

SKRIPSI

UJI TOKSISITAS SUBAKUT DAUN BERUWAS LAUT (*Scaevola taccada* L.) TERHADAP PERUBAHAN HISTOPATOLOGI LAMBUNG TIKUS PUTIH JANTAN

SUBACUTE TOXICITY TEST OF *Scaevola taccada* L. LEAVES ON HISTOPATHOLOGICAL CHANGES IN THE STOMACH OF WHITE MALE RAT

Disusun dan diajukan oleh

ANNISA NOVRIANTY ASRAN

N011 17 1541



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**UJI TOKSISITAS SUBAKUT DAUN BERUWAS LAUT
(*Scaevola taccada L.*) TERHADAP PERUBAHAN HISTOPATOLOGI
LAMBUNG TIKUS PUTIH JANTAN**

**SUBACUTE TOXICITY TEST OF *Scaevola taccada L.* LEAVES ON
HISTOPATHOLOGICAL CHANGES IN THE STOMACH OF WHITE MALE
RAT**

SKRIPSI

untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana

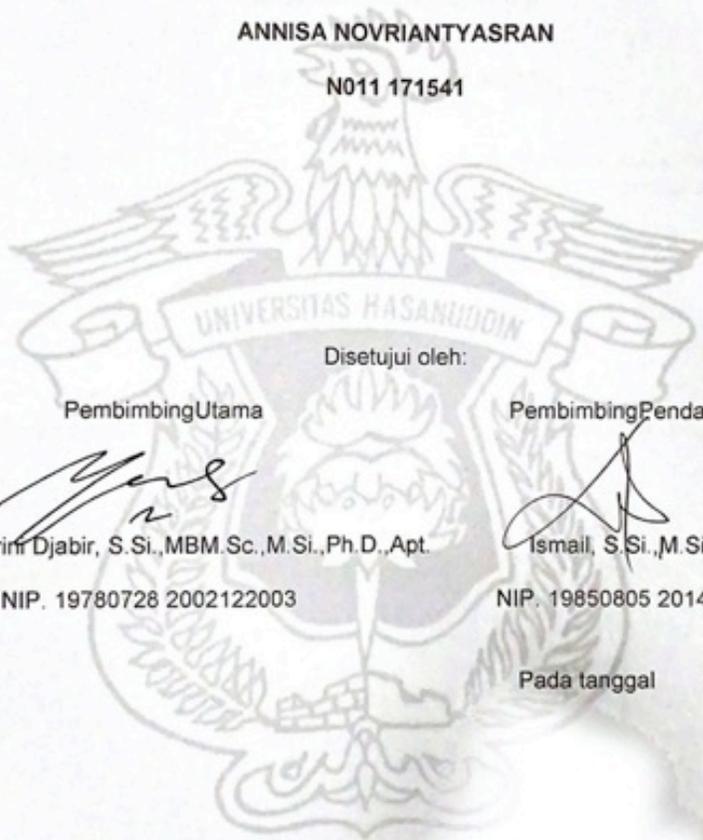
**ANNISA NOVRIANTY ASRAN
N011 17 1541**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**UJI TOKSISITAS SUBAKUT DAUN BERUWAS LAUT
(*Scaevola tacadda* (Gaernt.) Roxb). TERHADAP PERUBAHAN
HISTOPATOLOGI LAMBUNG TIKUS PUTIH JANTAN**

ANNISA NOVRIANTYASRAN

N011 171541

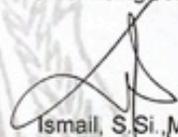


Disetujui oleh:

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


Yulia Yusrini Djabir, S.Si.,MBM.Sc.,M.Si.,Ph.D.,Apt.


Ismail, S.Si.,M.Si.,Apt.

NIP. 19780728 2002122003

NIP. 19850805 201404 1001

Pada tanggal 2021

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

UJI TOKSISITAS SUBAKUT DAUN BERUWAS LAUT
(*Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb) TERHADAP PERUBAHAN
HISTOPATOLOGI LAMBUNG TIKUS PUTIH JANTAN

Disusun dan diajukan oleh :

ANNISA NOVRIANTY ASRAN
N011 17 1541

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal __2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

PembimbingUtama

Julia Yusrini Djibir, S.Si., MBM.Sc., M.Si., Ph.D., Apt.
NIP. 19780728 2002122003

PembimbingPendamping

Ismail, S.Si., M.Si., Apt.
NIP. 19850805 201404 1001

RH, Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin



Firzan Nainu, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt

NIP.19820610 200801 1 012

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini ;

Nama : Annisa NovriantyAsran
NIM : N011171541
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa Skripsi dengan judul Uji Toksisitas Subakut Daun Beruwas Laut (*Scaevola tacadda (Gaert.) Roxb*) Terhadap Perubahan Histopatologi Lambung Tikus Putih Jantan adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari skripsi karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerimasanksi.

Makassar, 20 Agustus 2021

Yang Menyatakan



Annisa Novrianty Asran

UCAPAN TERIMA KASIH

Bismillahirrahmanirrahim, alhamdulillah robbil alamin atas segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah Subhana Wa Ta'ala atas segala berkat, rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini sebagai salah satu persyaratan untuk menyelesaikan studi dan memperoleh gelar S1 pada program studi di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Penulis juga menyadari bahwa pada penyusunan skripsi ini, banyak masalah dan kendala yang dihadapi, namun dengan adanya doa dan dukungan dari berbagai pihak maka skripsi tidak akan dapat terselesaikan dengan baik. Oleh karena itu, perkenankan penulis menyampaikan dengan tulus dan penuh rasa hormat untuk menyampaikan banyak terima kasih kepada :

1. Ibu Yulia Yusrini Djabir, S.Si., MBM.Sc., M.Si., Ph.D., Apt., selaku pembimbing utama dan Bapak Ismail, S.Si., M.Si., Apt selaku pembimbing kedua yang dengan ikhlas telah meluangkan waktu, memberikan petunjuk dan kesabaran didalam membimbing dan pengarahan kepada penulis mulai dari awal rencana penelitian, penulisan skripsi hingga sampai penulis menyelesaikan skripsi ini.

2. Bapak Dr. Andi Ilham Makhmud, Dipl.Sc., MM. dan bapak Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt. Selaku penguji yang telah memberikan kritik dan saran dalam penyelesaian skripsi penulis hingga dapat meraih gelar sarjana.
3. Kepada Bapak Dekan dan Wakil-wakil Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
4. Terkhusus kepada kedua Orang Tua, kepada Mama dan Bapak yang tidak pernah sedikitpun lelah dalam mendo'akan dan juga menyemangati penulis selama dari awal masuk perkuliahan hingga skripsi ini selesai.
5. Bapak dan Ibu dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah memberikan ilmu, tenaga dan nasihat serta banyak pengalaman yang telah diberikan selama penulis menjalani perkuliahan ini dan juga untuk seluruh staf Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah membantu penulis dalam pengurusan administrasi selama perkuliahan hingga penulis akan meraih gelar sarjana.
6. Teman-teman seperjuangan Selin Ariani, Annisa Erika, Nur Syafebriani, Nurushofa Aulia, Andi Nurul Agustiani, Aprilia Holy, yang selalu berbagi kebersamaan, tempat berbagi cerita, menjadi saudara selama penulis menempuh pendidikan dan yang selalu memberikan semangat kepada penulis.
7. Teman-teman seperjuangan dari kampung Andi Indah patikkai, Eka Damayanti, Ayu kurniah sahti, Elma Apriliani, Ziqrhatul Nurjainnah, Febri wahyuni, Anggi dwi putri, Andi Bhau Asni, Allysa tasya Milano Dan Firdan

akbar yang telah banyak meluangkan waktu dan membantu saya selama perjalanan awal dari kuliah hingga menempuh semester akhir karena sudah menemani, menjadi tempat cerita, selalu menerima saya dalam suka dan duka, dan banyak memberikan semangat.

8. Teman-teman angkatan “CLOSTRIDIUM” yang telah bersama-sama dengan penulis dari awal dan sama-sama berjuang untuk meraih mimpi di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa dalam skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan dan masih terdapat banyak kesalahan yang tidak disadari oleh penulis. Semoga Allah SWT membalas semua kebaikan yang telah diberikan dan semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi pembangunan dan pengembangan ilmu pengetahuan khususnya dibidang Farmasi. Aamiin.

Makassar, Mei 2021

Annisa Novrianty Asran

ABSTRAK

ANNISA NOVRIANTY ASRAN. *Uji Toksisitas Subakut Daun Beruwas Laut (Scaevola taccada L.) terhadap Perubahan Histopatologi Lambung tikus putih Jantan.* (dibimbing oleh Yulia Yusrini Djabir dan Ismail).

Beruwas laut (*Scaevola taccada*) memiliki berbagai efek farmakologis yang telah dibuktikan secara empiris diantaranya sebagai anti inflamasi, analgesi, antioksidan, anti diabetes dan anti kanker. 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. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi efek toksik daun beruwas laut dengan melihat perubahan histopatologi lambung tikus putih jantan. Penelitian ini menggunakan 20 ekor tikus putih yang dibagi ke dalam 4 kelompok, 1 kelompok kontrol dan 3 kelompok pemberian ekstrak etanol daun beruwas laut dengan dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB dan 600 mg/kgBB, dengan pemberian ekstrak selama 14 hari. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat kerusakan seperti inflamasi sel radang, edema, kongesti dan erosi. Dapat disimpulkan bahwa pada dosis 200 mg/kgBB aman untuk digunakan namun bersifat toksik pada dosis 600 mg/kgBB baik pada organ lambung ketika digunakan 14 hari.

Kata Kunci : Toksisitas subakut, Daun Beruwas Laut, Lambung.

ABSTRACT

ANNISA NOVRIANTY ASRAN. *Subacute Toxicity Test of Sea Grapefruit Leaves (Scaevola taccada L.) on Gastric Histopathological Changes in Male White Rats* (Supervised by Yulia Yusrini Djabir and Ismail)

Beach naupaka (*Scaevola taccada*) has various pharmacological effects that have been empirically proven including anti-inflammatory, analgesic, antioxidant, anti-diabetic and anti-cancer properties. Toxicity test is a test to measure the toxicity of a substance in a biological system and to obtain typical dose-response data from the test substance. This study aimed to evaluate the sub-acute toxicity effect of Beach naupaka ethanolic extract on gastric tissue at a dose . This study used 20 rats divided into 4 groups, 1 control group and 3 groups receiving Beach naupaka ethanolic extract with a dose of 200,400 and 600 mg/kg for 14 days. The results showed that Beach naupaka ethanolic extract caused damage in gastric tissue, including inflammation, edema, congestion and erosion at the high dose. It can be concluded that at a dose of 200 mg/kgBW, the extract is safe to use but toxic at a dose of 400 and 600 mg/kgBW when used for 14 days.

Keywords : Subacute Toxicity, Beach neupaka, Gastric.

DAFTAR ISI

Halaman

UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	iv
BAB I	1
PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
II.1 Daun beruas laut (<i>Scaevola taccada</i> (Gaertn.) Roxb.)	5
II.1.1 Klasifikasi Tanaman (National Tropical Botanical Garden, 2011)	5
II.1.2 Morfologi tumbuhan	5
II.1.3 Nama Daerah (Plantamor, 2008).....	6
II.1.4 Kandungan tanaman.....	6
II.2 Lambung.	8
II.3 Fisiologi Lambung.....	12
II.5 Histologi Mukosa Lambung.....	14

II.7.	Mukosa dan Submukosa	16
II.8	Kongesti Vaskular	16
II.11	Tikus Putih (<i>Rattus novergicus</i>).....	19
2).	Fisiologi.....	20
II.12	Toksisitas.....	22
BAB III.....		31
METODE PENELITIAN		31
III.1	Bahan dan Alat.....	31
III.7	Pengamatan Preparat Histopatologi Lambung Tikus	37
BAB IV		39
HASIL DAN PEMBAHASAN.....		39
BAB V		48
PENUTUP.....		48
V.1	Kesimpulan.....	48
V.2	Saran.....	48
DAFTAR PUSTAKA.....		49

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Tabel karakterisasi daun beruwas laut	9
2. Tabel kriteria penggolongan sediaan uji (pada tikus)	12
3. Tabel kriteria penggolongan sediaan uji	13
4. Tabel pengaturan waktu pada tahap Prosesing dan Embedding	31
5. Tabel tahap pewarnaan Mayer Hematoxylin Eosin	32
6. Tabel kriteria dan tingkat kerusakan histopatologi pada jaringan	33
7. Hasil pemeriksaan kerusakan jaringan	35

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Tanaman daun beruwas laut	6
2. Lambung	14
3. Kelenjar Lambung	19
4. Infiltrasi Sel Radang	23
5. Infiltrasi eosinophil pada peradangan	23
6. Vasodilatasi ringan dan kongesti	25
7. Erosi epitel	26
8. Gastropati reaktif	28
9. Tikus putih	28
10. Histopatologi lambung tikus kelompok kontrol sehat	38
11. Histopatologi lambung tikus kelompok EDBL 10%	39
12. Histopatologi lambung tikus kelompok EDBL 20%	40
13. Histopatologi lambung tikus kelompok EDBL50%	42
14. Proses pemberian pakan pada tikus	61
15. Daun beruwas laut (sampel)	61
16. Aquadest (pembawa)	61
17. Pemberian larutan stok EDBL	61
18. Pengukuran BB tikus putih	62

19. Proses pembedahan tikus putih	62
20. Preparat histopatologi lambung tikus	62
21. Proses pengamatan preparate histopatologi	62

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Rekomendasi Persetujuan Etik	55
2. Skema Kerja Penelitian	57
3. Perhitungan Dosis	59
4. Dokumentasi Penelitian	61

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Pengobatan tradisional yang berkembang di Indonesia merupakan warisan dari nenek moyang. Pengobatan tradisional Indonesia biasanya berasal dari bahan-bahan alam yang ada disekitar lingkungan tempat tinggal (Murtie,2013). Menurut *World Health Organizing* (WHO) sebanyak 80% penduduk di negara berkembang dan 65% penduduk di negara maju memilih menggunakan obat tradisional (Oktarlina *et al.*, 2018).

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 tradisional merupakan aset nasional yang perlu digali, diteliti, dikembangkan dan dioptimalkan pemanfaatannya (Depkes RI, 2000).

Salah satu tumbuhan atau bahan alam yang dimanfaatkan masyarakat sebagai bahan obat adalah daun beruwas laut (*Scaevola taccada*). Beruwas laut (*Scaevola taccada*) memiliki berbagai efek farmakologis yang telah dibuktikan secara empiris diantaranya sebagai anti inflamasi, analgesi, antioksidan, anti diabetes dan anti kanker. di Kabupaten Pinrang, Propinsi

Sulawesi Selatan, menyebut tanaman ini dengan nama Sawi Laut dan telah digunakan untuk mengobati penyakit Diabetes Mellitus (Rahmawati, 2013) . Selain obat tradisional mudah didapat, efek samping yang ditimbulkan relative kecil jika selain penggunaannya sesuai dosis, ketetapan waktu penggunaan, ketetapan cara pemilihan obat sesuai indikasi dan tanpa penyalahgunaan (Sari, 2006).

Masyarakat sering menganggap bahwa obat tradisional selalu aman dan tidak ada resiko bahaya bagi kesehatan dan keselamatan konsumen. Namun banyak studi telah menunjukkan bahwa beberapa jenis obat tradisional dan atau bahannya diketahui toksik, baik sifat bawaannya maupun akibat kandungan bahan asing yang berbahaya (Kemenkes RI, 2007; Aminullah, 2019). Sediaan obat bahan alam dapat dikatakan aman apabila keamanannya telah diuji toksisitasnya menggunakan hewan uji meliputi uji toksistas akut sub-akut kronis dan mutagenik , serta terbukti aman digunakan pada manusia (BPOM, 2008).

Uji toksisitas adalah suatu uji untuk mendeteksi efek toksik suatu zat pada sistem biologi dan untuk memperoleh data 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 dan sub akut, 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). Pengujian toksisitas menggunakan berbagai macam pengujian yang berbeda terhadap spesies hewan dengan pemberian jangka Panjang , pemantauan aspek fisiologis secara rutin , parameter biokimia , kelainan dan pemeriksaan post mortem rinci pada akhir percobaan untuk mendeteksi kelainan secara fisik dan hitologis (Cunny,2014). 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).

Lambung merupakan salah satu bagian organ pencernaan dan terletak di antara bagian akhir dari esofagus dan awal dari usus halus. Pemberian obat/makanan melalui rute per oral masuk ke dalam traktus gastrointestinal yang memungkinkan paparan zat yang membahayakan pada lambung. Pada lambung terjadi proses pencernaan berupa motilitas, sekresi dan digesti. Proses digesti di lambung dibantu oleh berbagai sekresi lambung, seperti hidrogen klorida dari sel parietal, yang merupakan faktor penting untuk menginisiasi dan mengoptimalkan kerja enzim pepsinogen serta prokimosin. Senyawa toksik yang masuk per oral dapat mengganggu

fungsi sekretorik dan keberadaan lapisan mukosa lambung sehingga berdampak terjadi lesi dan inflamasi pada lambung (Hayes, 2014).

Berdasarkan latar belakang diatas peneliti merasa penting untuk melakukan penelitian mengenai toksisitas sub-akut ekstrak daun Beruwas laut (*Scaevola taccada*) terhadap jaringan lambung tikus putih, dengan harapan penelitian ini dapat menjadi sumber informasi keamanan ekstrak daun Beruwas laut sebagai obat tradisional.

1.2 Rumusan masalah

Apakah ekstrak daun beruwas laut (*Scaevola taccada*) dapat menimbulkan efek toksis pada organ lambung dilihat dari kerusakan histologi lambung tikus putih ?

1.3. Tujuan Penelitian

Untuk menentukan efek toksik ekstrak daun beruwas laut (*Scaevola taccada*) terhadap organ lambung berdasarkan parameter histopatologi lambung tikus putih (*Rattus norvegicus*).

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Daun beruwass laut (*Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb.)

II.1.1 Klasifikasi Tanaman (National Tropical Botanical Garden, 2011).

Kingdom : Plantae

Subkingdom : Tracheobionta

Division : Magnoliophyta

Class : Magnoliopsida

Order : Asterales

Family : Goodeniaceae

Genus : *Scaevola*

Spesies : *Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb.



**Gambar 1. Daun beruwass laut
(National tropical botanical
garden, 2011).**

II.1.2 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 (Maysatria, 2011).

Pada pemeriksaan morfologi menunjukkan bahwa tumbuhan ini termasuk dalam kelas magnoliopsida, yang merupakan tumbuhan dengan sistem perakaran tunggang. Pada irisan membujur daun 45 terdapat stomata dengan tipe diastik, sel penutup dan sel tetangga. Pada penetapan fisis serbuk diperoleh kadar abu total 31,01% kadar abu dan kadar abu yang tidak larut asam 19,33 %. Penetapan kadar sari dari serbuk diperoleh kadar sari yang larut air 67,62 % dan kadar sari yang larut etanol 49,80 %. Pada Identifikasi komponen kimia terhadap serbuk diperoleh hasil positif terhadap alkaloid dan saponin (Muhammad T, 2012).

II.1.3 Nama Daerah (Plantamor, 2008).

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

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

II.1.4 Kandungan tanaman

Beruwas laut (*scaevola taccada*) memiliki kandungan adanya alkaloid, flavonoid, glikosida, terpenoid, lipid dan saponin sebagai anti inflamasi. *Scaevola taccada* juga dapat digunakan sebagai anti jamur terhadap jamur *pythium insidiosum* karena memiliki senyawa scataccanol dan dapat digunakan sebagai antioksidan. Sebuah studi menyatakan bahwa skrining

fitokimia awal daun ekstrak *Scaevola taccada* mengungkapkan adanya alkaloid, flavonoid, lipid, terpenoid, glikosida dan saponin. (Meijin M, 2009; Chandran A, Arunachalam G, 2013a, 2015b; Rahmawati, et.al., 2014; & Suthiwong J et, al., 2016).

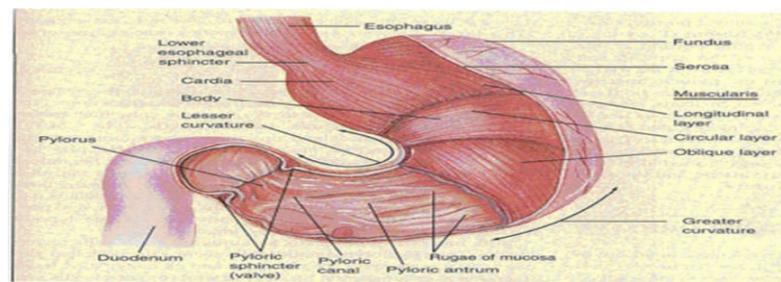
II.1.5 Aktivitas farmakologi tanaman

Beruwias laut (*Scaevola taccada*) merupakan tumbuhan yang habitatnya berada pada daerah pesisir pantai. Tumbuhan ini hidup di tanah pasir berkerikil dan berfungsi sebagai pencegah erosi pantai. Oleh masyarakat pesisir secara empiris, tumbuhan *Scaevola taccada* digunakan sebagai obat-obatan. Beberapa bagian tumbuhan yang dimanfaatkan menjadi obat diantaranya daun digunakan sebagai obat tetes telinga dan buah digunakan sebagai obat tetes mata (Rudianto et al. 2019). Skrining fitokimia awal *Scaevola taccada* menunjukkan adanya protein, fenol, karbohidrat dan glikosida (Manimegalai et al. 2012).

Beruwias laut (*Scaevola taccada* (Gaertn.) Roxb.) memiliki beberapa manfaat dalam pengobatan. Di Filipina, rebusan akar dipakai untuk mengobati penyakit beri-beri, infeksi siphilis dan disentri. Di Thailand, akar dan daunnya digunakan untuk pengobatan 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).

Aktivitas farmakologis dari beruwah laut (*Scaevola taccada*) telah melaporkan adanya efek antiinflamasi (Rahmawati, 2014), antioksidan (Rudianto, dkk, 2019), antimikroba (Said, dkk, 2012) dan antikanker (Chandran, 2015). Komponen atau senyawa kimia yang terkandung dalam tanaman beruwah laut berupa alkaloid, flavonoid, saponin, steroid dan glikosida (Rahmawati, 2013).

II.2 Lambung.



Gambar 2. Anatomi eksternal dan internal lambung mamalia (Tortora dan Grabowski, 1996)

Lambung adalah bagian dari saluran pencernaan yang dapat mekar paling banyak terutama didaerah epigaster, dan sebagian di sebelah kiri daerah hipokondriak dan umbilikal.

Lambung terdiri dari bagian atas fundus uteri berhubungan dengan oesofagus melalui orifisium pilorik, terletak di bawah diafragma di depan pankreas dan limpa, menempel disebelah kiri fundus uteri. Secara anatomis lambung terdiri dari :

1. Fundus Fentrikuli, bagian yang menonjol keatas terletak sebelah kiri osteum kardium dan biasanya penuh berisi gas.
2. Korpus Ventrikuli, setinggi osteum kardium, suatu lekukan pada bagian bawah kurvatura minor.
3. Antrum Pilorus, bagian lambung berbentuk tabung mempunyai otot yang tebal membentuk spinter pilorus.
4. Kurvatura Minor, terdapat sebelah kanan lambung terbentang dari osteum lkardiak sampai ke pilorus.
5. Kurvatura Mayor, lebih panjang dari pada kurvatura minor terbentang dari sisi kiri osteum kardiakum melalui fundus fentrikuli menuju ke kanan sampai ke pilorus inferior. Ligamentum gastro lienalis terbentang dari bagian atas kurvatura mayor sampai ke limpa.
6. Osteum Kardiakum, merupakan tempat dimana esofagus bagian abdomen masuk ke lambung. Pada bagian ini terdapat orifisium pilorik (Setiadi, 2007). Lambung terletak dibawah diafragma didepan pankreas dan limfa menempel pada sebelah kiri fundus. Kedua ujung lambung dilindungi oleh sfingter yang mengatur pemasukan dan pengeluaran. Sfingter kardia atau sfingter esofagus bawah, mengalirkan makanan masuk kedalam lambung dan mencegah refluks isi lambung memasuki esofagus kembali.

Daerah lambung terdapat tempat pembukaan sfingter kardia dikenal dengan nama daerah kardia. Di saat sfingter pilorikum berelaksasi makanan masuk ke dalam duodenum dan ketika berkontraksi sfingter ini akan

mencegah terjadinya aliran balik isi usus halus ke dalam lambung. Sfingter pilorus memiliki arti klinis yang penting karena dapat mengalami stenosis (penyempitan pilorus yang menyumbat) sebagai komplikasi dari penyakit tukak lambung. Stenosis pilorus atau pilorospasme terjadi bila serat-serat otot disekelilingnya mengalami hipertropi atau spasme sehingga sfingter gagal berelaksasi untuk mengalirkan makanan dari lambung ke dalam duodenum.

Lambung terdiri atas empat bagian yaitu :

a. Tunika serosa atau lapisan luar Merupakan bagian dari peritonium viseralis. Dua lapisan peritonium viseralis menyatu pada kurvatura minor lambung dan duodenum dan terus memanjang ke arah hati, membentuk omentum minus. Lipatan peritonium yang keluar dari satu organ menuju ke organ lain disebut sebagai ligamentum. Omentum minor terdiri atas ligamentum hepatogastrikum dan hepatoduodenalis , menyokong lambung sepanjang kurvatura minor sampai ke hati. Pada kurvatura mayor, peritonium terus ke bawah membentuk omentum mayus, yang menutupi usus halus dari depan seperti apron besar. Saku omentum minus adalah tempat yang sering terjadi penimbunan cairan (pseudokista pankreatikum) akibat komplikasi pankreatitis akut.

b. Lapisan berotot (Muskularis)

Tersusun dari tiga lapis otot polos yaitu :

1) Lapisan longitudinal, yang paling luar terbentang dari esofagus ke bawah dan terutama melewati kurvatura minor dan mayor.

2) Lapisan otot sirkuler, yang ditengah merupakan lapisan yang paling tebal dan terletak di pilorus serta membentuk otot sfingter dan berada dibawah lapisan pertama.

3) Lapisan oblik, lapisan yang paling dalam merupakan lanjutan lapisan otot sirkuler esofagus dan paling tebal pada daerah fundus dan terbentang sampai pilorus.

c. Lapisan submukosa Terdiri dari jaringan areolar jarang yang menghubungkan lapisan mukosa dan lapisan muskularis. Jaringan ini memungkinkan mukosa bergerak bersama gerakan peristaltik. Lapisan ini mengandung pleksus saraf dan saluran limfe.

d. Lapisan mukosa Lapisan dalam lambung tersusun dari lipatan-lipatan longitudinal yang disebut rugae.

Ada beberapa tipe kelenjar pada lapisan ini yaitu :

1) Kelenjar kardia, berada dekat orifisium kardia. Kelenjar ini mensekresikan mukus.

2) Kelenjar fundus atau gastrik, terletak di fundus dan pada hampir seluruh korpus lambung. Kelenjar gastrik memiliki tiga tipe utama sel yaitu :

a) Sel-sel zimogenik atau chief cell, mensekresikan pepsinogen diubah menjadi pepsin dalam suasana asam.

b) Sel-sel parietal, mensekresikan asam hidroklorida dan faktor instrinsik.

Faktor instrinsik diperlukan untuk absorpsi vitamin B12 di dalam usus halus.

Kekurangan faktor instrinsik akan mengakibatkan anemia pernisiiosa.

c) Sel-sel mukus (leher), di temukan di leher fundus atau kelenjar-kelenjar gastrik.

Sel-sel ini mensekresikan mukus. Hormon gastrin diproduksi oleh sel G yang terletak pada daerah pilorus lambung. Gastrin merangsang kelenjar gastrik untuk menghasilkan asam hidroklorida dan pepsinogen. Substansi lain yang di sekresikan oleh lambung enzim dan berbagai elektrolit, terutama ion natrium, kalium, dan klorida (Price, 2005).

II.3 Fisiologi Lambung

a) Fungsi motorik fungsi reservoir yaitu menyimpan makanan sampai makanan tersebut sedikit demi sedikit dicernakan dan bergerak pada saluran cerna. Menyesuaikan peningkatan volume tanpa menambah tekanan dengan relaksasi resektif otot polos diperantai saraf vagus dan dirangsang oleh gastarin.

b) Fungsi mencapur memecahkan makanan menjadi partikel-partikel kecil dan mencampurnya dengan getah lambung melalui kontraksi otot yang mengelilingi lambung.

c). Fungsi pengosongan lambung diatur oleh pembukaan spingter pylorus yang dipengaruhi oleh viskositas, volume, keasaman, aktivitas osmotic, keadaan fisik serta oleh emosi, obat – obatan dan kerja.

d). Fungsi pencernaan dan sekresi

- a). Pencernaan protein oleh pepsin dan HCL dimulai lambung, pencernaan karbohidrat dan lemak oleh amylase dan lipase dalam lambung kecil peranannya.
- b). Sintesis dan pelepasan gastrin dipengaruhi oleh protein yang dimakan, peregangan antrum, alkalinisasi antrum dan rangsangan vagus.
- c). Sekresi faktor instrinsik memungkinkan absorbs vitamin B.12.
- d) Sekresi mucus membentuk selubung yang melindungi lambung serta berfungsi sebagai pelumas sehingga makanan lebih mudah diangkut (Sylvia, 2005).

II.4 Sekresi

Setiap hari lambung mengeluarkan sekitar 2 liter cairan lambung. Dimana Permukaan lumen lambung memiliki kantong yang dalam yang dibentuk oleh lipatan mukosa lambung. Sel parietal yang terdapat pada kelenjar oksintik di fundus dan korpus lambung adalah sumber produksi asam lambung. Sel parietal memiliki kemampuan dalam mengatur keasaman atau konsentrasi ion hidrogen (Guyton, 2006).

Reseptor H-2, sebuah subtipe reseptor histamin, ditemukan oleh Sir James Black pada tahun 1971, sebagai mediator penting dalam asam lambung. Reseptor histamin berada pada lapisan basolateral dan sel parietal. Adanya histamin pada reseptor H-2 akan mengaktifasi adenilsiklase dan terjadi peningkatan konsentrasi cyclic-adenosin monophosphate (c-AMP)

intraselular. Peningkatan konsentrasi c-AMP¹² mengaktifasi pomproton (hidroksida kalium ATP-ase) pada sel parietal untuk mensekresi ion hidrogen (H⁺) menggantikan posisi ion kalium (K⁺) (Guyton, 2006).

II.5 Histologi Mukosa Lambung

Lambung memiliki empat lapisan utama: serosa, muskular, submukosa dan mukosa. Mukosa lambung terdiri atas tiga lapisan yaitu epitel, lamina propria, dan mukosa muskularis. Mukosa lambung terdiri atas epitel selapis silindris dan membentuk sumur-sumur lambung (foveola gastrika). Foveola gastrika memiliki kedalaman yang bervariasi yang khas untuk bagian-bagian lambung. Terdapat lapisan jaringan ikat longgar di bawah epitel yaitu lamina propria yang mengisi celah di antara kelenjar gastrika.

Lapisan luar mukosa dibatasi oleh otot selapis tipis yaitu mukosa muskularis yang terdiri atas lapisan sirkuler di dalam dan longitudinal di luar. Mukosa gaster kosong membentuk banyak lipatan yang dinamakan rugae. Lipatan ini bersifat sementara yang timbul akibat kontraksi lapisan otot polos yaitu mukosa muskularis. Lipatan ini menghilang apabila lambung dalam kondisi penuh. Lapisan submukosa terletak di bawah mukosa muskularis. Lapisan ini mengandung banyak pembuluh life, kapiler, arteriol besar dan venula. Submukosa mengandung jaringan ikat yang lebih padat dan mengandung lebih banyak serat kolagen dibandingkan lamina propria. Lapisan otot dari lambung terdiri dari tiga lapis otot polos yaitu otot oblik, otot sirkuler dan otot longitudinal. Lapisan yang paling luar dari gaster yaitu

lapisan serosa. Lapisan serosa merupakan lapisan yang menutupi otot gaster. Lapisan ini ditutupi oleh epitel selapis gepeng peritoneum visceral.

Kardia gaster memiliki kelenjar kardia tubular simpleks atau bercabang yang berfungsi menghasilkan mukus dan lisozim untuk membunuh bakteri. Pada bagian fundus dan korpus terdapat banyak kelenjar gastrik tubular bercabang yang memiliki tiga sampai tujuh kelenjar. Adapun sel-sel kelenjar lambung memiliki fungsi utama dalam lambung, seperti: sel mukosa leher yang berfungsi untuk menyekresikan mukus, sel parietal yang berfungsi menyekresikan asam hidroklorida (HCl) dan faktor intrinsic, sel zimogen yang berfungsi untuk menghasilkan enzim pepsinogen, sel enteroendokrin yang berfungsi untuk menyekresikan serotonin, serta sel-sel punca yang berfungsi untuk berdiferensiasi menjadi sel-sel lainnya (Mescher, 2014).

II.6 Infiltrasi Sel Inflamasi

Inflamasi ditandai dengan adanya sekumpulan sel radang pada preparat biopsi lambung. Sel radang yang ditemukan bervariasi, seperti makrofag, netrofil, limfosit atau sel plasma. Jenis sel radang dominan dapat menentukan jenis gastritis. Jika terdapat banyak sel netrofil, maka penyakit ini berada pada fase akut, sedangkan jika ditemukan limfosit atau sel plasma, berarti pasien menderita gastritis kronis. Variasi sel-sel radang ini juga dapat ditemukan pada gastritis yang disebabkan *Helicobacter pylori*, NSAID, dan bahan kimia. Oleh karena itu, sel inflamasi menjadi poin penting dalam diagnosis gastritis (Rugge M dkk, 2011).

II.7. Mukosa dan Submukosa

Lapisan luar mukosa dibatasi oleh otot selapis tipis yaitu mukosa mukularis yang terdiri atas lapisan sirkuler di dalam dan longitudinal di luar. Mukosa gaster kosong membentuk banyak lipatan yang dinamakan rugae. Lipatan ini bersifat sementara yang timbul akibat kontraksi lapisan otot polos yaitu mukosa muskularis. Lipatan ini menghilang apabila lambung dalam kondisi penuh. Lapisan submukosa terletak di bawah mukosa muskularis. Lapisan ini mengandung banyak pembuluh life, kapiler, arteriol besar dan venula. Submukosa mengandung jaringan ikat yang lebih padat dan mengandung lebih banyak serat kolagen dibandingkan lamina propria. Lapisan otot dari lambung terdiri dari tiga lapis otot polos yaitu otot oblik, otot sirkuler dan otot longitudinal. Lapisan yang paling luar dari gaster yaitu lapisan serosa. Lapisan serosa merupakan lapisan yang menutupi otot gaster. Lapisan ini ditutupi oleh epitel selapis gepeng peritoneum visceral (Mescher, 2014).

II.8 Kongesti Vaskular

Kongesti vaskular di lapisan superfisial adalah variabel yang penting pada histopatologi lambung. Mukosa barier lambung pada umumnya melindungi lambung dari pencernaan terhadap lambung itu sendiri, prostaglandin yang memberikan perlindungan ini. Ketika mukosa barier ini rusak maka timbul peradangan pada mukosa lambung (gastritis) (Dermawan & Rahayuningsih, 2010).

Prostaglandin menyediakan penghalang mukosa pelindung dengan proses yang disebut asam autodigesti. Jika ada kerusakan pada penghalang pelindung, cedera mukosa terjadi. Cedera yang dihasilkan diperburuk oleh pelepasan histamin dan stimulasi saraf vagus, asam hidroklorat kemudian berdifusi kembali ke mukosa dan melukai pembuluh darah kecil. Perlahan-lahan menyebabkan perubahan patologis gastritis seperti kongesti vaskular (Ignatavicius, 2010).

II.9 Erosi

Scara mikroskopis erosi mukosa pada lambung nonkelenjar dengan derajat keparahan sedang terlihat dengan adanya akumulasi cairan edema di bawah lapisan keratin, hemorrhagi, edema submukosa disertai dengan infiltrasi sel radang. Sedangkan erosi mukosa dengan derajat keparahan berat telah mengarah ke pembentukan ulkus. Pada daerah di sekitar erosi mukosa atau ulkus terdapat fokus erosi yang terdiri atas sel parietal dan sel chief yang nekrosa. Jika jaringan yang nekrosis terletak pada permukaan tubuh (misalnya, sepanjang epitel saluran pencernaan), maka jaringan itu akan dengan mudahnya mengelupas, sambil meninggalkan celah pada permukaan yang membentuk ulkus pada lambung kelenjar (Abrams, 1994).

Pada level tertentu jika jumlah sel yang rusak terlalu tinggi maka kerusakan sel akan bersifat permanen dan akhirnya terjadi kematian sel (nekrosa). Nekrosa merupakan proses kematian sel atau kematian kelompok sel yang masih merupakan bagian dari organisme hidup dengan penyebab

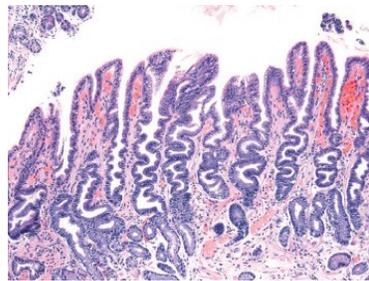
yang bervariasi. Nekrosa dapat terjadi akibat bahan beracun, aktivitas mikroorganisme, defisiensi pakan dan kadang-kadang gangguan metabolisme. Umumnya sel yang mengalami nekrosa menunjukkan perubahan pada inti dan sitoplasma. Inti akan mengecil dan berwarna biru (lebih gelap), mirip sel limfosit, akibat penggumpalan kromatin inti (Puspitasari, 2008).

Proses ini disebut piknosis dimana inti mungkin pecah (karyorhexis) dan bahkan menghilang (karyolisis) adanya gangguan pada lambung seperti gastritis, erosi dan ulkus turut dipengaruhi oleh faktor perimbangan antara faktor agresif (asam dan pepsin) dan faktor pertahanan (defensif) dari mukosa. Faktor pertahanan ini antara lain adalah pembentukan dan sekresi mukus, sekresi bikarbonat, aliran darah mukosa dan regenerasi epitel. Chisholm (1998), menyatakan bahwa ketidakseimbangan faktor protektif dengan faktor agresif (asam dan pepsin) adalah faktor penting terjadinya erosi dan/tukak mukosa lambung. Asam lambung hanyalah salah satu faktor dari banyak faktor yang berperan dalam patogenesis tukak peptik (Julius, 1992).

II.10 Hiperplasia Foveolar

Hiperplasia foveolar adalah Semua kondisi peradangan pada mukosa lambung yang terkait dengan beberapa derajat perubahan epitel regeneratif (hiperplasia regeneratif) dan ini biasanya terlihat di situs terkait dengan erosi dan tukak lambung. Perluasan kompartemen proliferasi kelenjar lambung (di

leher wilayah) menyebabkan hiperplasia foveolar. Bahan kimia (NSAID, refluks empedu ke perut) atau rangsangan infeksi itu meningkatkan hasil pergantian sel dalam *foveolae* hiperplastik . Sebuah regenerasi atipikal dari leher kelenjar dan / atau ekspansi dari kompartemen proliferasi kelenjar mungkin membuatnya sulit untuk membedakan lesi regeneratif dari displastik (yang disebut lesi "tidak terbatas untuk neoplasia non-invasif"). Perubahan yang terjadi pada epitel oksintik sebagai akibat dari pengobatan dengan inhibitor pompa proton, sebagai respons terhadap sekresi asam dihambat, kadang-kadang dipertimbangkan sebagai perubahan hiperplastik, tetapi mungkin hanya mewakili arenovasi struktur epitel karena sitoskeletal pengaturan ulang.



Gambar 4. Gastropati reaktif (kimiawi) ditandai dengan hiperplasia foveolar (yaitu, *gastric pit* memanjang dan melingkar), kongesti vaskular, dan bundel otot polos yang memanjang ke atas pada lamina propria superfisial (Lash et al., 2015)

II.11 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) atau disebut juga disebut juga tikus norwegia adalah salah satu hewan yang umum digunakan dalam eksperimental laboratorium (Sharp & Villano, 2013).

1). **Klasifikasi**

Kingdom : Animalia
Filum : Chordata
Subfilum : Vertebrata
Class : Mamalia
Infraclass : Eutheria
Ordo : Rodentia
Subordo : Myomorpha
Famili : Muridae
Subfamili : Murinae
Genus : Rattus



Gambar 5. Tikus putih (Moore, 2000)

Spesies : *Rattus norvegicus* (Baker, et al., 2013).

2). **Fisiologi**

Spesies yang sering dipakai sebagai hewan model pada penelitian mengenai mamalia adalah *Rattus norvegicus* (Malole dan Pramono, 1989). Tikus putih digunakan untuk mempelajari dan memahami keadaan patologis yang kompleks misalnya pada penyakit diabetes mellitus dan hipertensi (Rapp, 1987). *Rattus norvegicus* memiliki beberapa keunggulan, yaitu pemeliharaan dan penanganan mudah, serta kemampuan reproduksi tinggi (Malole dan Pramono, 1989). Adapun data fisiologis tikus putih disajikan pada Tabel 1.1. Tabel 1.1 Data fisiologis tikus putih (Wolfenshon dan Lloyd, 2013). (Tabel 2).

Tabel 2. Data Fisiologis Tikus Putih

No.	Kriteria	Keterangan
1	Berat tikus dewasa	Jantan 450 – 520 g Betina 250 – 300 g
2	Kebutuhan makan	5 – 10 g/100gBB
3	Kebutuhan minum	10 ml/100gBB
4	Jangka hidup	3 – 4 tahun
5	Temperatur rektal	36°C - 40°C
6	Detak jantung	250 450 kali/menit
7	Tekanan darah	
	Sistol	84 – 134 mmHg
	Diastol	60 mmHg
8	Laju pernafasan	70 – 115 kali/menit
9	Serum protein (g/dl)	5.6 – 7.6
10	Albumin (g/dl)	3.8 – 4.8
11	Globulin (g/dl)	1.8 – 3
12	Glukosa (mg/dl)	50 – 135
13	Nitrogen ura darah (mg/dl)	15 – 21
14	Kreatinin (mg/dl)	0.2 – 0.8
15	Total bilirubin (mg/dl)	0.2 – 0.55
16	Kolesterol (mg/dl)	40 – 130

Sumber : Wolfensohn, S., dan Lloyd, M. 2013. Handbook of Laboratory Animal Management and Welfare, 4th edition, Wiley-Blackwell.

Rattus norvegicus mempunyai 3 galur, yaitu Sprague Dawley, Wistar, dan Long Evans. Galur Sprague Dawley memiliki tubuh yang ramping, kepala kecil, telinga tebal dan pendek dengan rambut halus, serta ukuran ekor lebih panjang daripada badannya. Galur Wistar memiliki kepala yang besar dan ekor yang pendek, sedangkan galur Long Evans memiliki ukuran tubuh yang lebih kecil serta bulu pada kepala dan bagian tubuh depan berwarna hitam (Malole dan Pramono, 1989). *Rattus norvegicus* adalah hewan percobaan paling populer dalam penelitian yang berkaitan dengan pencernaan (Hofstetter et al., 2005). Hewan ini dipakai dengan pertimbangan: (1) pola makan omnivora seperti manusia (Malole dan Pramono, 1989); (2) memiliki

saluran pencernaan dengan tipe monogastrik seperti manusia (Hofstetter et al., 2005); (3) kebutuhan nutrisi hampir menyamai manusia (Wolfensohn dan Lloyd, 1998); serta (4) mudah di cekok dan tidak mengalami muntah karena tikus ini tidak memiliki kantung empedu (Smith dan Mangkoewidjojo, 1989).

II.12 Toksisitas

Uji toksisitas adalah suatu pengujian pendahuluan untuk mengamati suatu aktivitas farmakologi suatu senyawa. Prinsip uji toksisitas merupakan pengujian terhadap komponen bioaktif selalu bersifat toksik jika diberikan dengan dosis tinggi dan apabila diberikan dengan dosis rendah maka akan menjadi obat. Zat atau senyawa asing yang ada di lingkungan dapat terserap ke dalam tubuh secara difusi dan langsung dan akan memengaruhi kehidupannya. Uji toksisitas digunakan untuk mengetahui pengaruh racun yang dihasilkan oleh dosis tunggal dari suatu campuran zat kimia pada hewan coba sebagai uji pra skrining senyawa bioaktif antikanker (Hamburger & Hostettmann, 1991).

Menurut bentuknya toksisitas dapat dibagi menjadi 2 bentuk, toksisitas umum (akut, subakut/subkronis, kronis) dan toksisitas khusus (teratogenik, mutagenic, dan karsinogenik). Dalam uji toksisitas juga perlu dibedakan obat tradisional yang dipakai secara singkat dan yang dipakai dalam jangka waktu lama penggunaannya (Depkes, 2000).

Pengujian toksisitas dapat dibagi menjadi tiga kelompok yaitu:

1. Uji toksisitas akut

Pengujian ini dilakukan dengan memberikan zat kimia yang sedang diuji sebanyak satu kali atau lebih dalam jangka waktu 24 jam.

2. Uji toksisitas jangka pendek (sub kronik)

Pengujian ini dilakukan dengan memberikan zat kimia yang sedang diuji tersebut berulang – ulang, biasanya setiap hari, atau lima kali seminggu, dalam jangka waktu sekitar 10% dari masa hidup hewan, yaitu 3 bulan untuk tikus atau 1 atau 2 tahun untuk anjing.

3. Uji toksisitas jangka Panjang (kronik).

Percobaan jenis ini mencakup pemberian zat kimia secara berulang selama 3-6 bulan atau seumur hewan, misalnya 18 bulan untuk mencit, 24 bulan untuk tikus atau 7-10 tahun untuk anjing dan monyet (Radji, 2008).

1) Uji Toksisitas Akut

Uji toksisitas akut merupakan pengujian untuk menentukan dan mengamati dosis lethal (LD50), LD50 merupakan dosis tunggal suatu zat yang secara statistik diharapkan dapat membunuh 50% hewan percobaan. Uji toksisitas akut ini dilakukan dengan memberikan zat kimia yang sedang diuji sebanyak satu kali selama masa pengujian dan diamati dalam jangka waktu minimal 24 jam atau lebih (7-14 hari). Uji toksisitas akut bertujuan

untuk mengamati efek toksik suatu senyawa yang bisa terjadi dalam jangka waktu yang singkat setelah pemberiannya dengan takaran tertentu. Paling tidak empat peringkat dosis yang dianjurkan dalam pengujian toksisitas akut, dosis tersebut berkisar dari dosis terendah yang tidak atau hampir tidak mematikan seluruh hewan uji sampai dengan dosis tertinggi yang dapat mematikan seluruh atau hampir seluruh hewan uji. Biasanya pengamatan dilakukan selama 24 jam, kecuali pada kasus tertentu selama 7-14 hari. Yang diamati pada pengujian ini seperti, gejala-gejala klinis, nafsu makan, bobot badan, keadaan mata dan bulu, tingkah laku, jumlah hewan yang mati, serta histopatologi organ (Loomis, 1978).

Uji toksisitas akut dapat diperoleh gambaran kerugian yang terjadi akibat peningkatan dosis tunggal dan bagaimana kematian dapat terjadi. Uji toksisitas akut dapat memberikan gambaran tentang gejala-gejala ketoksikan terhadap fungsi penting seperti gerak, tingkah laku, dan pernafasan yang dapat menyebabkan kematian. LD50 dapat dihubungkan dengan Efektif Dosis 50 (ED50) yaitu dosis yang secara terapeutik efektif terhadap 50 % dari sekelompok hewan percobaan. Hubungan tersebut dapat berupa perbandingan antara LD50 dengan ED50 dan disebut Indeks Terapeutik (IT), yaitu suatu perbandingan antara dosis obat yang memberikan efek terapi yang samar dengan dosis obat yang menyebabkan efek toksik yang nyata. Dengan kata lain, semakin besar indeks terapeutik suatu obat makin aman obat tersebut (Laurence & Bennet, 1995).

Faktor-faktor yang berpengaruh pada LD50 sangat bervariasi antara jenis yang satu dengan jenis yang lain dan antara individu satu dengan individu yang lain dalam satu jenis. Beberapa faktor tersebut antara lain: a). Speies, strain dan keragaman individu Setiap spesies dan strain yang berbeda memiliki sistem metabolisme dan detoksikasi yang berbeda juga. kemampuan bioaktivasi dan toksikasi suatu zat setiap spesies akan berbeda. Semakin tinggi tingkat keragaman suatu spesies dapat menyebabkan perbedaan nilai LD50 (Lu, 1995).

b).Perbedaan jenis kelamin , Perbedaan pada kelenjar endokrin merupakan faktor yang mempengaruhi nilai LD50 pada uji toksisitas pada hewan uji coba yang berbeda jenis kelamin. Hewan betina mempunyai sistem hormonal yang berbeda dengan hewan jantan sehingga menyebabkan perbedaan kepekaan terhadap suatu toksikan. Walaupun hewan jantan dan betina yang sama dari strain dan spesies yang sama biasanya bereaksi terhadap toksikan dengan cara yang sama, tetapi ada perbedaan secara kuantitatif yang menonjol dalam kerentanan terutama pada tikus (Lu, 1995).

c). Umur , Karena enzim untuk biotransformasi masih kurang dan fungsi ginjal belum sempurna menyebabkan hewan-hewan yang lebih muda memiliki kepekaan yang lebih tinggi terhadap obat. Sedangkan pada hewan tua kepekaan individu meningkat karena fungsi biotransformasi dan ekskresi sudah menurun (Ganong, 2002).

- d). Berat badan , Penentuan dosis dalam pengujian toksisitas akut dapat didasarkan pada berat badan. Pada spesies yang sama, berat badan yang berbeda dapat memberikan nilai LD50 yang berbeda pula. Semakin besar berat badan maka jumlah dosis yang diberikan semakin besar (Mutshler, 1991).
- e). Cara Pemberian , Dosis letal dipengaruhi pula oleh cara pemberian pemberian obat melalui suatu cara yang berbeda pada spesies yang sama akan memberikan hasil yang berbeda. Menurut Siswandono dan Bambang pada tahun 1995, pemberian obat peroral tidak langsung didistribusikan ke seluruh tubuh. Pemberian obat atau toksikan peroral didistribusikan ke seluruh tubuh setelah terjadi penyerapan di saluran cerna sehingga mempengaruhi kecepatan metabolisme suatu zat di dalam tubuh (Mutshler, 1991).
- f). Faktor lingkungan , Faktor lingkungan yang mempengaruhi toksisitas akut antara lain temperatur, kelembaban, iklim, perbedaan siang dan malam. Perbedaan temperatur suatu tempat akan mempengaruhi keadaan fisiologis suatu hewan (Ganong, 2002).
- g). Kesehatan hewan , Status hewan dapat memberikan respon yang berbeda terhadap suatu toksik. Kesehatan hewan sangat dipengaruhi oleh kondisi hewan dan lingkungan. Hewan yang tidak sehat dapat memberikan nilai LD50 yang berbeda dibandingkan dengan nilai LD50 yang didapatkan dari hewan sehat (Lu, 1995).

h). Diet , Komposisi makanan akan mempengaruhi status kesehatan hewan percobaan. Defisiensi zat makanan tertentu dapat mempengaruhi nilai LD50. Pemberian makan pada tikus harus mencakupi konsumsi pakan per hari sebesar 5 gr/100grBB, konsumsi air minum per hari sebesar 8- 11 ml/100grBB, dan diet protein sebesar 12% (Ganong, 2002).

Tujuan dilakukannya uji toksisitas akut adalah untuk menentukan potensi ketoksikan akut dari suatu senyawa dan untuk menentukan gejala yang timbul pada hewan coba (Loomis TA, 1978). Untuk uji toksisitas akut obat tradisional perlu dilakukan pada sekurang- kurangnya satu spesies hewan coba biasanya spesies pengerat yaitu mencit atau tikus (Lu, 1995). Sampel hewan coba untuk masing-masing kelompok perlakuan perlu mencukupi jumlahnya untuk memungkinkan estimasi insiden dan frekuensi efek toksik. Biasanya digunakan 4 – 6 kelompok hewan coba (Depkes, 2000).

2) Uji toksisitas Sub Kronik

Uji toksisitas subkronis adalah pengujian ketoksikan suatu senyawa pada suatu hewan coba sekurang-kurangnya tiga bulan pemberian. Uji ini ditujukan untuk mengungkapkan spektrum efek toksik senyawa uji serta untuk memperlihatkan apakah spektrum efek toksik itu berkaitan dengan takaran dosis (Donatus, 2001).

3) Uji Toksisitas Subakut/ Subkronis Oral

Uji toksisitas subakut atau uji jangka pendek merupakan uji untuk menentukan tingkat ketoksikan suatu zat atau bahan dengan dosis berulang dalam kurun waktu 14 sampai dengan 21 hari (Rahardjo, 2008).

Uji toksisitas subakut yang dilakukan hingga 28 hari memberi informasi berharga mengenai toksisitas kumulatif suatu zat, organ fisiologis dan metabolik senyawa pada paparan dalam dosis rendah. Berbagai efek buruk dapat dideteksi. Hasil dari penelitian semacam itu dapat memberikan informasi yang akan membantu dalam memilih tingkat dosis (Gandhare, dkk., 2013). Tujuan uji toksisitas subakut/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 (OECD, 2008; Lu, 2010).

II.13 Metode Ekstraksi

Ekstraksi adalah proses yang dilakukan cairan penyari untuk menarik keluar zat aktif yang beberapa terdapat pada tanaman obat. Zat aktif berada dalam sel sehingga diperlukan suatu cairan penyari untuk mengeluarkan zat aktif dari dalam sel. Adapun proses ekstraksi yang terjadi adalah masuknya

cairan penyari di dalam sel (osmosis) yang akan membuat zat aktif yang berada di dalam sel terlarut sehingga terjadi perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam sel dan cairan penyari yang berada di luar sel (difusi). Proses difusi akan terus terjadi hingga konsentrasi zat aktif yang berada di luar sel dan di dalam sel seimbang (Najib,2018).

Metode ekstraksi sangat beragam yaitu dibagi berdasarkan suhu dari sistem ekstraksi yang digunakan, proses tersarinya sampel oleh cairan penyari dan berdasarkan ragam metode yang bertujuan secara khusus untuk menarik komponen tertentu. Metode yang paling sering digunakan yaitu metode maserasi. Metode maserasi dikelompokkan dalam metode ekstraksi secara dingin. Maserasi merupakan metode ekstraksi yang sederhana karena pengerjaannya hanya dilakukan dengan cara merendam bahan simplisia dalam cairan penyari. Cairan penyari akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif. Zat aktif akan larut dan adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam sel dengan yang di luar sel, maka zat aktif (zat terlarut) akan ditarik keluar.

Peristiwa ini akan terjadi berulang kali hingga keseimbangan konsentrasi (Najib,2018).

Pada umumnya, pemilihan metode ekstraksi didasarkan pada dua aspek yaitu melihat tekstur dari sampel yang akan disari dan sifat polaritas dari senyawa yang akan disari. Bagi sampel yang memiliki tekstur keras, digunakan metode ekstraksi metode panas dan untuk sampel yang memiliki tekstur lunak dilakukan metode ekstraksi dingin. Kemudian, pemilihan didasarkan pada polaritas pelarut dimana pelarut-pelarut dengan sifat kepolaran yang tinggi akan menarik komponen polar, sedangkan pelarut dengan tingkat kepolaran yang rendah akan menarik komponen non polar. Prinsip “like dissolves like” digunakan untuk menjelaskan bagaimana mekanisme beberapa pelarut bekerja yang mengacu pada polaritas pelarut dan zat terlarut (Najib,2018).