

**UJI TOKSISITAS SUBKRONIK PRODUK HERBAL
HEPATOPROTEKTOR (HEPARMIN®) TERHADAP
FUNGSI HATI TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)
BERDASARKAN KADAR SGOT DAN SGPT**

**SUBCHRONIC TOXICITY TEST OF
HEPATOPROTECTIVE HERBAL PRODUCT
(HEPARMIN®) ON LIVER FUNCTION OF ALBINO
RATS (*Rattus norvegicus*) BASED ON SGOT AND
SGPT LEVELS**

NURFADILLA WAFIAH

N011 19 1048



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**UJI TOKSISITAS SUBKRONIK PRODUK HERBAL
HEPATOPROTEKTOR (HEPARMIN®) TERHADAP FUNGSI HATI TIKUS
PUTIH (*Rattus norvegicus*) BERDASARKAN KADAR SGOT DAN
SGPT**

**SUBCHRONIC TOXICITY TEST OF HEPATOPROTECTIVE HERBAL
PRODUCT (HEPARMIN®) ON LIVER FUNCTION OF ALBINO RATS
(*Rattus norvegicus*) BASED ON SGOT AND SGPT LEVELS**

SKRIPSI

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

**NURFADILLA WAFIAH
N011 19 1048**

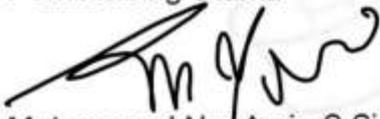
**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**UJI TOKSISITAS SUBKRONIK PRODUK HERBAL
HEPATOPROTEKTOR (HEPARMIN®) TERHADAP FUNGSI HATI TIKUS
PUTIH (*Rattus norvegicus*) BERDASARKAN KADAR SGOT DAN
SGPT**

**NURFADILLA WAFIAH
N011 19 1048**

Disetujui oleh:

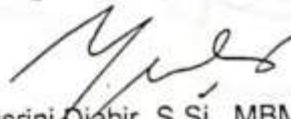
Pembimbing Utama



Muhammad Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt.

NIP. 19861111 201504 1 001

Pembimbing Pendamping,



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

NIP. 19780728 200212 2 003

Pada Tanggal, 31 Oktober 2022

**UJI TOKSISITAS SUBKRONIK PRODUK HERBAL HEPATOPROTEKTOR
(HEPARMIN®) TERHADAP FUNGSI HATI TIKUS PUTIH (*Rattus
norvegicus*) BERDASARKAN KADAR SGOT DAN SGPT**

**SUBCHRONIC TOXICITY TEST OF HEPATOPROTECTIVE HERBAL
PRODUCT (HEPARMIN®) ON LIVER FUNCTION OF ALBINO RATS
(*Rattus norvegicus*) BASED ON SGOT AND SGPT LEVELS**

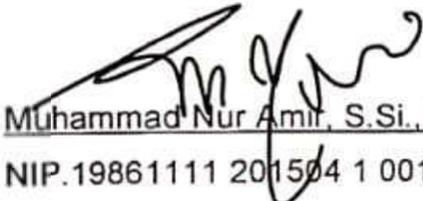
Disusun dan diajukan oleh:

**NURFADILLA WAFIAH
N011 19 1048**

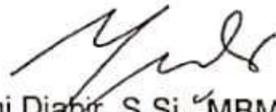
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 31 Oktober 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

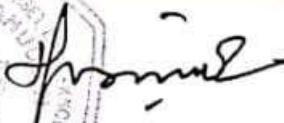
Pembimbing Utama


Muhammad Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt.
NIP.19861111 201504 1 001

Pembimbing Pendamping,


Yulia Yusrini Djafir, S.Si., MBM.Sc., M.Si., Ph.D., Apt
NIP.19780728 200212 2 003

Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin


Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm., Sc., Ph.D., Apt.
NIP.19860116.201012 2 009



PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nurfadilla Wafiah
Nim : N011 19 1048
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya dengan judul "Uji Toksisitas Subkronik Produk Herbal Hepatoprotektor (Heparmin®) Terhadap Fungsi Hati Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Berdasarkan Kadar SGOT dan SGPT" adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain bahwa skripsi yang saya tulis benar benar merupakan hasil karya saya sendiri.

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

Makassar, 31 Oktober 2022
Yang menyatakan,


Nurfadilla Wafiah

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas berkat dan rahmat-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Uji Toksisitas Subkronik Produk Herbal Hepatoprotektor (Heparmin®) Terhadap Fungsi Hati Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Berdasarkan Kadar SGOT Dan SGPT” dengan baik.

Dalam penyusunan skripsi ini penulis menyadari terdapat berbagai hambatan dan rintangan, namun berkat bantuan dari berbagai pihak atas segala doa, dukungan moril, materil, serta selalu memberikan semangat kepada penulis, skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.

Penulis juga ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Muhammad Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt. selaku pembimbing utama dan Ibu Yusrini Djabir, S.Si., MBM.Sc., M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing pendamping dengan ikhlas dan sabar telah meluangkan waktu, tenaga, serta ilmu dan arahan dalam penelitian dan membimbing penulis dalam penyusunan skripsi ini.
2. Bapak Usmar, S.Si., M.Si., Apt. dan Ibu Rina Agustina, S.Si., M.Pharm.Sc., Apt. selaku tim penguji yang telah meluangkan waktu dan memberikan saran yang membangun dalam penyusunan skripsi ini.
3. Bapak Drs. Syaharuddin, M.Si., Apt selaku dosen pembimbing akademik penulis atas segala ilmu dan arahan selama penulis menempuh menjalani studi.

4. Dekan dan para Wakil Dekan, serta seluruh staf dosen dan pegawai Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas ilmu, motivasi, bantuan, dan segala fasilitas yang diberikan kepada penulis selama menempuh studi hingga menyelesaikan penelitian ini.
5. Teman-teman Korps Asisten Biofarmasi dan Farmakologi-Toksikologi, atas segala dukungan, ilmu, dan bantuan yang telah banyak diberikan kepada penulis. Terkhusus laboran tercinta Ibu Syamsiah atas nasihat, arahan, serta motivasi yang diberikan kepada penulis selama penulis melakukan penelitian dan menempuh studi di Fakultas Farmasi.
6. Teman-teman seperjuangan, sehati, sejiwa, yakni Fitriyani, Andi Tenrisanna Haedar, Khairah Riski Guntur, Rissa Ardita Friandini, Mahira Miftahunnisa, Putri Mahfuzah, Rifqa Inayah Agus, Nurul Raizha Faradillah Syafiqah, Taffya Salsabil Nurmadjidah Harahap dan Fajrul Ramadhan yang selalu memberikan dukungan dan semangat, serta tempat meluangkan berbagi keluh-kesah, suka maupun duka selama proses perkuliahan dan dalam penyusunan skripsi ini.
7. Teman-teman pejuang penelitian “Royal”, Fitriani, Zalwa Nurul Safira, Venturini Vernanda Kombong Kila, Muhammad Fadel Rahmansyah, dan Hikmat Al-Hakim yang telah memberikan dukungan dan membantu penulis selama proses penelitian serta dalam penyusunan skripsi ini.
8. Teman-teman angkatan 2019 (DEX19EN), Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, atas dukungan, ilmu, serta kebersamaan selama penulis menempuh studi di Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin

Ucapan terima kasih tak hentinya penulis kepada Ayahanda luar biasa, Bapak Anis dan wanita tangguh, Ibunda Jumarni untuk semua doa, dukungan, energi positif, dan hangatnya kasih sayang kepada penulis. Kepada adikku, Muh. Fadil Maulana yang juga menjadi pendukung setia penulis.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan adanya saran maupun tanggapan dari berbagai pihak sehingga dapat menjadikan skripsi ini ke arah yang lebih baik.

Semoga skripsi ini dapat bermanfaat demi pengembangan ilmu pengetahuan dan dipergunakan sebaik - baiknya.

Makassar, 31 Oktober 2022



Nurfadilla Wafiah

ABSTRAK

NURFADILLA WAFIAH. *Uji Toksisitas Subkronik Produk Herbal Hepatoprotektor (Heparmin®) Terhadap Fungsi Hati Tikus Putih (Rattus norvegicus) Berdasarkan Kadar SGOT dan SGPT* (dibimbing oleh Muh. Nur Amir dan Yulia Yusrini Djabir).

Heparmin® merupakan salah satu produk jamu yang diindikasikan untuk menjaga fungsi hati atau hepatoprotektor. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh dan menentukan dosis suspensi produk Heparmin® yang menyebabkan toksisitas subkronik fungsi hati terhadap kadar SGOT dan SGPT tikus putih (*Rattus norvegicus*). Sebanyak 40 ekor hewan uji tikus dikelompokkan menjadi 4 kelompok perlakuan yaitu kelompok 1 kontrol sehat (natrium CMC 0,5%), kelompok 2 dosis rendah produk herbal hepatoprotektor (Heparmin®) (128,25 mg/kgBB), kelompok 3 dosis tengah produk herbal hepatoprotektor (Heparmin®) (359 mg/kgBB), dan kelompok 4 dosis tinggi produk herbal hepatoprotektor (Heparmin®) (1000 mg/kgBB). Analisis data menggunakan aplikasi statistik SPSS 26 dengan uji *Anova*. Hasil yang diperoleh menunjukkan produk herbal hepatoprotektor (Heparmin®) tidak menimbulkan toksisitas pada hati tikus putih berdasarkan pengukuran kadar SGPT. Kelompok dosis 1000 mg/kgBB menunjukkan aktivitas peningkatan kadar SGOT pada tikus jantan namun tidak disertai dengan peningkatan kadar SGPT sehingga tidak menunjukkan kerusakan sel hati.

Kata kunci: Heparmin®, SGOT, SGPT, hati.

ABSTRACT

NURFADILLA WAFIAH. *Subchronic Toxicity Test of Hepatoprotective Herbal Product (Heparmin[®]) on Liver Function of Albino Rats (*Rattus norvegicus*) Based on SGOT and SGPT Levels* (supervisor by Muh. Nur Amir and Yulia Yusrini Djabir).

Heparmin[®] is one of the herbal products indicated to maintain liver function or hepatoprotector. This study aims to determine the effect and determine the dose of Heparmin[®] product suspension that causes subchronic liver function toxicity on SGOT and SGPT levels in white rats (*Rattus norvegicus*). A total of 40 rats were grouped into 4 treatment groups, namely group 1 healthy control (sodium CMC 0.5%), group 2 low dose of product herbal hepatoprotector (Heparmin[®]) (128.25 mg/kgBB), group 3 middle dose of product herbal hepatoprotector (Heparmin[®]) (359 mg/kgBB), and group 4 high-dose of product herbal hepatoprotector (Heparmin[®]) (1000 mg/kgBB). Data analysis using SPSS 26 statistical application with Anova test. The results obtained showed that the product herbal hepatoprotector (Heparmin[®]) did not cause toxicity to the liver of white rats based on the measurement of SGPT levels. The dose group of 1000 mg/kgBB showed activity to increase levels of SGOT in male rats but was not accompanied by an increase in levels of SGPT so it did not show liver cell damage.

Keywords: Heparmin[®], SGOT, SGPT, liver.

DAFTAR ISI

	halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	4
I.3 Tujuan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1 Produk Herbal Hepatoprotektor (Heparmin®)	5
II.2 Toksisitas Subkronik	6
II.3 Hati	8
II.3.1 Anatomi Hati	8
II.3.2 Fisiologi Hati	10
II.4 SGOT dan SGPT	12
II.5 Humalyzer	13

II.5.1 Humalyzer 3500	13
II.5.2 Spesifikasi Alat Humalyzer	14
BAB III METODE PENELITIAN	16
III.1 Alat dan Bahan	16
III.2 Metode Kerja	16
III.2.1 Penyiapan Hewan Uji	16
III.2.2 Penyiapan Sediaan Uji	17
III.2.2.1 Pembuatan Larutan Koloidal natrium CMC 0,5%	17
III.2.2.2 Pembuatan Suspensi Isi Kapsul Heparmin®	17
III.2.3 Perlakuan pada Hewan Uji	18
III.2.4 Pengukuran Kadar SGOT dan SGPT	19
III.2.5 Pembahasan dan Analisis	19
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	20
BAB V PENUTUP	29
V.1 Kesimpulan	29
V.1 Saran	29
DAFTAR PUSTAKA	30
LAMPIRAN	33

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Hasil pengukuran kadar SGOT	21
2. Hasil pengukuran kadar SGPT	22

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Heparmin®	5
2. Stuktur anatomi hati	9
3. Humalyzer 3500	14
4. Histogram nilai rata-rata kadar SGOT	21
Histogram nilai rata-rata kadar SGPT	22
5. Proses penyiapan hewan uji	45
6. Proses penyiapan Heparmin®	45
7. Proses menimbang bahan	45
8. Proses pembuatan larutan koloidal natrium CMC 0,5%	45
9. Proses pembuatan suspensi isi kapsul Heparmin®	45
10. Pemberian secara oral pada hewan uji	45
11. Pengambilan sampel darah pada tikus	46
12. Sampel darah	46
13. Penyiapan sampel untuk pengukuran	46
14. Pengukuran kadar SGOT dan SGPT	46

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Skema	33
2. Skema kerja umum	34
3. Skema preparasi dan evaluasi sampel darah	35
4. Perhitungan	36
5. Data analisis statistik	38
6. Dokumentasi penelitian	45
7. Surat kode etik	47

DAFTAR SINGKATAN

SGOT = *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*

SGPT = *Serum Glutamic Piruvic Transaminase*

ALT = *Alanine Aminotransferase*

AST = *Aspartate Aminotransferase*

CMC = Karboksimetil Selulosa

U/L = unit/liter

mg = milligram

mL = mililiter

KgBB = Kilogram per Bobot Badan

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Masyarakat Indonesia sering memanfaatkan obat tradisional sebagai warisan turun temurun sebagai pengobatan alternatif (Kemenkes 3/2007). Di Indonesia, obat tradisional dikategorikan menjadi beberapa kelompok yaitu jamu, obat herbal terstandar, dan fitofarmaka (PerBPOM 10/2022). Dari ketiga kelompok tersebut, jamu yang paling dikenal secara umum oleh masyarakat dan paling sering dimanfaatkan untuk mengatasi masalah kesehatan. Riset menunjukkan sebanyak 49,53% penduduk Indonesia menggunakan jamu baik untuk menjaga kesehatan maupun untuk pengobatan penyakit tertentu. Hasil Riskesdas tahun 2018 juga menunjukkan bahwa dari masyarakat yang mengonsumsi jamu, 55,3% mengonsumsi jamu dalam bentuk cairan (*infusum/decoct*), sementara sisanya (44,7%) mengonsumsi jamu dalam bentuk serbuk, rajangan, dan pil/kapsul/tablet (Balitbangkes, 2018).

Heparmin[®] merupakan salah satu produk jamu dalam bentuk sediaan kapsul yang diproduksi oleh PT. Royal Medicalink Pharmed dengan kandungan bahan alam, yaitu 100 mg ekstrak daun paliasa (*Kleinhovia hospita*), 75 mg ekstrak rimpang temulawak (*Curcuma xanthorriza*), 100 mg ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa*), dan 100 mg ekstrak ikan gabus (*Ophiocephalus striatus*). Produk herbal Heparmin[®] diindikasikan untuk menjaga fungsi hati atau hepatoprotektor. Kandungan tersebut memenuhi

kebutuhan tubuh sebagai sumber energi, proses metabolisme, regenerasi sel-sel tubuh yang rusak dan meningkatkan sistem pertahanan tubuh (Ibrahim et al., 2012). Produk herbal Heparmin[®] telah diketahui memiliki banyak manfaat sehingga dapat dikembangkan menjadi obat herbal terstandarisasi apabila telah memenuhi faktor terpenting keamanan obat. Keamanan obat menjadi salah satu faktor terpenting yang perlu diperhatikan dalam pengembangan dan penggunaannya karena menjadi salah satu syarat dalam pelaksanaan uji praklinik pada hewan coba dan uji toksisitas (Balitbangkes, 2018).

Badan Pengawas Obat dan Makanan menetapkan bahwa, salah satu uji toksisitas yang dapat dilakukan adalah toksisitas subkronik yang dilakukan dengan pemberian zat secara berulang, biasanya setiap hari atau tiga hari sekali setiap minggu selama jangka waktu kurang lebih 10% dari masa hidup hewan. Tujuan dari uji toksisitas subkronik adalah mendapatkan informasi adanya efek toksik dari zat yang tidak terdeteksi dalam uji toksisitas akut, memperoleh informasi potensi efek toksik setelah pemaparan sediaan uji secara berulang dalam jangka waktu tertentu, dan mempelajari efek reversibilitas pada zat tersebut (PerBPOM 7/2014). Uji toksisitas subkronik merupakan uji ketoksikan suatu senyawa yang diberikan dengan dosis berulang pada hewan uji tertentu, selama 1 - 3 bulan (PerBPOM 10/2022).

Salah satu pengamatan penting yang diperhatikan dalam uji toksisitas subkronik yaitu fungsi organ (PerBPOM 10/2022). Hati merupakan organ metabolisme utama karena sangat mudah mengalami toksisitas bila terdapat toksikan yang masuk ke dalam tubuh (Zulkarnain et al., 2017). Toksisitas pada

hati dapat ditandai dengan peningkatan kadar serum transaminase berupa SGPT (*Serum Glutamic Piruvic Transaminase*) dan SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*).

SGPT atau ALT (*Alanine Aminotransferase*) adalah enzim yang hanya tersedia di hati. Pada gangguan ringan pada sel hati, enzim sitoplasmik, terutama enzim ALT keluar dari sel masuk ke dalam serum. Oleh karena itu, kadar enzim SGPT bersifat unik dan spesifik untuk kerusakan sel hati. SGPT dapat digunakan sebagai indikator yang baik untuk melihat kerusakan hati bahkan dalam derajat yang ringan. Pada manusia, nilai normal SGPT levelnya berkisar dari 0 - 35 U/L. SGOT atau disebut juga AST (*Aspartate Aminotransferase*) adalah enzim sitoplasma dalam hepatosit, walaupun juga terdapat dalam sel lain, namun SGOT yang beredar dalam darah paling sering berasal dari hati atau jantung. Kadar normal SGOT berada pada kisaran 6-34 U/L pada pria dan 8-40 U/L pada wanita (Kurniawati et al., 2015). Adapun pada tikus putih rentang kadar normal SGPT dan SGOT masing-masing 52 - 224 U/L (PerBPOM 10/2022) dan 65 - 203 U/L (Giknis & Clifford, 2008).

Berdasarkan uraian di atas, maka perlu dilakukan pengujian terkait toksisitas sediaan kapsul produk herbal hepatoprotektor (Heparmin[®]) secara subkronik terhadap fungsi hati tikus putih (*Rattus norvegicus*) berdasarkan parameter SGOT dan SGPT.

I.2 Rumusan masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka masalah yang dapat dirumuskan dalam penelitian ini adalah:

1. Apakah penggunaan suspensi produk herbal hepatoprotektor (Heparmin®) secara subkronik (90 hari) menyebabkan toksisitas pada hati tikus putih (*Rattus norvegicus*)?
2. Pada dosis berapa produk herbal hepatoprotektor (Heparmin®) menyebabkan toksisitas pada hati tikus putih (*Rattus norvegicus*)?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan uraian rumusan masalah di atas, maka tujuan dalam penelitian ini adalah:

1. Untuk menguji toksisitas subkronik (90 hari) produk herbal hepatoprotektor (Heparmin®) terhadap fungsi hati yang diukur berdasarkan kadar SGPT dan SGOT tikus putih (*Rattus norvegicus*).
2. Untuk mengetahui pada dosis berapa produk herbal hepatoprotektor (Heparmin®) menyebabkan toksisitas subkronik pada fungsi hati tikus putih (*Rattus norvegicus*).

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Produk Herbal Hepatoprotektor (Heparmin®)

Heparmin® merupakan salah satu produk jamu dalam bentuk sediaan kapsul yang diproduksi oleh PT. Royal Medicalink Pharmedlab yang mengandung ekstrak rimpang temulawak (*Curcuma xanthorriza*) 75 mg, ekstrak daun paliasa (*Kleinhovia hospita*) 100 mg, ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa*) 100 mg, dan ekstrak ikan gabus (*Ophiocephalus striatus*) 100 mg. Produk herbal Heparmin® diindikasikan untuk menjaga fungsi hati atau hepatoprotektor (Ibrahim et al., 2012).



Gambar 1. Heparmin®

Kurcuminoid yang terdapat pada *Curcuma xanthorriza* mempunyai efek biologis sebagai hepatoprotektor dan antiinflamasi. *Nigella sativa* yang kandungan utamanya *tymoquinon* mempunyai efek sebagai hepatoprotektor, antioksidan, antimikroba dan antivirus. *Ophiocephalus striatus* dengan kandungan utama protein, asam amino, vitamin dan Ig, sangat dibutuhkan

oleh tubuh sebagai sumber energi, proses metabolisme, regenerasi sel-sel tubuh yang rusak dan meningkatkan sistem pertahanan tubuh. Kandungan flavonoid dan saponin yang terdapat pada *Kleinhovia hospita* sebagai hepatoprotektor, antioksidan, dan antimikroba (Ibrahim et al., 2012).

Berdasarkan penelitian Ibrahim (2012) uji toksisitas atau tingkat keracunan akut Heparmin[®] terhadap mencit (*Mus musculus*) jantan dan betina, menunjukkan pemberian kombinasi (poliherbal) *Curcuma xanthorrhiza*, *Kleinhovia hospita*, *Nigella sativa*, dan *Ophiocephalus striatus* tidak menyebabkan peningkatan toksisitas dari masing - masing komposisi Heparmin[®] tersebut.

II.2 Toksisitas Subkronik

Uji toksisitas adalah suatu uji untuk mendeteksi efek toksik suatu zat pada sistem biologi dan untuk memperoleh data dosis respon yang khas dari sediaan uji. Data yang diperoleh dapat digunakan untuk memberi informasi mengenai derajat bahaya sediaan uji tersebut bila terjadi pemaparan pada manusia, sehingga dapat ditentukan dosis penggunaannya demi keamanan manusia. Uji toksisitas menggunakan hewan uji sebagai model berguna untuk melihat adanya reaksi biokimia, fisiologik dan patologik pada manusia terhadap suatu sediaan uji. Hasil uji toksisitas tidak dapat digunakan secara mutlak untuk membuktikan keamanan suatu bahan/sediaan pada manusia, namun dapat memberikan petunjuk adanya toksisitas relatif dan membantu identifikasi efek toksik bila terjadi pemaparan pada manusia. Faktor - faktor yang menentukan hasil uji toksisitas secara *in vivo* diantaranya adalah

pemilihan spesies hewan uji, galur dan jumlah hewan, cara pemberian sediaan uji, pemilihan dosis uji, efek samping sediaan uji, serta teknik dan prosedur pengujian termasuk cara penanganan hewan selama percobaan (PerBPOM 7/2014).

Badan Pengawas Obat dan Makanan menetapkan bahwa, salah satu uji toksisitas yang dapat dilakukan dengan pemberian zat secara berulang, biasanya setiap hari atau tiga hari sekali setiap minggu selama jangka waktu kurang lebih 10% dari masa hidup hewan adalah toksisitas subkronik. Tujuan dari uji toksisitas subkronik adalah mendapatkan informasi adanya efek toksik dari zat yang tidak terdeteksi dalam uji toksisitas akut, memperoleh informasi potensi efek toksik setelah pemaparan sediaan uji secara berulang dalam jangka waktu tertentu, dan mempelajari efek reversibilitas pada zat tersebut (PerBPOM 10/2022).

Uji toksisitas subkronik merupakan uji ketoksikan suatu senyawa yang diberikan dengan dosis berulang pada hewan uji tertentu, selama 1 - 3 bulan (PerBPOM 10/2022). Prinsip dari uji toksisitas subkronik oral yaitu dengan memberikan sediaan uji setiap hari dalam beberapa tingkat dosis pada beberapa kelompok hewan uji dengan satu dosis per kelompok selama 90 hari. Selama waktu pemberian sediaan uji, hewan harus diamati setiap hari untuk menentukan adanya toksisitas. Apabila hewan yang mati selama pemberian sediaan uji namun belum melewati periode *rigor mortis* (terjadi kekakuan pada tubuh hewan), maka perlu dilakukan pembedahan untuk melihat organ serta jaringan secara makropatologi dan histopatologi. Pada

akhir periode pemberian sediaan uji, semua hewan yang masih hidup diotopsi untuk dilakukan pengamatan - pengamatan. Selain itu juga dilakukan pemeriksaan hematologi, biokimia klinis dan histopatologi (PerBPOM 10/2022).

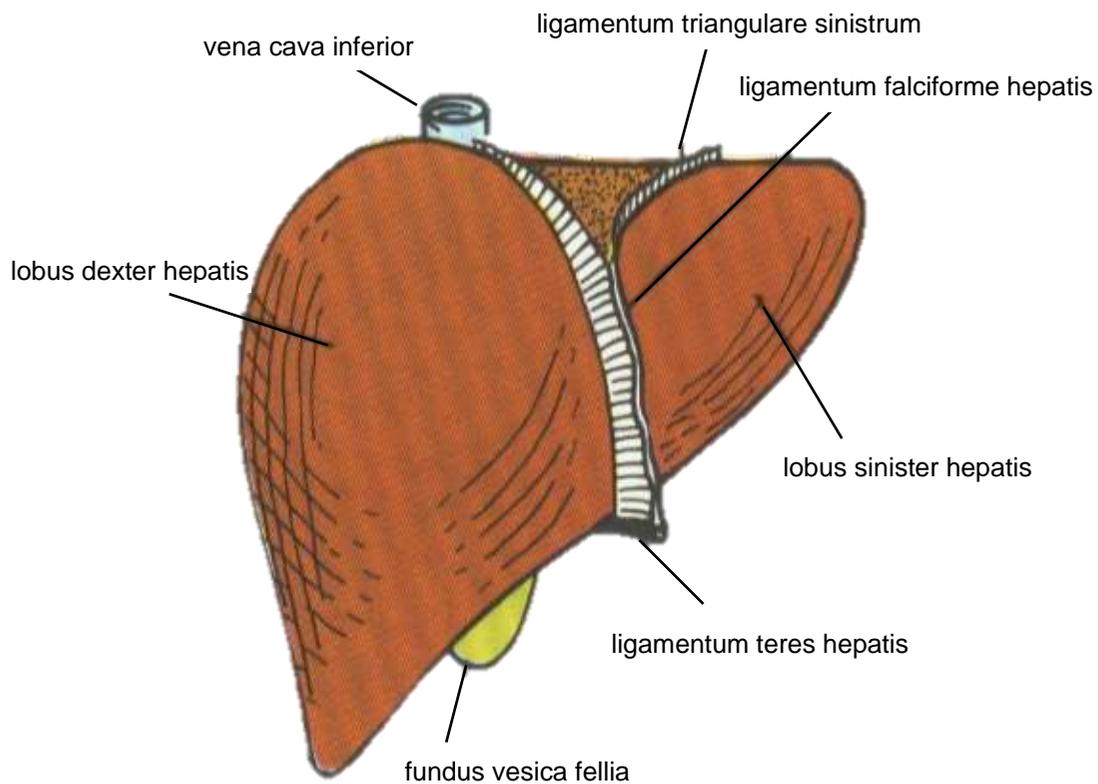
II.3 Hati

II.3.1 Anatomi Hati

Hati atau hepar merupakan organ atau kelenjar terbesar di dalam tubuh yang memiliki berat sekitar 1-2,3 kg atau sekitar 2,5% dari berat badan. Hati memiliki struktur yang halus, lunak dan lentur, serta terletak di bagian atas rongga abdomen yang menempati bagian terbesar regio hipokondrium. Sebagian besar hati terletak di bawah *arcus costalis* kanan dan diafragma bagian kanan yang memisahkan hati dari pleura, paru-paru, perikardium dan jantung. Hati dibungkus oleh jaringan fibrosa tipis yang tidak elastis yang disebut *capsula fibrosa perivascularis* dan sebagian tertutupi oleh lapisan peritoneum. Lipatan peritoneum membentuk ligamen penunjang yang melekatkan hati pada permukaan inferior diafragma. Dalam keadaan segar, hati berwarna merah tua atau kecoklatan yang disebabkan oleh adanya darah yang sangat banyak dalam organ ini (Maulina, 2018).

Hati memiliki 4 lobus, diantaranya lobus yang berukuran lebih besar adalah lobus kanan, sedangkan lobus kiri berukuran lebih kecil dan berbentuk baji. Diantara kedua lobus tersebut terdapat vena porta hepatis, jalur masuk dan keluarnya pembuluh darah, saraf, dan duktus. Pada jaringan darah yang kaya oksigen dibawa ke hati melalui vena umbilicalis (*ligamentum teres*

hepatis). Sebagian besar darah yang tidak melewati hati masuk ke dalam duktus venosus (*ligamentum venosum*) dan bersatu dengan vena cava inferior (Snell, 2012).



Gambar 2. Struktur anatomi hati (Netter, 2017)

Sistem porta membawa darah dari pankreas, limpa, dan usus. Nutrien terakumulasi dan diubah dalam hepar, dan zat toksik dinetralkan dan dihilangkan di tempat tersebut. Vena porta bercabang - cabang menjadi venula pendistribusi kecil yang berjalan di tepi setiap lobulus dan berujung ke dalam sinusoid. Venula sentralis dari setiap lobulus menyatu menjadi vena, yang akhirnya membentuk dua atau lebih vena hepatica besar yang bermuara ke dalam vena cava inferior. Arteria hepatica bercabang berulang kali dan membentuk arteriol di area portal dan beberapa diantaranya berakhir langsung

ke dalam sinusoid pada jarak tertentu dari celah portal sehingga darah arteri yang kaya oksigen masuk ke dalam darah vena porta di sinusoid (Maulina, 2018).

II.3.2 Fisiologi Hati

Hepar sebagai kelenjar terbesar di dalam tubuh mempunyai fungsi yang sangat bervariasi. Tiga fungsi dasar hepar adalah membentuk dan mensekresikan empedu ke dalam saluran intestinal, berperan pada berbagai metabolisme yang berhubungan dengan karbohidrat, lipid dan protein, menyaring darah, serta menyingkirkan bakteri dan benda asing yang masuk ke dalam darah (Snell, 2012).

Hepar menghasilkan cairan limfa sebanyak sepertiga sampai setengah dari jumlah seluruh cairan limfa tubuh. Hepar mensekresikan cairan empedu sekitar 500 sampai 1000 mL setiap hari (Price & Wilson, 2012). Cairan empedu dialirkan ke dalam saluran empedu yang terdiri dari pigmen empedu dan asam empedu. Bilirubin dan biliverdin merupakan pigmen empedu yang memberi warna tertentu pada feses, sedangkan asam empedu yang dibentuk dari kolesterol membantu pencernaan lipid (Wibowo & Paryana, 2009).

Garam empedu yang terdapat di dalam empedu mengemulsi lemak di duodenum (Sloane, 2014). Garam - garam ini secara aktif disekresikan ke dalam empedu dan akhirnya masuk ke duodenum bersama dengan konstituen lainnya. Sebagian empedu diserap kembali ke dalam darah oleh mekanisme transpor aktif, khususnya yang terletak di ileum terminalis dan garam empedu dikembalikan ke sistem porta hepar yang mensekresikannya ke dalam

empedu. Daur ulang garam empedu antara duodenum dan hepar disebut sirkulasi enterohepatik. Jumlah total garam empedu adalah 3 - 4 kilogram, namun 1 kali makan dikeluarkan 3 – 15 gram - garam empedu ke dalam duodenum (Sherwood, 2015).

Hepar berperan penting dalam metabolisme 3 mikronutrien, yaitu karbohidrat, protein, dan lemak. Monosakarida dari usus halus diubah menjadi glikogen dan disimpan dalam hepar dalam bentuk glikogen (Price & Wilson, 2012). Peranan hepar dalam metabolisme sangat penting untuk kelangsungan hidup. Semua protein plasma (kecuali gamaglobulin) disintesis oleh hepar, yaitu albumin, yang diperlukan mempertahankan tekanan osmotik koloid, protrombin, fibrinogen, dan faktor pembekuan lain. Sebagian besar degradasi asam amino dimulai dalam hepar melalui proses deaminasi atau pembuangan gugus amino (NH_2) (Price & Wilson, 2012). Hepar juga berperan penting dalam sistem imun. Antibodi yang dihasilkan oleh sel plasma, diserap dari darah oleh hepatosit dan diangkut ke dalam canaliculus. Empedu dan antibodi masuk ke dalam lumen usus sebagai tempat untuk mengontrol flora bakteri usus (Eroschenko, 2012).

Sebagai organ detoksifikasi, hepar berperan dalam melindungi tubuh dari berbagai racun dan benda asing yang masuk ke dalam tubuh dengan merubah semua bahan - bahan asing atau toksin dari luar tubuh. Bahan - bahan asing atau toksin tersebut dapat berupa makanan, obat - obatan dan bahan lainnya, serta bahan dari dalam tubuh sendiri yang menjadi bahan yang tidak aktif. Kemampuan detoksifikasi ini terbatas, sehingga tidak semua bahan yang

masuk dapat didetoksifikasi dengan sempurna, tetapi ditimbun dalam darah dan dapat menimbulkan kerusakan hepatosit. Dalam melakukan fungsi detoksifikasi, senyawa yang memiliki sifat meracuni sel - sel tubuh dirubah oleh enzim hepatosit melalui oksidasi, hidrolisis, atau konjugasi menjadi senyawa yang tidak lagi bersifat toksik, dan kemudian dibawa oleh darah ke ginjal untuk diekskresikan (Price & Wilson, 2012).

II.4 SGOT dan SGPT

Hati merupakan pusat terjadinya proses metabolisme dalam tubuh. Salah satu indikator kerusakan sel - sel hati adalah meningkatnya kadar enzim - enzim hati dalam serum. Enzim yang digunakan untuk pengukuran kerusakan organ hepar adalah *Aspartate Aminotransferase* (AST) atau disebut juga SGOT dan *Alanine Aminotransferase* (ALT) atau SGPT. Pada keadaan normal kadar enzim SGOT maupun SGPT di dalam darah rendah karena terdapat di dalam sel, tetapi jika terjadi kerusakan jaringan, maka sel akan pecah dan enzim - enzim akan terurai keluar dari hepatosit masuk ke dalam sistem peredaran darah, sehingga kadarnya dalam darah akan meningkat dibandingkan dengan kadar normal (Suryaningsih et al., 2017).

SGPT (*Serum Glutamic Pyruvic Transaminase*) atau ALT adalah enzim yang hanya tersedia di hati. Pada gangguan ringan pada sel hati, enzim sitoplasma terutama enzim ALT merembes ke dalam serum. Oleh karena itu, kadar enzim SGPT bersifat unik dan spesifik untuk usia kerusakan sel hati. Dengan demikian, SGPT dapat digunakan sebagai indikator yang baik untuk melihat kerusakan hati bahkan dalam derajat yang ringan. Pada manusia, nilai

normal kadar enzim SGPT berkisar antara 0 - 35 U/L. SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*) atau disebut juga AST adalah enzim yang mengkatalisis transfer reversibel gugus amino aspartat dan ketoglutarat untuk membentuk glutamat dan oksaloasetat. Reaksi ini penting untuk menjaga homeostasis dalam organisme. Enzim ini biasanya terletak di hati dan organ lainnya seperti sel jantung, otak, sel darah merah, dan sel otot. Kadar normal SGOT dalam darah berada pada kisaran 6 - 34 U/L pada pria dan 8 - 40 U/L pada wanita (Kurniawati et al., 2015). Peningkatan SGPT atau SGOT disebabkan perubahan permeabilitas atau kerusakan dinding sel hati sehingga digunakan sebagai penanda gangguan integritas sel hati (Qodriyati et al., 2016). Adapun pada tikus putih rentang kadar normal SGPT dan SGOT masing-masing 52 - 224 U/L (PerBPOM 10/2022) dan 65 - 203 U/L (Giknis & Clifford, 2008).

II.5 Humalyzer

II.5.1 Humalyzer 3500

Uji kimia klinis humalyzer digunakan untuk pengujian manual dan otomatis menggunakan deteksi dan kuantisasi. Rentang pengujian terdiri dari enzim, substrat/metabolit, protein, elektrolit, dan elemen pelacak dengan presisi tinggi dan stabilitas yang baik. Humalyzer dilengkapi dengan kalibrator dan kontrol dengan nilai dan rentang yang ditentukan lengkap dengan kit reagen. Analisis humalyzer menerapkan manajemen reagen yang otomatis. Sistem otomatis berukuran *benchtop* dirancang untuk laboratorium berukuran kecil hingga menengah dan menonjolkan solusi hemat biaya. Semua reagen sistem

menampilkan aplikasi yang divalidasi dan berkualitas tinggi dengan masa simpan yang lama. Semua sistem juga dilengkapi dengan pendingin reagen, pembaca kode batang, dan kuvet yang dapat dicuci (Human, 2018).



Gambar 3. Alat Humalyzer 3500

II.5.2 Spesifikasi Alat

Alat Humalyzer 3500 memiliki spesifikasi sebagai berikut: (Human, 2018)

Tampilan grafis : LCD layar sentuh 320 x 240

Penyimpanan hasil : 1.000 tes

Penyimpanan : 200 metode yang dapat diprogram

Antarmuka : PS/2 (keyboard eksternal)

Sumber cahaya : Lampu halogen (12 V, 20 W)

Detektor foto : Berbasis silikon (kisaran 300 – 700 nm)

Panjang gelombang: 340 nm

Rentang fotometrik : 0 – 2,5 O.D

Kontrol suhu : 25°C, 30°C dan 37°C
Volume reagen : Min. 500 L per tes
Printer : Grafik, 24 karakter per baris
Dimensi : 33 x 37 x 34 cm
Berat bersih : 8.3 kg
Daya : 110/230 V, 50/60 Hz