

**“UJI TOKSISITAS SUBAKUT EKSTRAK ETANOL 70% DAUN BERUWAS LAUT
(*Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb.) TERHADAP FUNGSI GINJAL
DAN HATI PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN”**

***SUBACUTE TOXICITY TEST of ETHANOL EXTRACT 70% Scaevola taccada
(Gaertn.) Roxb LEAF EXTRACT On KIDNEY AND LIVER FUNCTION in RATS***

TENRI AYU ADRI

P062181003



**SEKOLAH PASCASARJANA
PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

**“UJI TOKSISITAS SUBAKUT EKSTRAK ETANOL 70% DAUN BERUWAS LAUT
(*Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb.) TERHADAP FUNGSI GINJAL
DAN HATI PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN”**

***SUBACUTE TOXICITY TEST of ETHANOL EXTRACT 70% Scaevola taccada
(Gaertn.) Roxb LEAF EXTRACT On KIDNEY AND LIVER FUNCTION in RATS***

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Ilmu Biomedik

Disusun dan diajukan oleh

TENRI AYU ADRI

P062181003

Kepada :

PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK SEKOLAH PASCASARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020

PRAKATA

Assalamu Alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan rahmat-Nyalah sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “**UJI TOKSISITAS SUBAKUT EKSTRAK ETANOL 70% DAUN BERUWAS LAUT (*Scaevola taccada (Gaertn.) Roxb.*) TERHADAP FUNGSI GINJAL DAN HATI PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN**” tepat pada waktunya.

Adapun tujuan dari penulisan tesis ini adalah untuk mempelajari uji toksisitas subakut, mengetahui dosis aman pada suatu tumbuhan dan untuk memperoleh gelar Master Biomedik.

Sebagai ungkapan kebahagiaan tak terhingga dan dengan rendah hati serta dengan penuh rasa hormat penulis menghaturkan terimakasih yang tak terhingga kepada kedua orang tua penulis yaitu Ayahanda tercinta Drs. H. Muh. Adil Syamsu dan Ibunda tercinta Hj. Andi. Sitti Bahryah Bakrie yang telah melahirkan, merawat, membimbing, mendo'akan serta menjadi tempat berkeluh kesah penulis selama ini. Semoga beliau senantiasa diberi kesehatan dan umur yang panjang untuk melihat kesuksesan penulis di masa depan Aamiin Aamiin Barakallahufikum. Kepada Suami tercinta yang sudah sangat mendukung dan banyak membantu dalam proses penelitian dan penyusunan tesis ini. Serta kepada saudara-saudara terkasih Indrawan Adri dan Rifqah Adri yang selama ini memberikan motivasi dan bantuan secara financial.

Pada kesempatan ini, penulis juga hendak menyampaikan terima kasih kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan moril maupun materil sehingga tesis ini dapat selesai. Ucapan terima kasih ini penulis tujukan kepada :

1. Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M. Sc selaku dekan Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin
2. Dr.dr. Ika Yustisia, M.Sc selaku ketua prodi Ilmu Biomedik Pascasarjana Universitas Hasanuddin.
3. Bapak Prof. Peter Kabo, Ph. D., Sp. FK. Dan Ibu Dr. Yulia Yusrini Djabir, S. Si, M. Biomed. Sc. Apt selaku Dosen pembimbing yang telah mendidik dan memberikan bimbingan selama masa peebaikan proposal penelitian ini.
4. 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 meluangkan waktunya untuk menjadi penguji selama penyusunan tesis ini.
5. Teman-teman angkatan Ilmu Biomedik 2018 konsentrasi Farmakologi, dr. Alamanda, dr. Dila, Almrh dr. Dian, dr. Marissa, Kak Anca dan adik Aritzah yang telah berjuang bersama-sama penulis dalam menyelesaikan tesis ini.
6. Bapak/Ibu Dosen beserta Staf Sekolah Pasca Sarjana atas curahan ilmu, perhatian, dan dukungannya selama penulis menempuh pendidikan di kampus Universitas Hasanuddin.
7. Teman-teman dekat yang sangat teristimewa Afuwun Munjiyah, Silvianita Amir, Nurwahyuni Kadir, Nasria, Samsidar, Kumala Sari, Fazrul Permadi, Sulaiman, Holy dan Novri terimakasih atas kebersamaan, canda tawa, serta kesetiaannya dalam mendengarkan keluh kesah penulis selama ini.
8. Rekan-rekan peneliti di Laboratorium Biofarmasi dan Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin terima kasih atas bantuan dan kerja samanya.

9. Meskipun telah berusaha menyelesaikan tesis ini sebaik mungkin, penulis menyadari bahwa proposal penelitian ini masih ada kekurangan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari para pembaca guna menyempurnakan segala kekurangan dalam penyusunan tesis ini. Akhir kata, penulis berharap semoga proposal penelitian ini berguna bagi para pembaca dan pihak-pihak lain yang berkepentingan.

Penulis

DAFTAR ISI

LEMBAR JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PRAKATA	vi
ABSTRAK	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	6
D. Manfaat Penelitian	7
II. TINJAUAN PUSTAKA	9
A. Tinjaun Umum Daun Beruwass Laut	9
B. Anatomi dan Fisiologi Ginjal	11
C. Anatomi dan Fisiologi Hati	14
D. Toksisitas	17
E. Uraian Hewan Uji	23
F. Metode Ekstraksi	25
G. Kreatinin	29

H. Ureum Darah	30
I. SGPT	31
J. SGOT	33
K. GGT	34
L. Kerangka Teori	37
M. Kerangka Konsep	38
N. Hipotesis Penelitian	38
III. METODE PENELITIAN	39
A. Rancangan Penelitian	39
B. Lokasi dan Waktu Penelitian	39
C. Populasi Penelitian	39
D. Sampel Penelitian	40
E. Variabel Penelitian	40
F. Alat dan Bahan Penelitian	41
G. Prosedur Penelitian	41
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	44
A. Hasil Penelitian	45
B. Pembahasan	53
V. KESIMPULAN DAN SARAN	57
A. Kesimpulan	57
B. Saran	57
DAFTAR PUSTAKA	58
LAMPIRAN	67

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kriteria penggolongan sediaan uji pada tikus	20
Tabel 2. Kategori toksisitas akut	21
Tabel 3. Nilai Rujukan gamma glutamyl transpeptidase (GGT)	36
Tabel 4. Pembagian kelompok perlakuan	44
Tabel 5. Hasil pengamatan gejala klinis yang muncul pada tikus	45

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Anatomi Ginjal	13
Gambar 2. Anatomi Hati	15
Gambar 3. Tikus galur <i>Wistar</i>	25
Gambar 4. Niali Kreatinin serum Awal	47
Gambar 5. Nilai Ureum Darah Awal	48
Gambar 6. Nilai SGPT Awal	50
Gambar 7. Nilai SGOT Awal	51
Gambar 8. Nilai GGT Awal	52
Gambar 9. Alat ukur darah (Humalyzer 4000)	65
Gambar 10. Centriguge	65
Gambar 11. Timbangan Analitik	65
Gambar 12. Timbangan Hewan	65
Gambar 13. Sampel daun beruwass laut	66
Gambar 14. Adaptasi hewan uji	66
Gambar 15. Ekstrak kental	67
Gambar 16. Penyiapan ekstrak sebelum pemberian perlakuan	67
Gambar 17. Penyondetan hewan uji	67
Gambar 18. Pengambilan darah hewan uji	68
Gambar 19. Reagen SGPT	68
Gambar 20. Raegen SGOT	68
Gambar 21. Reagen Ureum	68
Gambar 22. Reagen Kreatinin	68
Gambar 23. Reagen GGT	66

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema kerja	63
Lampiran 2. Perhitungan dosis	64
Lampiran 3. Dokumentasi Penelitian	65
Lampiran 4. Analisis Statistik	69

BAB 1

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Pengobatan tradisional yang berkembang di Indonesia merupakan warisan dari nenek moyang. Saat pengobatan konvensional belum masuk ke negara ini, masyarakat Indonesia lebih mengenal cara penyembuhan penyakit secara tradisional, dimana pengobatan tradisional tersebut didapat dari informasi turun temurun serta dari berbagai percobaan terhadap berbagai macam tanaman yang tumbuh subur di Indonesia. Pengobatan tradisional Indonesia biasanya berasal dari bahan-bahan alam yang ada disekitar lingkungan tempat tinggal (Murtie,2013).

Penggunaan obat tradisional memiliki sejarah yang sangat panjang. Hal ini merupakan suatu kekayaan pengetahuan, keterampilan dan praktik berdasarkan keyakinan dan pengalaman adat yang setiap daerah memiliki budaya yang berbeda. Praktik pengobatan tradisional sangat bervariasi dari satu negara ke negara, dan dari daerah ke daerah, karena hal tersebut dipengaruhi oleh faktor- faktor seperti budaya, sejarah, sikap personal dan filsafat (WHO, 2000). Macam-macam tanaman obat mengandung jenis senyawa kimia yang memiliki efek farmakologis. Obat tradisional juga mudah didapat dan efek sampingnya relatif kecil jika penggunaannya sesuai dosis, ketepatan waktu penggunaan, ketepatan cara pemilihan obat sesuai indikasi, dan tanpa penyalahgunaan (Sari, 2006).Peningkatan penggunaan bahan alam sebagai obat maka sebagian

dari obat modern menggunakan bahan aktif hasil isolasi tumbuhan dengan pertimbangan tumbuhan menghasilkan metabolit sekunder dengan struktur molekul dan aktivitas biologi yang berkhasiat menyembuhkan penyakit.

Indonesia merupakan negara yang kaya akan keanekaragaman hayatinya. Beragam tanaman tumbuh subur di tanah air ini. Beberapa diantaranya telah digunakan masyarakat sebagai obat tradisional. Namun efektivitas dan keamanannya belum sepenuhnya didukung oleh penelitian. Sumber daya alam obat tradisional merupakan aset nasional yang perlu digali, diteliti, dikembangkan dan dioptimalkan pemanfaatannya (Depkes RI, 2000).

Penggunaan obat-obat tradisional yang memanfaatkan bahan-bahan alami dalam penyembuhan berbagai penyakit lebih disenangi oleh masyarakat. Salah satu tumbuhan atau bahan alam yang dimanfaatkan masyarakat sebagai bahan obat adalah daun beruwat laut (*Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb.). Beruwat laut (*Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb.) merupakan tanaman yang sudah diteliti, berbagai efek farmakologisnya diantaranya sebagai anti inflamasi, analgesic, antioksidan, anti diabetes dan anti kanker. Masyarakat di kabupaten Pinrang, Propinsi Sulawesi Selatan, menyebut tanaman ini dengan nama Sawi laut dan telah menggunakan daun ini untuk mengobati penyakit DM (Diabetes Melitus) atau yang biasa disebut penyakit Kencing manis (Rahmawati, 2013).

Secara umum beruwias laut digunakan sebagai obat tradisional untuk mengobati diabetes, sakit kepala, infeksi mata, bengkak pada kaki, pegal-pegal, batuk, flu dan lain sebagainya. Komponen atau kandungan kimia dari tanaman beruwias laut ini berupa alkaloid, flavonoid, saponin, steroid dan glikosida (Rahmawati, 2013).

Peningkatan penggunaan obat tradisional oleh masyarakat mendorong perlunya dilakukan penelitian dan pengembangan lebih lanjut dengan tujuan agar lebih aman dan efektif. Walaupun tumbuhan daun beruwias laut (*Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb.) memiliki banyak manfaat, keamanan adalah syarat utama yang harus dimiliki oleh obat herbal. Untuk mengetahui keamanan penggunaan suatu obat herbal diperlukan uji toksisitas (BPOM, 2014).

Salah satu pengujian yang dilakukan demi keamanan penggunaan obat yang berasal dari tumbuhan daun beruwias laut (*Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb.) yaitu pengujian toksisitas. 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. Uji toksisitas dapat dibagi menjadi dua: uji toksisitas umum (akut, sub akut/sub kronis, dan kronis) dan uji toksisitas khusus (teratogenik, mutagenik, dan karsinogenik). Uji toksisitas sub akut/subkronis merupakan uji yang tujuannya untuk mengevaluasi efek senyawa yang diberikan pada hewan coba secara berulang (Hendriani, 2007). Prinsip dari uji toksisitas oral subkronis, yaitu sediaan uji dalam beberapa tingkat dosis diberikan pada

beberapa kelompok hewan uji dengan satu dosis per kelompok kemudian diamati efek toksik yang berujung pada kematian hewan coba (Lu, 1995). 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, 2014).

Salah satu masalah yang sering disebabkan oleh obat yang tidak diawasi penggunaannya adalah gagal ginjal akut dan gagal hati akut. Gagal ginjal akut merujuk pada kondisi ketika ginjal rusak secara mendadak, sehingga tidak bisa berfungsi. Gagal ginjal akut bisa disebabkan oleh berkurangnya aliran darah ke ginjal, seperti pada volume darah yang rendah karena perdarahan, muntah dan diare berlebihan, sehingga menyebabkan dehidasi berat, luka bakar, jumlah darah yang dipompa jantung di bawah normal karena syok anafilaktik, gagal hati, gagal jantung atau sepsis (Makris, 2016). Sedangkan gagal. hati akut bisa disebabkan oleh penggunaan obat jangka panjang (Paracetamol, isoniazid), jamur *amanita phalloides*, hepatitis B cytomegalovirus, *Wilson's disease*, *Reye's syndrome* (Widyati, 2014).

Ginjal mempunyai peran yang sangat penting dalam menjaga kesehatan tubuh secara menyeluruh karena ginjal adalah salah satu organ vital dalam tubuh. Ginjal berfungsi untuk mengatur keseimbangan cairan dalam tubuh, mengatur konsentrasi garam dalam darah, keseimbangan asam basa dalam darah, dan ekskresi bahan buangan

seerti urea dan sampah nitrogen lain dalam darah. Bila ginjal tidak bisa bekerja sebagaimana mestinya maka akan timbul masalah kesehatan yang berkaitan dengan penyakit gagal ginjal kronik (Cahyaningsih, 2009). Pada gagal ginjal kronik telah terjadi kerusakan ginjal secara permanen dimana fungsi ginjal tidak kembali normal, cenderung berlanjut menjadi gagal ginjal terminal (National Cancer Institute, 2009). Hati adalah sebuah kelenjar terbesar dan kompleks dalam tubuh, berwarna merah kecoklatan, yang mempunyai berbagai macam fungsi, termasuk perannya dalam membantu pencernaan makanan dan metabolisme zat gizi dalam sistem pencernaan (Karnota, 2006).

Berdasarkan latar belakang diatas maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian dengan judul “UJI TOKSISITAS SUBAKUT EKSTRAK ETANOL 70% DAUN BERUWAS LAUT (*Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb.) TERHADAP FUNGSI GINJAL DAN HATI PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN”.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang diatas maka dibutuhkan data keamanan penggunaan suatu obat herbal terhadap fungsi ginjal dan hati. Dalam penelitian ini yang menjadi rumusan masalah antara lain :

1. Apakah ekstrak etanol 70% daun beruwass laut (*Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb.) bersifat toksik terhadap fungsi ginjal dengan melihat parameter nilai kreatinin serum ?

2. Apakah ekstrak etanol 70% daun beruwas laut (*Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb.) bersifat toksik terhadap fungsi ginjal dengan melihat parameter nilai ureum darah ?
3. Apakah ekstrak etanol 70% daun beruwas laut (*Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb.) bersifat toksik terhadap fungsi hati dengan melihat parameter nilai *Serum glutamic pyruvic transaminase* (SGPT) ?
4. Apakah ekstrak etanol 70% daun beruwas laut (*Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb.) bersifat toksik terhadap fungsi hati dengan melihat parameter nilai *Serum glutamic oxaloacetic transaminase* (SGOT) ?
5. Apakah ekstrak etanol 70% daun beruwas laut (*Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb.) bersifat toksik terhadap fungsi hati dengan melihat parameter nilai *Gamma-glutamyl transferase* (GGT) ?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui apakah ekstrak etanol 70% daun beruwas laut (*Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb.) tidak menimbulkan efek toksik terhadap fungsi ginjal dan hati

2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui hasil uji toksisitas subakut ekstrak etanol 70% daun beruwas laut (*Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb.) terhadap fungsi ginjal dengan melihat parameter nilai kreatinin serum

- b. Untuk mengetahui hasil uji toksisitas subakut ekstrak etanol 70% daun beruwass laut (*Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb.) terhadap fungsi ginjal dengan melihat parameter nilai ureum darah
- c. Untuk mengetahui hasil uji toksisitas subakut ekstrak etanol 70% daun beruwass laut (*Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb.) terhadap fungsi hati dengan melihat parameter nilai *Serum glutamic pyruvic transaminase* (SGPT)
- d. Untuk mengetahui hasil uji toksisitas subakut ekstrak etanol 70% daun beruwass laut (*Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb.) terhadap fungsi hati dengan melihat parameter nilai *Serum glutamic oxaloacetic transaminase* (SGOT).
- e. Untuk mengetahui hasil uji toksisitas subakut ekstrak etanol 70% daun beruwass laut (*Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb.) terhadap fungsi hati dengan melihat parameter nilai *Gamma-glutamyl transferase* (GGT)

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Ilmiah

Hasil penelitian ini diharapkan sebagai bahan ilmiah dan dapat menjadi tambahan referensi bagi penelitian selanjutnya mengenai efek toksisitas subakut ekstrak etanol 70% daun beruwass laut (*Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb.) terhadap fungsi ginjal dan hati pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan.

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.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

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

1. Klasifikasi Tanaman (LIPI, 2011; Heyne, 1987).

Regnum	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Class	: Magnoliopsida
Ordo	: Asterales
Family	: Goodeniaceae
Genus	: Scaevola
Spesies	: <i>Scaevola taccada</i> (Gaertn.) Roxb.

2. Morfologi tumbuhan

Tumbuhan ini dapat mencapai tinggi hingga 3 – 4 m. Daun melebar kearah atas. Berwarna hijau kekuningan dan mengkilat, tepinya melengkung dan permukaan daun seperti berlapis lilin. Unit dan letaknya sederhana dan bersilangan. Bentuk bulat telur terbalik hingga elips.

Ujungnya membundar. Letak bunga di ketiak daun dan formasinya mengelompok. Daun mahkota putih bersih, sering pada bagian dalamnya terdapat strip/garis berwarna jingga. Tangkai Putik membengkok. Buah Berbentuk kapsul, bulat. Ketika muda berwarna hijau muda, lalu menjadi putih ketika sudah matang. Ukuran buah

diameter buah 8-12 mm. Sementara ekologi nya biasa dijumpai secara soliter di bagian tepi daratan dari mangrove, pada tepi pematang yang tidak terkena pengaruh pasang surut atau di daerah yang sistem drainasenya baik dan lokasinya terbuka terhadap cahaya. Ditemukan di beberapa garis pantai sebagian daerah Indonesia (Maysatria, 2011).

3. Nama Daerah (Plantamor, 2008).

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

Nama lokal : Bakung-bakung, bako-bakoan, babakoan, gegabusan.

4. Kandungan Kimia

Adapun kandungan dari tumbuhan beruwas laut (*Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb.) adalah glukosid jenis skaevolin dan satu lagi jenis glukosid lain dari seluruh bagian tumbuhan ini. (Ong, 2004).

5. Kegunaan

Di Daerah Asia Tenggara dan Australia, daun dan buah sawi laut yang sudah matang biasa digunakan untuk menjernihkan mata dan menyembuhkan infeksi mata. Di Malaysia, daunnya dimakan untuk menyembuhkan gangguan pencernaan dan sakit kepala. Di Indonesia, akarnya dimanfaatkan sebagai anti keracunan makan ikan atau kepiting (Wardini, 2011).

Di Filipina, rebusan akar dipakai untuk mengobati penyakit beri-beri, infeksi siphilis dan disentri. Di Thailand, akar dan daunnya digunakan penyakit kulit. Daunnya juga dapat dikunyah untuk meredakan batuk serta malaria. Begitu pula di beberapa pulau di utara Nugini, daun digunakan untuk mengobati batuk atau flu (Wardini, 2011).

2. Anatomi dan Fisiologi 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. 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 pada lapisan 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

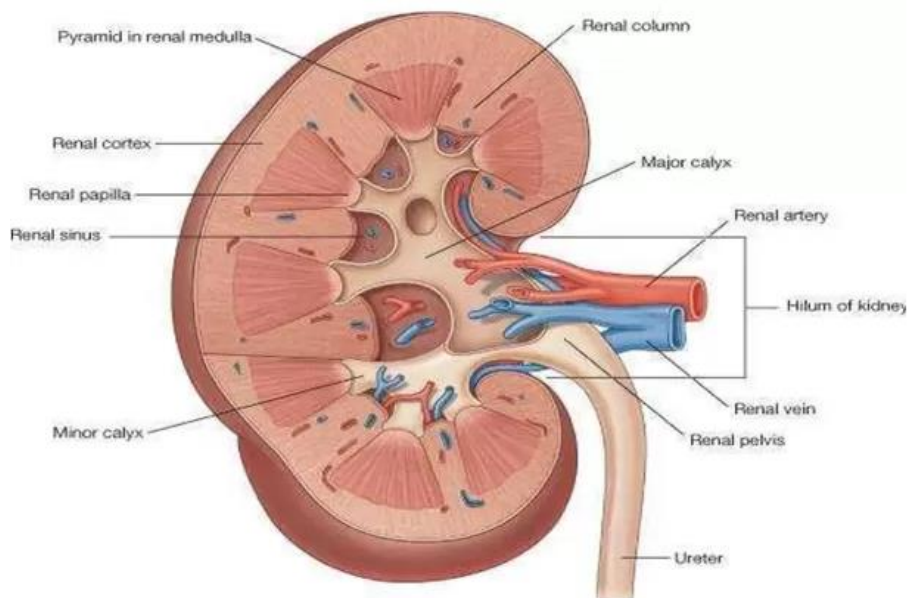
Ginjal menjalankan fungsi yang vital sebagai pengatur volume dan komposisi kimia darah dan lingkungan dalam tubuh dengan mengekresikan zat terlarut dan air secara selektif. Fungsi vital ginjal dicapai dengan filtrasi plasma darah melalui glomerulus dengan reabsorpsi sejumlah zat terlarut dan air dalam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

Menurut Sherwood (2011), ginjal memiliki fungsi yaitu:

- a. Mempertahankan keseimbangan H₂O dalam tubuh.
- b. Memelihara volume plasma yang sesuai sehingga sangat berperan dalam pengaturan jangka panjang tekanan darah arteri.
- c. Membantu memelihara keseimbangan asam basa pada tubuh.
- d. Mengekskresikan produk-produk sisa metabolisme tubuh.
- e. Mengekskresikan senyawa asing seperti obat-obatan.

Ginjal mendapatkan darah yang harus disaring dari arteri. Ginjal kemudian akan mengambil zat-zat yang berbahaya dari darah. Zat-zat yang diambil dari darah pun diubah menjadi urin. Urin lalu akan dikumpulkan dan dialirkan ke ureter. Setelah ureter, urin akan

ditampung terlebih dahulu di kandung kemih. Bila orang tersebut merasakan keinginan berkemih dan keadaan memungkinkan, maka urin yang ditampung dikandung 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).



Gambar 1. Anatomi Ginjal

Sumber : Drake et al.,2010.

C. Anatomi dan Fisiologi Hati

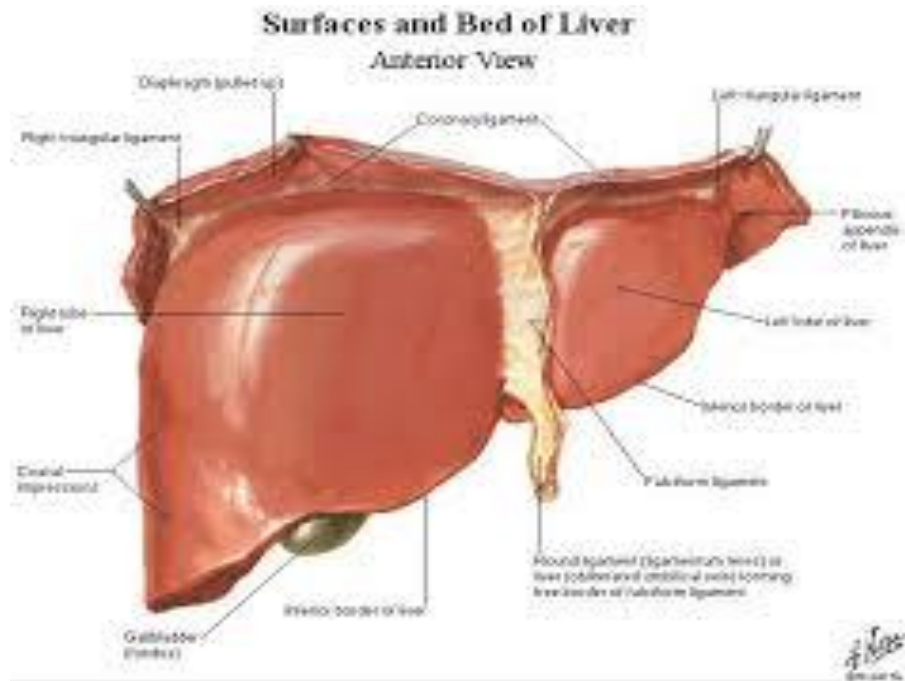
1. Anatomi Hati

Hepar atau hati adalah organ terbesar yang terletak di sebelah kanan atas rongga abdomen. Pada kondisi hidup hati berwarna merah tua karena kaya akan persediaan darah (Sloane, 2004). Hati merupakan kelenjar terbesar dalam tubuh manusia dengan berat kurang lebih 1,5 kg (Junqueira & Carneiro., 2007). Sebagian besar hepar terletak di profunda arcus costalis dextra dan hemidiaphragma dextra memisahkan hepar dari pleura, pulmo, pericardium, dan cor. Hepar terbentang ke sebelah kiri untuk mencapai hemidiaphragma sinistra (Snell, 2006).

Hepar terbagi menjadi empat lobus, yakni lobus dextra, lobus caudatus, lobus sinistra, dan lobus quadatus. 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 centralis pada masing-masing lobulus bermuara ke venae hepaticae. Dalam ruangan antara lobulus-lobulus terdapat canalis hepatis yang berisi cabang-cabang arteria hepatica, vena portae hepatis, dan sebuah cabang ductus choledochus (trias 12 hepatis) (Sloane, 2004).

Selain cabang-cabang vena porta dan arteri hepatica 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

Sumber: Netter, 2014

2. Fisiologi Hati

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.

D. Toksisitas

1. Defenisi Toksisitas

Toksisitas adalah suatu keadaan yang menandakan adanya efek toksik/racun yang terdapat pada bahan sebagai sediaan single dose atau campuran. Toksisitas akut ini diteliti pada hewan percobaan yang menunjukkan evaluasi keamanan dari kandungan kimia untuk penggunaan produk rumah tangga, bahan tambahan makanan, kosmetik, obat-obatan (Donatus, 2005).

Uji toksisitas dilakukan untuk mendapatkan informasi atau data tentang toksisitas suatu bahan (kimia) pada hewan uji. Secara umum uji toksisitas dapat dikelompokkan menjadi uji toksisitas jangka pendek/akut, dan uji toksisitas jangka panjang. Uji toksisitas akut dimaksudkan untuk mendapatkan informasi tentang gejala keracunan, penyebab kematian, urutan proses kematian dan rentang dosis yang mematikan hewan uji (Lethal dose atau disingkat LD50) suatu bahan. dosis tunggal, atau berulang yang diberikan dalam 24 jam (Donatus, 2005).

Uji toksisitas akut dirancang untuk menentukan atau menunjukkan secara kasar median lethal dose (LD50) dari toksikan. LD50 ditetapkan sebagai tanda statistik pada pemberian suatu bahan sebagai dosis tunggal yang dapat menyebabkan kematian 50% hewan uji (Priyanto, 2010). Jumlah kematian hewan uji dipakai sebagai ukuran untuk efek toksik suatu bahan (kimia) pada sekelompok hewan uji. Jika dalam hal

ini hewan uji dipandang sebagai subjek, respon berupa kematian tersebut merupakan suatu respon diskretik. Ini berarti hanya ada dua macam respon yaitu ada atau tidak ada kematian (Donatus, 2005).

Menurut Weil, penelitian uji toksisitas akut ini paling tidak menggunakan empat peringkat dosis yang masing masing peringkat dosis menggunakan paling sedikit empat hewan uji. Dosis dibuat sebagai suatu peringkat dengan kelipatan logaritmik yang tetap. Dosis terendah merupakan dosis yang tidak menyebabkan timbulnya efek atau gejala keracunan, dan dosis tertinggi merupakan dosis yang menyebabkan kematian semua (100%) hewan uji. Cara pemberian obat atau bahan yang diteliti harus disesuaikan pada pemberiannya pada manusia, sehingga dapat mempermudah dalam melakukan ekstrapolasi dari hewan kemandusia (Priyanto, 2009).

Uji toksisitas subakut/subkronis merupakan uji yang tujuannya untuk mengevaluasi efek senyawa yang diberikan pada hewan coba secara berulang (Hendriani, 2007). Prinsip dari uji toksisitas oral subkronis, yaitu sedian uji dalam beberapa tingkat dosis diberikan pada beberapa kelompok hewan uji dengan satu dosis per kelompok kemudian diamati efek toksik yang berujung pada kematian hewan coba (Lu, 1995)

2. Faktor utama yang mempengaruhi toksisitas

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. Jangka waktu dan frekuensi paparan (Priyanto, 2009).

- a. Akut : pemaparan bahan kimia selama kurang dari 24 jam
- b. Sub akut : pemaparan berulang terhadap suatu bahan kimia untuk jangka waktu 1 bulan atau kurang
- c. Subkronik : pemaparan berulang terhadap suatu bahan kimia untuk jangka waktu 3 bulan
- d. Kronik : pemaparan berulang terhadap bahan kimia untuk jangka waktu lebih dari 3 bulan (Priyanto, 2009).

3. Mekanisme efek toksik

Efek toksik yang ditimbulkan oleh suatu zat sangat bervariasi, tergantung dari zat, target organ, mekanisme aksi, dan besarnya dosis. Semua efek toksik yang terjadi dimulai adanya interaksi biokimiawi antara zat toksik atau metabolit aktifnya dengan bagian tertentu (enzim, asam nukleat, membran sel) dari mahluk hidup atau reseptornya. Perubahan yang terjadi pada reseptor merupakan stimulus yang dapat berupa positif atau negatif (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).

Hasil toksisitas akut dievaluasi berdasarkan kriteria bahaya dari GHS (*Globally Harmonised Classification System for Chemical Substances and Mixtures*) yang tercantum dalam *Thirteenth Addendum to The OECD Guidelines for The Testing of Chemicals* (2001), seperti Tabel 1 ini. Kriteria penggolongan menurut OECD (2001) digunakan untuk penentuan kategori toksisitas akut bahan kimia seperti pestisida serta untuk pelabelannya.

Tabel 1. Kriteria penggolongan sediaan uji menurut OECD (pada tikus)

Dosis (mg/kg BB)	Kematian	Kategori
5	≥ 2 dari 5 ekor mati	1
5	≥ 1 ekor menunjukkan gejala toksisitas dan tidak ada kematian	2
50	≥ 2 dari 5 ekor mati	3
50	≥ 1 ekor dengan gejala toksisitas dan tidak ada kematian	
300	≥ 2 dari 5 ekor mati	4
300	≥ 1 ekor dengan gejala toksisitas dan atau < 1 mati	
2000	> 2 dari ekor mati	5
2000	≥ 1 ekor dengan gejala toksisitas dan atau tidak ada kematian	
	Tidak ada gejala toksisitas	<i>5 unclassified</i>

(Sumber: OECD, 2001)

Sedangkan untuk obat, obat tradisional bahan lainnya (*Generally Recognized As Safe/GRAS*) seperti bahan pangan, penentuan kategori toksisitas akut digunakan penggolongan klasifikasi seperti pada Tabel 2.

Tabel 2. Kriteria toksisitas akut :

Tingkat Toksisitas	LD ₅₀ oral (pada tikus)	Klasifikasi
1	≤ 1 mg/kg	Sangat toksik
2	1-50 mg	Toksik
3	50-500 mg	Toksik sedang
4	500-5000 mg	Toksik ringan
5	5-15 g	Praktis tidak toksik
6	≥ 15 g	Relatif tidak membahayakan

(Hodge dan Sterner, 1995)

4. Prinsip toksisitas

Prinsip toksisitas akut yaitu pemberian secara oral suatu zat dalam beberapa tingkatan dosis kepada beberapa kelompok hewan uji. Penilaian toksisitas akut ditentukan dari kematian hewan uji sebagai parameter akhir. Hewan yang mati selama percobaan dan yang hidup sampai akhir percobaan diotopsi untuk dievaluasi adanya gejala-gejala toksisitas dan selanjutnya dilakukan pengamatan secara makropatologi pada setiap organ. Uji toksisitas akut ini dirancang untuk menentukan efek yang terjadi dalam periode waktu yang singkat setelah pemberian dosis uji (Timbrell, 2002).

5. Tujuan toksisitas

Tujuan uji toksisitas akut adalah untuk mengidentifikasi bahan kimia yang toksik dan memperoleh informasi tentang bahaya terhadap manusia bila terpajan. Uji toksisitas akut digunakan untuk menetapkan nilai median *Lethal Dose* (LD_{50}) dari suatu toksikan. LD_{50} bahan obat mutlak harus ditentukan karena nilai ini digunakan dalam penilaian resiko manfaat dan daya racun yang dinyatakan sebagai indeks terapi obat. Dimana semakin besar indeks terapi, maka makin aman obat tersebut digunakan (Soemardji *et al*, 2002).

6. Uji Toksisitas Subakut/subkronis oral

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 (tikus, kelinci, marmot, anjing) selama sebagian umur hewan, tetapi tidak lebih dari 10% seluruh umur hewan. Prinsip dari uji toksisitas subkronis oral adalah sediaan uji dalam beberapa tingkat dosis diberikan setiap hari pada beberapa kelompok hewan uji dengan satu dosis per kelompok selama 14 hari (Pacific BioLabs) 28 hari atau 90 hari, bila diperlukan ditambahkan kelompok satelit untuk melihat adanya efek tertunda atau efek yang bersifat reversibel. 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 diotopsi, dan organ serta jaringan diamati secara makropatologi dan histopatologi. Pada akhir periode pemberian sediaan uji, semua hewan yang masih hidup diotopsi selanjutnya dilakukan pengamatan secara makropatologi pada setiap organ dan jaringan. Selain itu juga dilakukan pemeriksaan hematologi, biokimia klinis dan histopatologi. 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, 2014),

E. Uraian Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian kali ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan. Jenis kelamin jantan dipilih agar responnya tidak dipengaruhi oleh hormon estrogen. 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
Ordo : Rodentia
Subordo : Odontocoetil
Famili : Muridae
Subfamili : Murinae
Genus : Rattus
Spesies : *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
SGPT : 25 - 55 U/L (Hall, 1992)
SGOT : 63 – 175 U/L (Giknis, 2008)
GGT : 0 – 30 U/L (Haurissa, 2014)
Kreatinin Serum : 0,2 – 0,5 mg/ dL (Giknis, 2008)
Ureum Darah : 5 - 29 mg/dL (Wientarsih *et al* 2012, h.59)

Jenis hewan : Hewan pengerat



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

F. 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.

Menurut Farmakope Indonesia Edisi VI, maserasu bahan obat dengan 750 ml pelarut atau campuran pelarut tertentu dalam wadah yang dapat ditutup, dan letakkan ditempat hangat. Diamkan selama 3 hari, sambil sering dikocok atau hingga terlarut. Pindahkan campuran ke dalam penyaring, dan jika sebagian besar dari cairan telah mengalir keluar, cuci residu pada penyaringan dengan sejumlah pelarut atau campuran pelarut tertentu secukupnya, kumpulkan filtrat, hingga diperoleh 1000 ml tingtur. Tingtur harus disimpan dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, jauhkan dari cahaya matahari langsung dan panas yang berlebihan.

b. Perkolasi

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

Cara perkolasi dilakukan dengan hati-hati dimana serbuk bahan obat atau campuran bahan obat dengan pelarut atau campuran pelarut tertentu secukupnya, hingga rata dan cukup basah, biarkan selama 15 menit, pindahkan ke dalam perkolator yang sesuai dan mampatkan. Tuangkan secukupnya pelarut atau campuran pelarut tertentu sampai terendam seluruhnya, tutup bagian atas perkolator dan jika cairan sudah hampir menetes dari perkolator, tutup lubang bawah. Perkolasi selama 24 jam atau sesuai dengan waktu yang tertera pada monografi. Jika penetapan kadar tidak dinyatakan lain, lakukan perkolasi secara perlahan, atau pada kecepatan yang telah ditentukan dan secara bertahap tambahkan pelarut atau campuran pelarut secukupnya hingga diperoleh 1000 ml tingtur (untuk menetapkan kecepatan aliran, lakukan seperti yang tertera pada *Ekstrak* dan *Ekstrak cair*). Jika penetapan kadarnya dinyatakan, kumpulkan 950 ml perkolat, dan campur, tetapkan kadar terhadap sebagian perkolat seperti yang dinyatakan. Untuk memperoleh tingtur yang memenuhi syarat baku, perlu pengenceran sisa tingtur dengan

sejumlah pelarut atau campuran pelarut tertentu yang telah dihitung dari penetapan kadar (FI VI, 2020).

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 96°C – 98°C selama waktu tertentu (15-20 menit).

e. Dekok

Dekok adalah infus pada waktu yang lebih lama ($\geq 30^\circ\text{C}$) dan temperatur sampai titik didih air.

G. Kreatinin

1. Defenisi Kreatinin

Kreatinin merupakan produk akhir dari metabolisme kreatin otot dan kreatin fosfat. Kreatinin plasma disintesis di hati, dapat ditemukan pada otot rangka sehingga kadarnya bergantung pada massa otot rangka dan berat badan (Sutedjo. AY, 2010). Biosintesis kreatin berlangsung di ginjal sehingga diekresikan melalui urin, prosesnya melibatkan asam amino, arginin, dan glisin. Kreatin otot diubah menjadi kreatinin dalam jumlah 1,1% per hari (Alfonso,A.A dkk, 2016).

Kadar kreatinin berbeda setiap orang, umumnya pada orang yang berotot kekar memiliki kadar kreatinin yang lebih tinggi daripada yang tidak berotot. Hal ini juga yang memungkinkan perbedaan nilai normal kreatinin pada wanita dan laki-laki. Nilai normal kreatinin pada wanita adalah 0,5-0,9 mg/dl, sedangkan laki-laki adalah 0,6-1,1 mg/dl. Sebagai petunjuk, peningkatan dua kali lipat kadar kreatinin serum mengindikasikan adanya penurunan fungsi ginjal sebesar 50%, demikian juga peningkatan kadar kreatinin tiga kali lipat

mengindikasikan adanya penurunan fungsi ginjal sebesar 75% (Soeparman dkk, 2001).

2. Metabolisme kreatinin

Kreatinin terdapat di dalam otot, otak dan darah dalam bentuk terfosforilasi sebagai fosfokreatin dan dengan keadaan yang bebas. Kreatinin dalam jumlah sedikit juga terdapat di dalam urin normal. Kreatinin adalah anhidrida dari kreatin, sebagian besar di bentuk di dalam otot dengan pembuangan air dari kreatin fosfat secara tidak reversibel dan non enzimatik. Kreatinin bebas terdapat di dalam darah dan urin, pembentukan kreatinin merupakan langkah yang di perlukan untuk ekskresi sebagian besar kreatinin (Harper H.A, 1999).

H. Uremi Darah

1. Defenisi Uremi

Sampah utama metabolisme protein adalah ureum atau urea. Uremi merupakan senyawa nitrogen non protein yang ada di dalam darah (Sumardjo, 2008). Uremi 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).

Jumlah ureum dalam darah ditentukan oleh diet protein dan kemampuan ginjal mengekskresikan urea. Jika ginjal mengalami kerusakan, urea akan terakumulasi dalam darah. Peningkatan urea plasma menunjukkan kegagalan ginjal dalam melakukan fungsi filtrasinya. (Lamb et al., 2006 dalam Indriani, dkk., 2017). Kondisi gagal ginjal yang ditandai dengan kadar ureum plasma sangat tinggi dikenal dengan istilah uremia. Keadaan ini dapat berbahaya dan memerlukan hemodialisa atau tranplantasi ginjal.

I. 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. Kadar SGPT serum dapat lebih tinggi dari kadar sekelompok transferase lainnya (transaminase), aminotransferase aspartat (AST/SGOT), dalam kasus hepatitis akut serta kerusakan hati akibat penggunaan obat dan zat kimia, dengan setiap serum mencapai 200-4000 U/l. SGPT digunakan untuk membedakan antara penyebab karena kerusakan hati dan ikterik hemolitik. Meninjau ikterik, kadar SGPT serum yang berasal dari hati, temuannya bernilai lebih tinggi dari 300 unit, yang berasal dari bukan hati, temuan bernilai <300 unit. Kadar SGPT serum biasanya meningkat sebelum tampak ikterik. Kadar SGPT pada orang dewasa normal, yaitu sekitar 10-35 U/l (Kee, 2008).

SGPT ditemukan berlimpah di sitosol pada hepatosit. Aktivitas SGPT di hati sekitar 3000 kali aktivitas serum. Jadi, dalam kasus cedera hepatoselular atau kematian, pelepasan SGPT dari sel hati yang rusak meningkatkan aktivitas SGPT yang diukur dalam serum. Karena kadar SGPT serum meningkat pada keadaan penyakit yang menyebabkan cedera hepatoseluler, kadar SGPT serum dapat secara efektif mengidentifikasi proses penyakit hati yang sedang berlangsung. Kemungkinan penyakit hati secara signifikan meningkat, terutama jika SGPT yang meningkat dikaitkan dengan gejala seperti kelelahan, anoreksia atau pruritus (Kim *et al.*, 2008).

Peningkatan kadar enzim hepar sedang (3-20 kali) dapat terjadi pada kondisi hepatitis akut, hepatitis neonatal, hepatitis kronik, hepatitis autoimun, hepatitis yang diinduksi obat, hepatitis alkoholik, dan obstruksi traktus biliaris akut. SGPT biasanya lebih meningkat dibandingkan dengan SGOT, kecuali pada penyakit hepar kronik. Pada hepatitis virus akut, kadar inisial paling tinggi terjadi dalam 5 minggu dan mencapai kadar normal pada 8 minggu pada 75% kasus (Thapa dan Walia, 2006).

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).

J. Serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT)

SGOT merupakan enzim yang sebagian besar ditemukan dalam otot jantung dan hati, sementara dalam konsentrasi sedang dapat ditemukan pada otot rangka, ginjal, dan pankreas. Konsentrasinya yang rendah terdapat dalam darah, kecuali jika terjadi cedera selular, kemudian dalam jumlah yang banyak, dilepas ke dalam sirkulasi. 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 [creatin kinase, CK], laktat dehidrogenase [lactate dehydrogenase, LDH]). Pada penyakit hati, kadar serum akan meningkat 10 kali atau lebih, dan tetap demikian dalam waktu yang lama. Kadar SGOT pada orang dewasa normal, yaitu sekitar 8-38 U/l (Kee, 2008).

Pada cedera hepatoselular kronis, SGPT lebih sering meningkat dibandingkan SGOT. Namun, seiring perkembangan fibrosis, aktivitas

SGPT biasanya menurun, dan rasio SGOT terhadap SGPT secara bertahap meningkat, seiring dengan kemiripannya dengan minggu sebelumnya, SGOT sering lebih tinggi daripada SGPT. Salah satu pengecualian terhadap dominasi aktivitas SGPT serum pada penyakit hati kronis adalah penyakit hati alkoholik, dimana aktivitas SGOT umumnya lebih tinggi dari tingkat SGPT (Kim et al., 2008).

K. *Gamma-glutamyl transferase (GGT)*

Gamma-glutamyl transferase (GGT) adalah enzim yang ditemukan terutama di hati dan ginjal, sementara dalam jumlah yang rendah ditemukan dalam limpa, kelenjar prostat dan otot jantung. Gamma-GT merupakan uji yang sensitif untuk mendeteksi beragam jenis penyakit parenkim hati. Kebanyakan dari penyakit hepatoseluler dan hepatobilier meningkatkan GGT dalam serum. Kadarnya dalam serum akan meningkat lebih awal dan tetap akan meningkat selama kerusakan sel tetap berlangsung (Riswanto, 2009).

Gamma glutamyl transpeptidase salah satu enzim microsomal mengkatalisis pemindahan gugus gama glutamyl dari suatu peptide yang mengandung gugus tersebut misalnya glutation, perpindahan terjadi kepeptida lain atau ke asam amino (Vroon and Israili, 2000). Gamma glutamyl transpeptidase merupakan senyawa glikoprotein dengan bagian karbohidratnya 20%. Molekul enzim mengandung gugus sulfhidril. Enzim Gamma glutamyl transpeptidase dengan berat

molekul 68.000 dalton yang terdiri dari 2 protein, masing-masing dengan berat 46.000 dalton dan 22.000 dalton (Haurissa, 2014).

Enzim gamma glutamyl transpeptidase diproduksi di banyak jaringan, sebagian besar dibuat di dalam organ hati dan ginjal (terutama di tubulus renalis proksimal), sementara produksi dalam jumlah rendah ditemukan dalam limpa, kelenjar prostat dan otot jantung (Haurissa, 2014). Aktivitas enzim gamma glutamyl transpeptidase di dalam tubuh dapat terlihat dalam cairan-cairan tubuh seperti plasma darah, cairan amnion, dan cairan ekskresi (Vroon and Israili, 2000).

Konsentrasi enzim gamma glutamyl transpeptidase yang tinggi ditemukan di jaringan ginjal dan hepatobiliaris. Rentang nilai normal dalam pemeriksaan gamma glutamyl transpeptidase adalah 0 hingga 50 IU / L pada pria dan 0 hingga 30 IU / L pada wanita. Nilai normal pada pria lebih tinggi dari nilai normal perempuan disebabkan oleh konsentrasi enzim yang ada pada jaringan prostat (Vroon and Israili, 2000).

Peningkatan kadar gamma glutamyl transpeptidase serum ditemukan pada pecandu alkohol dan pasien yang menerima obat tertentu, seperti fenitoin atau fenobarbital. Alkohol merangsang mikrosomal untuk memproduksi lebih banyak enzim, tetapi juga menyebabkan kerusakan hati. Kerusakan sel hati yang dikarenakan alkohol dapat menyebabkan tingkat serum lebih tinggi secara

signifikan dari pada penyebab lain gangguan parenkim (Vroon and Israili, 2000).

Enzim gamma glutamyl transpeptidase dapat dilepaskan ke dalam sirkulasi dari ginjal dan prostat, misalnya pada pasien dengan infark ginjal atau kanker prostat. Pankreatitis dapat meningkatkan kadar gamma glutamyl transpeptidase dalam serum (Kemenkes RI, 2010).

✓ Pemeriksaan Gamma Glutamyl Transpeptidase

Metode pemeriksaan untuk tes gamma glutamyl transpeptidase adalah Fotometri Kinetik (IFCC) dengan prinsip Gamma Glutamil Transpeptidase mengkatalis perubahan glutamil moiety dari γ -glutamil-3-carboxy-4 nitranilide (GCNA) menjadi glisilglisin dengan melepaskan 5-amino-2 nitrobenzoat dengan absorbansi 405 nm. Perubahan tersebut setara dengan aktivitas gamma glutamyl transpeptidase (Kemenkes RI, 2010).

Nilai rujukan gamma glutamyl transpeptidase, yaitu:

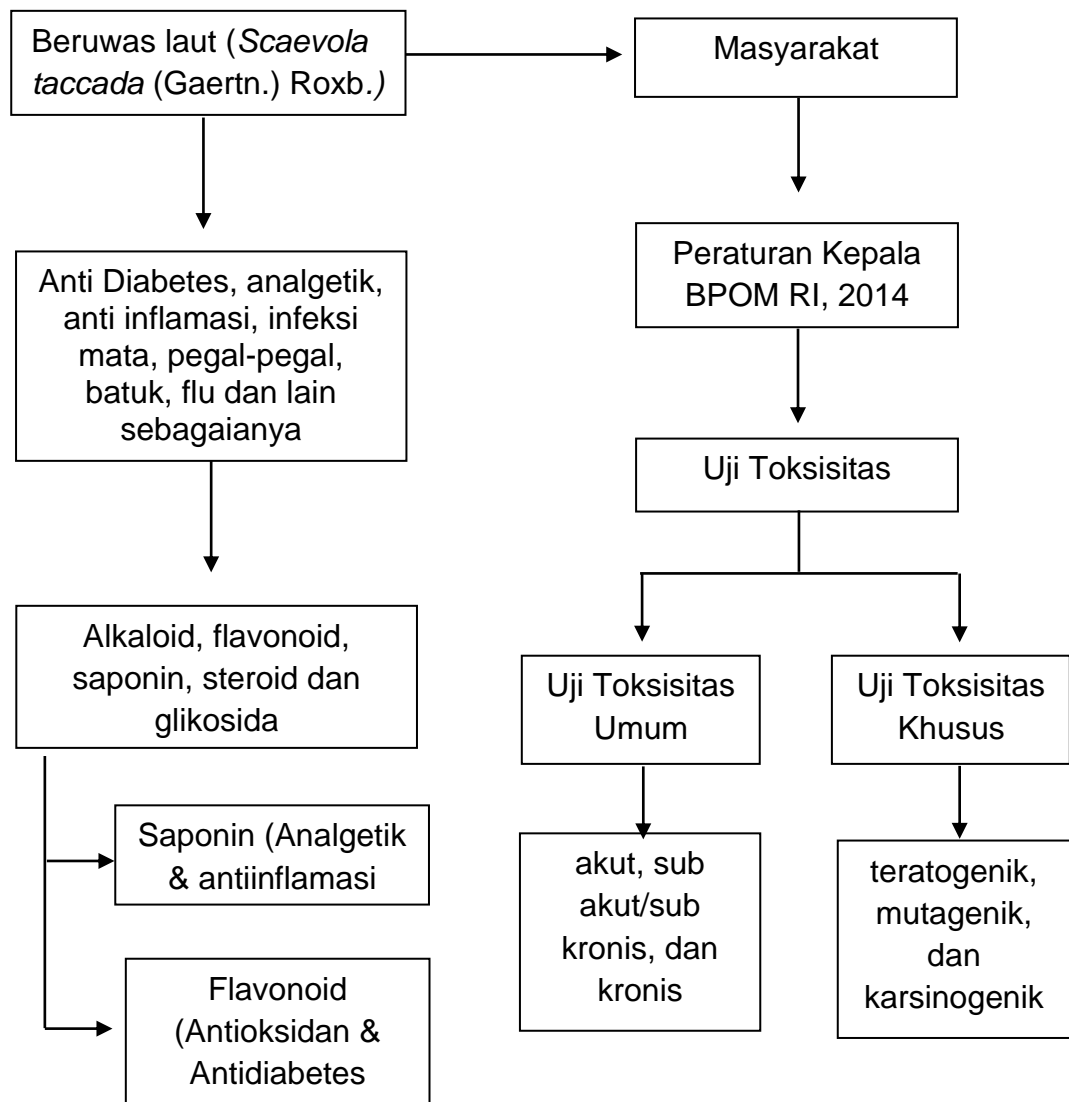
Tabel 3. Nilai Rujukan gamma glutamyl transpeptidase (GGT)

Sumber :Kemenkes RI (2010)

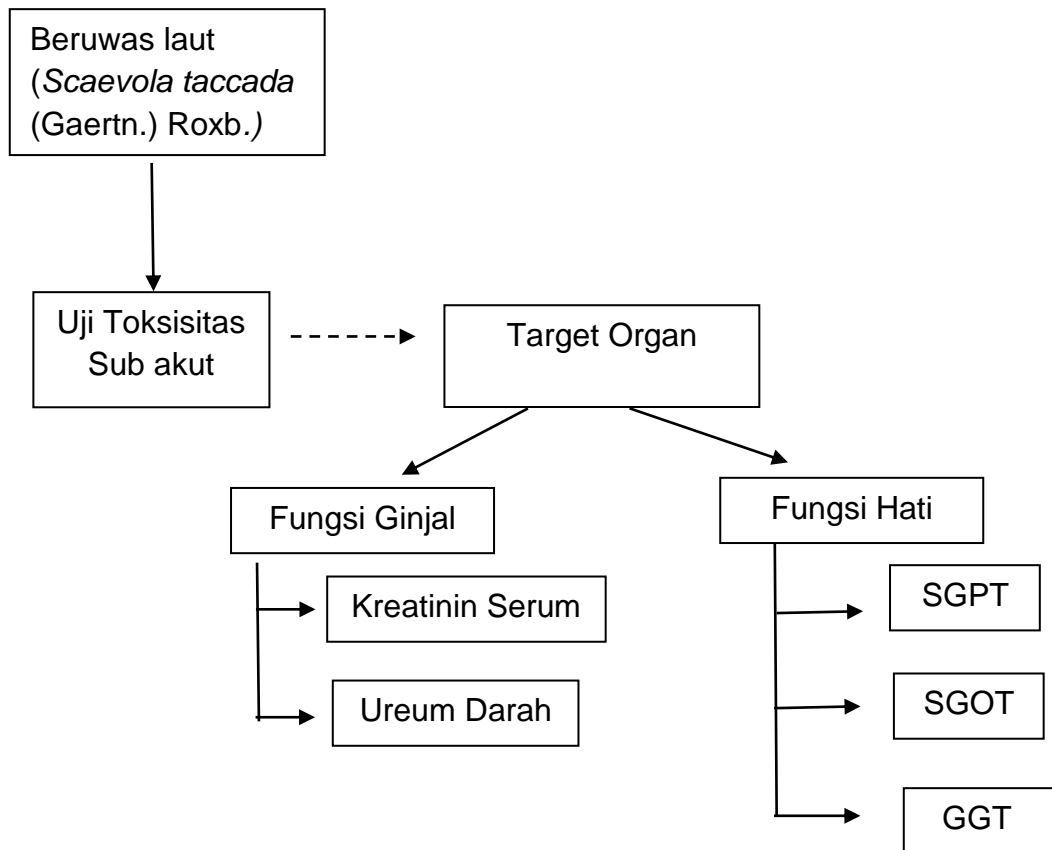
Metode	Usia	Jenis Kelamin	Konvensional (U/L)
	20-24 tahun	Lk	7-45
		Pr	4-27
	25-29 tahun	Lk	5-43
		Pr	4-26
	30-34 tahun	Lk	5-60
		Pr	3-37
	35-39 tahun	Lk	5-96
		Pr	3-25

40-44 tahun	Lk	5-82
	Pr	3-30
45-49 tahun	Lk	5-53
	Pr	4-44
50-54 tahun	Lk	7-64

L. Kerangka Teori



M. Kerangka Konsep



N. Hipotesis Penelitian

1. Hipotesis Non (H_0)

Daun beruwasi laut (*Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb.) menimbulkan efek toksik terhadap fungsi ginjal dan hati.

2. Hipotesis Alternatif (H_a)

Daun beruwasi laut (*Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb.) tidak menimbulkan efek toksik terhadap fungsi ginjal dan hati.