diajukan oleh
ANDI FATIMA TEMANENGGA
J025 18 1010**

**Telah disetujui,
Makassar, 15 Juni 2021**

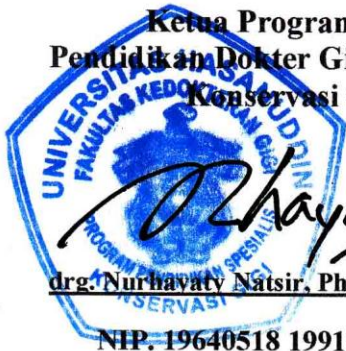
Pembimbing I

Dr. drg. Maria Tanumihardja, MDSc
NIP. 19610216 198702 2 001

Pembimbing II

drg. Christine A. Rovani, Sp.KG(K)
NIP. 19800901 200812 2 002

**Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter Gigi Spesialis
Konservasi Gigi**



drg. Nurhavaty Natsir, Ph.D, Sp.KG(K)
NIP. 19640518 199103 2 001

**Dekan
Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin**



drg. Muhammad Ruslin, M.Kes, Ph.D, Sp.BM(K)
NIP. 19730702 200112 1 001

TELAH DIUJI OLEH PANITIA PENGUJI TESIS

PADA TANGGAL 17 APRIL 2021

PANITIA PENGUJI TESIS

Ketua : Dr. drg. Maria Tanumihardja, MDSc

Anggota : drg. Christine Anastasia Rovani, Sp.KG (K)

Dr. drg. Juni Jekti Nugroho, Sp.KG (K)

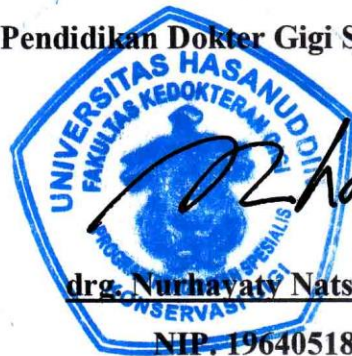
Dr. drg. Aries Chandra Trilaksana, Sp.KG (K)

drg. Nurhayaty Natsir, Ph.D, Sp.KG (K)

Mengetahui,

Ketua Program Studi

Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Konservasi Gigi



drg. Nurhayaty Natsir, Ph.D, Sp.KG (K)

NIP. 19640518 199103 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Andi Fatima Temanengnga

Nomor Mahasiswa : J025 18 1010

Program Studi : Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis

Bidang studi Konservasi Gigi

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 15 Juni 2021



Yang Menyatakan

Andi Fatima
Andi Fatima Temmanengnga

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Assalamualaikum wr, wb

Dengan mengucapkan puji dan syukur kehadirat Allah SWT, karena atas berkat, rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini dengan judul “Uji Toksisitas Akut Organ Hepar Pada Tikus Wistar Setelah Aplikasi Pulp-Out: Kajian Histologi, SGOT Dan SGPT’

Pada kesempatan ini, penulis menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat :

1. **drg. Muhammad Ruslin, M.Kes, Ph.D., Sp.BM (K)** sebagai dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin periode 2019-2023 atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Konservasi Gigi Universitas Hasanuddin Makassar.
2. **Dr. drg. Maria Tanumihardja MDSc** sebagai pembimbing I yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga dalam memberikan arahan, masukan serta dukungan untuk menyelesaikan penelitian ini.
3. **Drg. Christine A Rovani, Sp.KG (K)** sebagai pembimbing II yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga dalam memberikan arahan, masukan serta dukungan untuk menyelesaikan penelitian ini.
4. **drg. Nurhayaty Natsir, Ph.D, Sp.KG (K)** sebagai Ketua Program Studi Konservasi Gigi serta sebagai dosen dan penguji yang telah bersedia memberikan bimbingan, saran dan koreksi terhadap hasil penelitian ini.
5. **Dr. drg. Aries Chandra Trilaksana, Sp.KG (K)** sebagai dosen dan penguji yang telah bersedia memberikan bimbingan, saran dan koreksi terhadap hasil penelitian ini.

6. **Dr. drg Juni Jekti Nugroho, Sp. KG(K)** sebagai dosen dan penguji yang telah bersedia memberikan bimbingan, saran, dan koreksi terhadap hasil penelitian ini.
7. **drg. Noor Hikmah, Sp.KG(K), drg. Yongki Rehatta, dan Dr. drg. Indira Kirana, MS** sebagai dosen yang selalu memberikan bimbingan dan masukan selama Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Konservasi Gigi.
8. **dr. M. Husni Cangara, Ph.D, Sp.PA, DFM**, yang telah sangat membantu dalam pembacaan hasil *slide* histologi sampel penelitian ini.
9. **Lukman Muslimin** yang telah banyak membantu dalam proses penelitian saya
10. Teman-teman Angkatan 2018 lainnya (**Sri Wahyuni, Irawati Basir, Punggawa Gauk, Meita Tangkudu, Nur Fadillah AHM, Aisyah Pertiwi, Serlita, Elizabeth, Rina Kosi**).
11. Teman-teman Angkatan 2019
12. Ayah tercinta **A. Temmengnga** dan **Ibu Andi Tanri** yang telah memberikan dukungan moril maupun materil selama penulis menjalani proses pendidikan.
13. Saudari-saudariku **A. Siti Aisyah** dan **A. Lathifa** yang telah memberikan dukurngan moril maupun materil selama penulis menjalani proses pendidikan.

Akhirnya dengan penuh kesadaran dan kerendahan hati penulis mengucapkan terima kasih yang setulus-tulusnya serta pernghargaan kepada semua pihak yang tidak sempat penulis senutkan satu persatu dan semoga Allah SWT selalu melimpahkan rahmat, ridha dan karunia-Nya kepa kita semua dan berkenan menjadikan tesis ini bermanfaat.

Makassar, 15 Juni 2021

Andi Fatima Temmanengnga

ABSTRAK

ANDI FATIMA T. Uji Toksisitas Akut Organ Hepar Pada Tikus Wistar Setelah Aplikasi *Pulp-Out*: Kajian Histologi, SGOT Dan SGPT
(Dibimbing oleh **Maria Tanumihardja** dan **Christine A Rovani**)

Latar Belakang: *Pulp-out* merupakan kombinasi ekstrak tanaman herbal yang memiliki potensi sebagai bahan alternatif devitalisasi pulpa. Bahan devitalisasi diaplikasikan kedalam kavitas dan ditutup dengan restorasi sementara yang rentan terlepas dan tertelan ke dalam saluran pencernaan. Hepar adalah salah satu organ yang penting dalam metabolisme dan detoksifikasi. Oleh karena itu diperlukan uji toksisitas untuk mengetahui keamanan efek *pulp-out* terhadap organ hepar. **Tujuan:** Mengetahui toksisitas akut pada hepar hewan coba setelah aplikasi *pulp-out*. **Metode:** Penelitian eksperimental laboratoris ini menggunakan 12 sampel tikus wistar (*Rattus norvegicus*) dibagi dalam 4 kelompok, yaitu kelompok kontrol tanpa pemberian, kelompok perlakuan 50mg, 500mg dan 2500mg, dengan metode pemberian suspensi. Setelah 14 hari dilakukan pengambilan darah SGOT, SGPT dan hewan uji dieuthanasi untuk pengambilan organ hepar yang selanjutnya dikaji secara histologis. Data dianalisis secara statistik. **Hasil:** Terjadi degenerasi hidrofilik pada semua dosis perlakuan tetapi bersifat reversibel, dan peningkatan nilai SGOT 7%, 13.6%, 15.3% dan nilai SGPT 19.4%, 77%, 26% pada dosis 50mg, 500mg, 2500mg tetapi tidak bermakna dibanding kontrol. **Kesimpulan:** *Pulp-out* tidak menimbulkan toksisitas akut pada organ hepar sehingga bisa dikembangkan sebagai bahan devitalisasi berbasis herbal.

Kata Kunci: *Pulp-out*, Hepar, SGPT, SGOT, pemeriksaan histologi

ABSTRACT

ANDI FATIMA T. Acute Toxicity Test of Wistar Rats' liver organ following Pulp-Out Application: Histology, SGOT and SGPT study

(Guided by **Maria Tanumihardja** and **Christine A Rovani**)

Background: Pulp-out is a combination of herbal plant extracts that has potency as an alternative pulp devitalization agent. The devitalizing agent applied into the cavity and covered with a temporary restoration can leak and ingested into the digestive system. Liver is one of important organs in metabolism and detoxification. Therefore it is necessary for a toxicity test to examine the effect of pulp-out on liver. **Objective:** To evaluate the acute toxicity of liver of wistar rats following pulp-out application in various doses by histology and SGOT, SGPT level. **Methods:** Twelve samples of Wistar rats (*Rattus novergicus*) were allocated into 4 groups of three; the treated groups of 50mg, 500mg and 2500mg pulp out oral suspension and the control group. Following 14 days, SGOT and SGPT level were evaluated, then the animals were euthanized for taking liver organ. Data were analyzed statically. **Results:** There was hydrophilic degenerative in all treatment groups but reversible and an increase in SGOT 7%, 13.6%, 15.3% and SGPT 19.4%, 77%, 26% on doses of 50mg, 500 mg, 2500 mg which were no significant difference compare to control **Conclusion:** Pulp-out does not cause acute toxicity to liver organ that can be developed as herbal-based devitalizing agent.

Keywords: *Pulp-out*, liver, SGPT, SGOT, histology study

DAFTAR ISI

PERNYATAAN KEASLIAN.....	i
KATA PENGANTAR.....	ii
ABSTRAK.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN.....	xi
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Toksisitas	5
2.2 <i>Pulp-out</i>	6
2.2.1 Tanaman Akar Sidaguri (<i>Sida rhombifolia</i>)	7
2.2.2 Tanaman Jarak Pagar (<i>J. curcas</i>).....	8
2.2.3 <i>Melittin (Apis mellifera)</i>	9
2.3 Hepar	10
2.2.1 Histologi Hepar	11
2.2.1.1 Inflamasi	12
2.2.1.2 Degenerasi	12
2.2.1.3 Nekrosis	13
2.3.2 SGOT dan SGPT	14
2.4 Mekanisme detoksifikasi xenobiotik pada hepar	16
BAB III KERANGKA TEORI DAN KONSEP	
3.1 Kerangka Teori	18

3.2 Kerangka Konsep	19
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	
4.1 Jenis penelitian	20
4.2 Desain penelitian	20
4.3 Waktu dan tempat penelitian	20
4.4 Sampel penelitian	20
4.5 Perhitungan besar sampel	21
4.6 Variabel penelitian	22
4.7 Definisi operasional	22
4.8 Alat dan Bahan	24
4.9 Prosedur penelitian	24
4.10 Hipotesis Penelitian	26
4.11 Data penelitian	26
4.12 Alur penelitian	27
BAB V HASIL PENELITIAN	
5.1 Pengamatan Biokimia	28
5.1.1 Biokimia SGOT	28
5.1.2 Biokimia SGPT	29
5.2 Pengamatan Histopatologi	30
BAB VI PEMBAHASAN	33
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	37
DAFTAR PUSTAKA	38
LAMPIRAN	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Hepar	10
Gambar 2.2 Histologi Hepar	11
Gambar 2.3 Gambaran Histopatologis	13
Gamabr 2.4 Kadar Enzim Aminotransferase pada Berbagai Penyakit Hepar	15

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1. Nilai SGOT setelah pemberian <i>pulp-out</i>	29
Tabel 5.2. Nilai SGPT setelah pemberian <i>pulp-out</i>	30
Tabel 5.3 Penilaian persentase degenerasi hidrofilik pada hepar	31

DAFTAR LAMPIRAN

1. Dokumentasi Penelitian
2. Surat Rekomendasi Persetujuan Komisi Etik

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/Singkatan	Arti dan Keterangan
SGOT	Serum Glutamic Oxaloacetic Transminase
SGPT	Serum Glutamic Piruvic Transaminase
μ l	mikroliter
mg	miligram

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pemanfaatan tanaman herbal atau obat herbal semakin berkembang penggunaannya hingga saat ini. Menurut laporan World Health Organization, sekitar 80% populasi dunia, terutama negara berkembang di Afrika atau Asia bergantung pada obat-obatan alami untuk perawatan kesehatan karena ekonomis, mudah diperoleh dan diolah (Howida *et al.*, 2016)

Dalam bidang kedokteran gigi salah satu tanaman herbal yang telah diteliti memiliki potensi dikembangkan sebagai bahan devitalisasi pulpa yang berfungsi mematikan saraf gigi pada perawatan saluran akar (Hamid, 2020; Bansal *et al.*, 2019). Kombinasi ekstrak tanaman herbal ini dikenal dengan nama *pulp-out* terdiri dari ekstrak akar sidaguri (*Sida rhombifolia L*), ekstrak getah jarak (*Jatropha curcus L*) dan *melittin* (*Apis mellifera*). Beberapa penelitian pada hewan coba menunjukkan *pulp-out* memiliki potensi sebagai bahan devitalisasi pulpa berbasis herbal. Tanumihardja (2019) mengungkapkan *pulp-out* mampu memberikan efek mematikan sel pulpa lebih cepat. Kematian sel sangat penting dalam proses devitalisasi. Semakin cepat sel tersebut mengalami kematian, semakin efektif pula obat tersebut. Penelitian lainnya oleh Hamid (2019) *pulp-out* memberikan gambaran

kematian sel jalur nekrosis dan caspase seperti halnya dengan bahan devitalisasi komersil.

Salah satu persyaratan yang harus dipenuhi suatu bahan sebelum diaplikasikan ke manusia adalah efek samping yang dapat ditimbulkan bahan tersebut terhadap organ tubuh (Yujing, 2020). Bahan devitalisasi dalam aplikasinya ke dalam kavitas berpotensi terlepas ke dalam rongga mulut dan tertelan karena pada umumnya kavitas ditutup dengan tambalan sementara. Penelitian yang dilakukan Srivastava (2017) menunjukkan kebocoran tambalan rentan terjadi satu minggu setelah pengaplikasiannya. Bahan yang terlepas akan masuk dalam sistem pencernaan yang mungkin bisa mempengaruhi organ pencernaan dan organ vital lainnya dalam tubuh.

Hepar merupakan organ yang memiliki peran penting dalam pengaturan proses metabolisme dan detoksifikasi berbagai obat dan xenobiotik dalam tubuh (Singh *et al.*, 2013). Hepar bisa mengalami kerusakan akibat paparan berbagai zat kimia yang bersifat toksik. Herbal merupakan penyebab paling umum kedua dari kerusakan hepar di beberapa negara (Stournaras *et al.*, 2015). Respon toksik lebih sering terjadi di hepar dibandingkan dengan organ lainnya disebabkan tingginya suplai darah, metabolisme dan detoksifikasi di hepar. Sebagian toksik dapat dikeluarkan dari sirkulasi sistemik setelah melewati hepar, dengan demikian memberi perlindungan pada organ lain (Haschek, 2010). Oleh sebab itu uji toksisitas pada hepar penting dilakukan untuk menilai adanya gejala dan tingkat

toksisitas dari suatu bahan dosis tunggal yang diberikan pada hewan coba (BPOM, 2014; Yujing, 2020).

SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*) dan SGPT (*Serum Glutamic Piruvic Transaminase*) merupakan 2 jenis enzim hepar yang sering digunakan sebagai penanda laboratoris adanya gangguan dalam hepar selain pengamatan gambaran histologis.

Sejauh ini, belum ada penelitian yang dilakukan untuk mengetahui keamanan *pulp out* pada organ hepar sehingga peneliti merasa penting untuk melakukan uji toksisitas *pulp-out* setelah aplikasi 14 hari pada hewan coba dengan mengkaji parameter SGOT, SGPT dan histologi jaringan hepar.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian *pulp-out* dapat menimbulkan toksisitas akut pada hepar hewan coba tikus wistar?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya toksisitas akut pada organ hepar hewan coba setelah aplikasi *pulp-out*.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengukur kadar SGOT setelah pemberian oral *pulp-out* dosis rendah, sedang dan tinggi pada tikus Wistar

- b. Membandingkan kadar SGOT dari ketiga dosis setelah pemberian oral *pulp-out* pada tikus Wistar
- c. Mengukur kadar SGPT setelah pemberian oral *pulp-out* dosis rendah, sedang dan tinggi pada tikus Wistar
- d. Membandingkan kadar SGPT dari ketiga dosis setelah pemberian oral *pulp-out* pada tikus Wistar
- e. Mengetahui gambaran histologi hepar setelah pemberian oral *pulp-out* dosis rendah, sedang dan tinggi pada tikus Wistar
- f. Membandingkan gambaran histologi hepar dari ketiga dosis setelah pemberian oral *pulp-out* pada tikus wistar

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat Umum

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan mengenai toksisitas yang terjadi pada hepar setelah pemberian *pulp-out* dengan berbagai dosis pemberian.

1.4.2 Manfaat Khusus

- a. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi bagi dokter gigi dan dokter gigi spesialis konservasi gigi pada khususnya mengenai keamanan penggunaan *pulp-out* sebagai bahan devitalisasi
- b. Bila hasil yang didapatkan positif tidak toksik, maka diharapkan dapat dikembangkan lebih lanjut untuk dijadikan alternatif bahan devitalisasi pulpa dalam bidang konservasi gigi

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Toksisitas

Bahan kimia yang tidak diproduksi atau diharapkan ada di dalam tubuh seperti obat-obatan atau senyawa asing lainnya disebut xenobiotik yang jika masuk ke dalam tubuh diperlukan penelitian pendahuluan untuk menguji toksisitasnya. (Gu *et al.*, 2012)

Toksisitas adalah efek yang merugikan dari xenobiotik pada organisme hidup yang diamati sebagai perubahan struktur dan fungsi guna memeriksa penyebab utama nekrosis sel bila terpapar zat beracun (Heroux, 2013). Uji toksisitas adalah suatu tes untuk mendeteksi efek toksik suatu zat pada sistem biologi guna memperoleh data dosis-respon dari sediaan uji (BPOM, 2014; Clemedson *et al.*, 2000). Dalam menentukan efek toksik suatu xenobiotik dapat dilakukan uji toksisitas jangka pendek/akut (1- 2 minggu), uji toksisitas subakut (4 minggu - 6 bulan) dan uji toksisitas kronis/ jangka panjang (1 – 1.5 tahun) (Sagunuwan, 2017)

Penentuan kadar dosis atau konsentrasi ekstrak tumbuhan pada penelitian *in vivo* harus memperhatikan hubungan dosis dan respon. Dosis yang memunculkan efek terapeutik/pengobatan harus mempertimbangkan efek toksik yang dapat ditimbulkan. Dosis awal dapat dilakukan dengan dosis 5mg, 50mg,

300mg dan 2000mg/kg baik ekstrak herbal maupun zat isolasi (Aydin *et al.*, 2016).

Faktor-faktor yang menentukan hasil uji toksisitas secara *in vivo* perlu mempertimbangkan pemilihan spesies hewan uji, galur dan jumlah hewan, cara pemberian sediaan uji, pemilihan dosis uji, efek samping sediaan uji, teknik dan prosedur pengujian termasuk cara penanganan hewan selama percobaan (BPOM, 2014)

Hasil dari uji toksisitas akut berfungsi sebagai panduan dalam pemilihan dosis untuk toksisitas jangka panjang atau penelitian lainnya yang melibatkan penggunaan hewan coba pada bahan tersebut (Nusrat *et al.*, 2016). Dosis bahan yang diteliti pada hewan coba tidak dapat digunakan secara mutlak untuk membuktikan keamanan suatu bahan pada manusia namun dapat memberikan petunjuk adanya toksisitas relatif dan identifikasi efek samping (BPOM, 2014).

2.2 Pulp-out

Devitalisasi pulpa merupakan teknik operatif pada perawatan saluran akar dengan pulpitis ireversibel yang lebih *painless* pada pulpa gigi yang tidak dapat diekstirpasi keseluruhan (Bansal *et al.*, 2019; Antoniak *et al.*, 2017). Berbagai bahan devitalisasi sintesis telah banyak terdapat di masyarakat seperti arsenik dan paramorldehyde akan tetapi memiliki banyak efek samping yang perlu dipertimbangkan secara serius seperti menimbulkan nyeri yang

sangat signifikan setelah aplikasi, destruksi jaringan keras gigi dan lesi periapikal yang rekuren (Zhu, 2013; Antoniak *et al.*, 2017).

Beberapa penelitian yang telah dilakukan untuk mencari alternatif lain seperti bahan berbasis herbal. *Pulp-out* merupakan xenobiotik dengan kombinasi beberapa ekstrak herbal yakni getah jarak (*Jatropha curcas L.*), akar sidaguri (*Sida rhombifolia L.*) dan *melittin* (*Apis mellifera*) yang telah diteliti memiliki kemampuan mematikan saraf.

2.2.1 Tanaman Akar Sidaguri (*Sida rhombifolia*)

Tanaman akar sidaguri tumbuh liar di tepi jalan, halaman berumput, hutan, ladang dan tempat-tempat dengan sinar matahari cerah atau sedikit terlindung. Adapun kandungan kimia tanaman sidaguri pada bagian akar mengandung steroid, alkaloid, dan ephedrine. Efek analgesik dari akar sidaguri terutama berasal dari zat biotif steroid dan alkaloid. Steroid digunakan untuk menekan inflamasi, alergi dan respon imun. Kortikosteroid mempunyai efek antiinflamasi dan immunosupresif untuk menekan pembengkakan dini, kemerahan dan nyeri (Kinho, 2013). Penelitian yang dilakukan Tanumihardja (2013), ekstrak etanol akar sidaguri memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri *E. faecalis* dan aktivitas terbesar terdapat pada konsentrasi 20%. Penelitian Natsir (2014) menunjukkan akar sidaguri memiliki potensi sebagai analgesik yang berasal dari zat

bioaktif steroid dan alkanoid. Sedangkan Tanumiharja (2019) penggunaan tanaman akar sidaguri dapat mengurangi efek inflamasi selama proses devitalisasi.

2.2.2 *Tanaman Jarak Pagar (J. curcas)*

Tanaman jarak pagar tersebar hampir di seluruh bagian wilayah Indonesia. (Cholid, 2006). Tanaman ini penting bagi usaha pemenuhan kebutuhan bahan bakar (energi) di Indonesia. Adapun morfologi tanaman meliputi: percabangan, batang, daun, akar, dan buah (Santoso, 2010).

Jarak pagar mengandung sterol atau triterpen, aglikon flavon, tanin, senyawa pereduksi, glikosida steroid, poliose dan saponin. Senyawa tanin dapat menyebabkan presipitasi protein dan saponin dapat menyebabkan hemolisis. Sifat getah jarak pagar yang asam dapat mempengaruhi kelarutan komponen jaringan keras gigi (Tanumihardja, 2019). Penelitian mengenai efek devitalisasi dari getah jarak telah dilaporkan, Mattulada (2008) menunjukkan adanya radang akut selama pengamatan 24 jam pengamatan dan beralih ke keadaan kronis setelah terjadi lisis atau pecahnya pembuluh darah dan hilangnya atau menurunnya rasa sakit disebabkan terjadinya nekrosis pulpa.

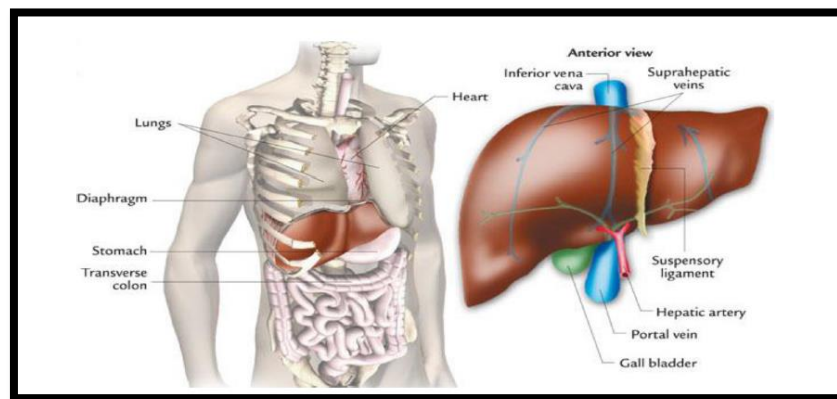
2.2.3 *Melittin (Apis mellifera)*

Melittin adalah komponen utama (50% dari berat kering) dari *bee venom*. *Bee venom* adalah racun alami yang diproduksi oleh *bee venom (Apis mellifera)*, dan telah banyak digunakan sebagai terapi tradisional di klinik (Chen *et al.*, 2016). *Melittin* juga diketahui memiliki sifat litik yang tinggi pada sel eritrosit manusia yang langsung mengikat pada eritrosit dan melepaskan hemoglobin. Saat *melittin* menimbulkan hemolisis, pembengkakan eritrosit akan nampak setelah kebocoran kation dari membran sel. *Melittin* sitotoksik pada *human peripheral blood lymphocytes (HPBLs)* bergantung dosis dan waktu. Hal ini mengakibatkan granulasi, perubahan morfologi dan akhirnya terjadi lisis sel (Lee *et al.*, 2016).

Sejumlah penelitian terbaru mengenai manfaat dari *bee venom* memiliki sifat radioprotektif, anti-mutagenik, anti-nosiseptif, anti-kanker dan aktivitas anti-inflamasi (Lee *et al.* 2016). Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Zarrinnahad *et al* (2018) menjelaskan *melittin* menginduksi kematian sel apoptosis sehingga berpotensi sebagai pengobatan antikanker.

2.3 Hepar

Hepar adalah salah satu organ terbesar di tubuh manusia meliputi 2% dari berat badan dengan fungsi utama untuk metabolisme, kekebalan tubuh, penyimpanan vitamin, detoksifikasi, ekskresi senyawa endogen dan eksogen (Abdel *et al.*, 2010; Karla *et al.*, 2020). Adanya cedera atau kerusakan fungsi hepar dapat menyebabkan banyak implikasi pada kesehatan (Subramaniam *et al.*, 2015).



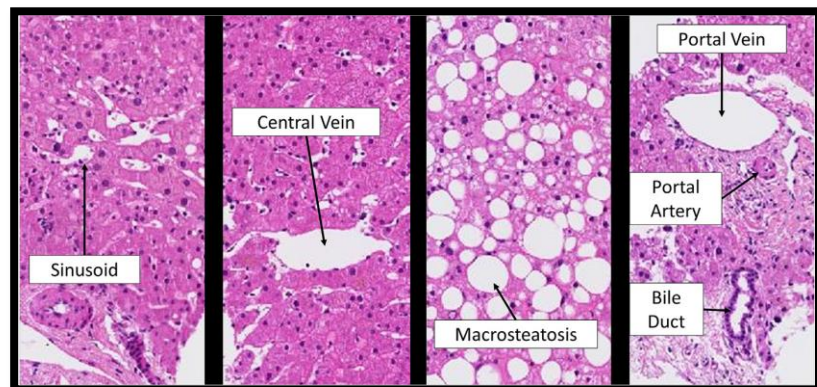
Gambar 2.1. Hepar (Howida *et al.*, 2015)

Organ ini sangat vaskular karena memiliki 2 suplai darah dari vena portal (sekitar 75%) dan arteri hepatic (sekitar 25%) dari total curah jantung melebihi organ dalam mengatur volume darah, biotransformasi dan pertahanan terhadap makromolekul asing dan xenobiotic (Karla *et al.*, 2020) (Malarkey, 2005). Darah arteri dan portal bercampur di dalam sinusoid hepatic melalui sistem vena hepatic sebelum mengalir ke sirkulasi sistemik (Abdel *et al.*, 2012). Fungsi detoksifikasi hepar dapat diamati dengan

peningkatan kadar enzim hepar SGOT, SGPT dan histologi hepar (Heroux, 2013)

2.3.1 Histopatologi Hepar

Analisis histologis jaringan hepar memiliki peran penting dalam praktisi hepatologi modern baik dalam kondisi sehat atau adanya kelainan. Umumnya pada area hepar terlihat sinusoid yang terlihat di daerah lobular, yaitu diselingi dengan venula sentral dan portal tracts. Portal tracts biasanya berisi vena portal, cabang dari arteri hepatic dan saluran empedu. Susunan struktur juga disebut dengan *acinus* (Vanderbeck *et al.*, 2014)



Gambar 2.2. Histopatologi Hepar (Vanderbeck *et al.*, 2014)

2.3.1.1 Inflamasi

Inflamasi atau peradangan merupakan suatu proses yang dinamis, yang berat dan ringannya sangat tergantung dari zat yang menyebabkan dan respon tubuh. Perubahan Inflamasi secara histologi menyebabkan perubahan sel seperti degenerasi atau nekrosis. Efek Inflamasi berkelanjutan dapat menyebabkan kehilangan fungsi (Crawford, 2005).

2.3.1.2 Degenerasi

Degenerasi merupakan tanda awal kerusakan hepar akibat toksin yang bersifat sementara (*reversible*) dan sel masih dapat pulih atau normal kembali apabila paparan toksin dihentikan (Iskhoma *et al.*, 2015). Terdapat berbagai jenis degenerasi sel diantaranya degenerasi parenkim dan degenerasi hidrofilik.

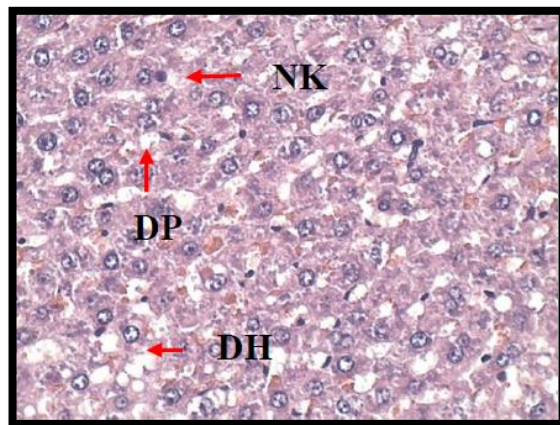
Degenerasi parenkim adalah degenerasi teringan yang ditandai dengan pembengkakan sitoplasma. Sitoplasma nampak berglanula dikarenakan sel tidak mampu mengeliminasi air sehingga tertimbun di dalam sel yang turut menyerap air (Iskhoma *et al.*, 2015).

Degenerasi hidropilik atau vakuola tampak sel-sel yang sitoplasmanya pucat, bengkak dan timbul vakuola-vakuola di dalam sitoplasma karena penimbunan cairan. Hepatotoksik dari

obat dapat menyebabkan penimbunan tetesan lipid (steatosis). Hepar secara mikroskopis terlihat gambaran vakuol lemak kecil dalam sitoplasma di sekitar inti (mikrovesikular steatosis) yang dapat berlanjut membentuk vakuol besar yang mendesak inti ke tepi sel (makrovesikular steatosis) (Crawford, 2005)

2.3.1.3 Nekrosis

Kematian hepatosit yang ditandai oleh pembengkakan mitokondria, pembengkakan sitoplasma, penghancuran organel, inti menjadi lebih padat (piknotik) dan pecahnya membran plasma (Crawford, 2005; Fajariyah *et al.*, 2008)



Gambar 2.3. Gambaran Histopatologi; DP= Degenerasi Parenkim, DH=Degenerasi Hidrofilik dan NK= Nekrosis (Istikhomah *et al.*, 2015)

2.3.2 SGOT dan SGPT

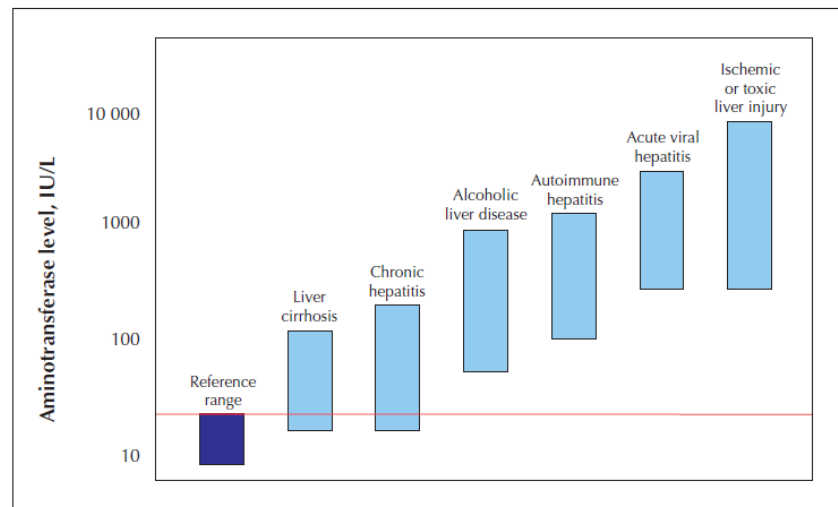
Terdapat berbagai jenis enzim dalam hepar seperti SGOT, SGPT, LDH, AST, HA, TP, ALB, TBIL dan lainnya tetapi untuk mevaluasi kerusakan hepar digunakan enzim aminotransferase yakni SGOT dan SGPT yang akan disekresikan saat sel mengalami gangguan (Rosida, 2016; Aminullah *et al.*, 2019). Kadar enzim aminotransferase yang tinggi biasanya menunjukkan kelainan pada fungsi hepar dalam peredaran darah dan merupakan indikator yang peka pada kerusakan sel hepar (Aminullah *et al.*, 2019)

SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transminase*) atau AST (*Aspartat transaminase*) adalah enzim mitokondria yang dilepaskan dari jantung, hepar, otot, skeletal dan ginjal. Enzim ini mengkatalis transfer gugus amino dari aspartate ke α -ketoglutarate (Sangkap, 2016). Enzim lainnya adalah SGPT (*Serum Glutamic Piruvic Transaminase*) atau ALT (*Alanin aminotransferase*) adalah enzim sitosolik yang ada di tubuh terutama di hepar. Kedua serum ini meningkat sesuai inflamasi atau nekrosis sel hepar (Setiati *et al.*, 2006). Pemeriksaan enzim transaminase berguna dalam diagnosis awal kerusakan sel hepar (Sangkap, 2016).

SGOT dapat mengikat pada organ lainnya seperti jantung, ginjal dan otot sehingga kurang peka sebagai indikator kerusakan hepar. Sebaliknya, SGPT lebih spesifik untuk menggambarkan tingkat

kerusakan hepar, namun peningkatan kadar enzim SGOT dapat menunjukkan nekrosis akut atau *ischemia* pada organ hepar seperti mitokondria. (Aminullah *et al.*, 2019)

Perubahan enzim hepar pada manusia dapat disertai gejala ataupun tanpa gejala, sehingga dibutuhkan pemeriksaan laboratorium, yang ditandai im dengan kenaikan enzim aminotransferase >10x dari normal menunjukkan toksik hepar yang mirip dengan hepatitis iskemik (Giannini *et al.*, 2005). Sedangkan menurut Wachtel (2007) toksik hepar terjadi bila peningkatan ekstrim SGOT dan SGPT >500 μ l



Gambar 2.4. Kadar enzim aminotransferase pada berbagai penyakit hepar. Pasien dengan acute viral hepatitis atau iskemik akut mencapai tingkat aminotransferase tertinggi. Adapun batas rentang referensi/normal pada garis merah (Giannini *et al.*, 2005)\

2.4 Mekanisme detoksifikasi xenobiotik pada hepar

Paparan toksin paling sering terjadi dari penyerapan saluran pencernaan setelah konsumsi oral, dan peran hepar dalam aktifitas detoksifikasi xenobiotik sangat penting (Gu *et al.*, 2012). Metabolisme yang berdekatan dengan saluran gastrointestinal menyebabkan organ hepar rentan terjadi kerusakan karena 75% darah yang masuk ke hepar datang langsung dari organ gastrointestinal melalui vena portal membawa obat-obatan dan xenobiotik dalam bentuk yang hampir tidak diencerkan. Mekanisme ini yang bertanggung jawab untuk menginduksi cedera hepar atau memperburuk kerusakan (Haschek, 2010).

Pada paparan melalui oral bentuk farmasetik tablet atau kapsul, terjadi dispersi dan larut di dalam cairan saluran pencernaan. Bentuk terlarut melalui pembuluh kapiler pada saluran pencernaan akan terabsorpsi. Absorpsi ini berlangsung di pembuluh kapiler usus halus melalui pembuluh kapiler mesenterika menuju hepar (Rahayu *et al.*, 2018)

Mekanisme metabolik xenobiotik terutama terjadi di hepar dan dikelompokkan menjadi dua kategori utama: fase I dan fase II. Reaksi fase I terdiri dari oksidasi, reduksi, hidrolisis, hidrasi dan banyak reaksi bahan kimia lainnya guna menyiapkan xenobiotik untuk fase II. Fase I ini menghasilkan metabolit yang lebih polar (*water solubility*) dan memetabolisme senyawa kimiawi aktif yang berlebih dan berpotensi beracun. Sedangkan fase 2 sebagian berlangsung di sitosol dan melibatkan dekonjugasi dengan senyawa endogen melalui enzim aminotransferase oleh bakteri usus. Metabolit reaktif umumnya dibentuk melalui reaksi yang dimediasi oleh *Cytochrome p-450* yang

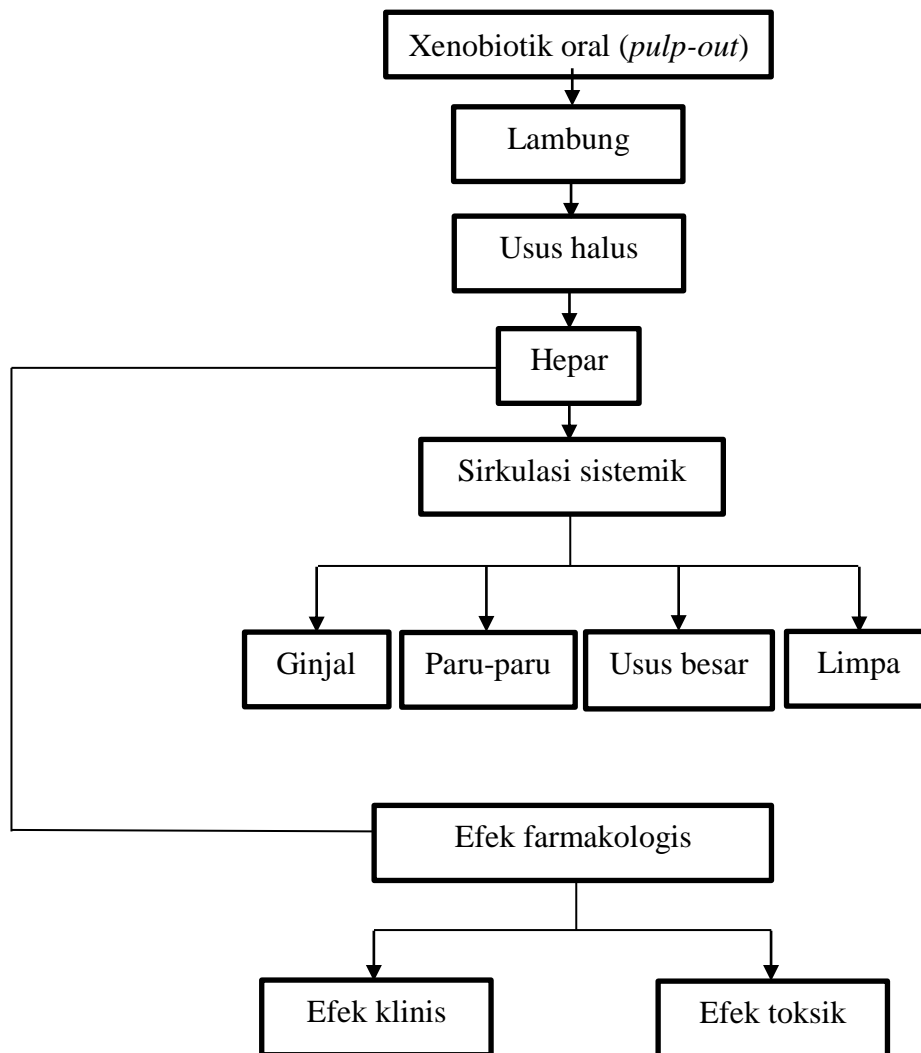
merupakan sekelompok komponen oksidase terminal dengan rantai transportasi berada di retikulum endoplasma. Kelompok enzim ini memiliki peran penting dari enzim metabolisme di hepar, terdiri dari kelompok yang terkait erat dari 50 isoform, enam diantaranya memetabolisme 90% xenobiotik (Haschek, 2010; Howida *et al.*, 2016).

Pada sirkulasi enterohepatik, hepatoksik yang diekskresikan dalam empedu disirkulasi ulang dari usus kembali ke hepar. Hal ini dapat menyebabkan hepar terpapar xenobiotik dalam jangka waktu yang lama. Selanjutnya eksresi ke sirkulasi sistemik dan organ lainnya seperti paru-paru, otak, ginjal dan limpa. Pada ekskresi ke empedu dilanjutkan dengan bagian melalui saluran empedu ke dalam usus dan dieliminasi dalam bentuk feses sebagai rute utama untuk eliminasi xenobiotik dan metabolitnya (Osterreicher *et al.*, 2012)

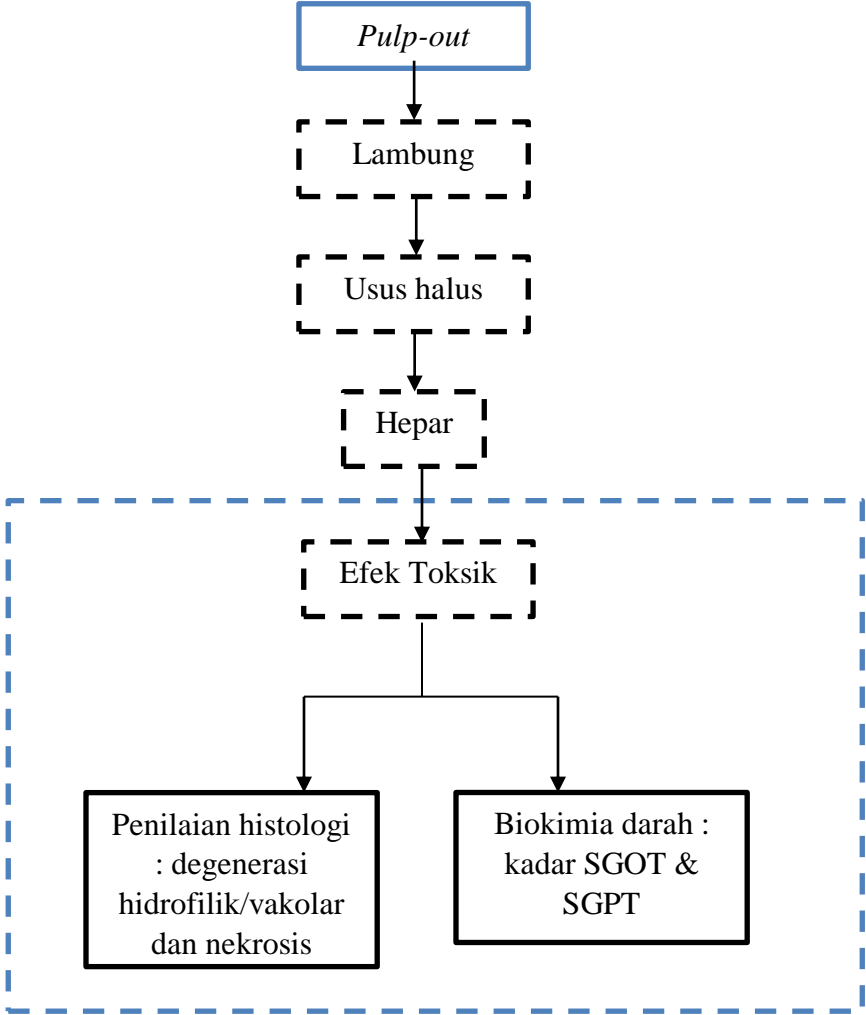
BAB III

KERANGKA TEORI DAN KONSEP



3.1 Kerangka Teori



3.2 Kerangka Konsep



Keterangan:

-  Variabel *dependen*
-  Variabel *independent*