

**UJI TOKSISITAS SUBKRONIK PRODUK HERBAL
HEPATOPROTEKTOR (HEPARMIN[®]) TERHADAP
BOBOT ORGAN JANTUNG, HATI, DAN GINJAL
TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)**

**SUBCHRONIC TOXICITY TEST OF
HEPATOPROTECTOR PRODUCT (HEPARMIN[®])
ON THE WEIGHT OF HEART, LIVER, AND KIDNEY OF
THE WHITE RAT (*Rattus norvegicus*)**

**VENTURINI VERNANDA KOMBONG KILA
N011191083**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**UJI TOKSISITAS SUBKRONIK PRODUK HERBAL
HEPATOPROTEKTOR (HEPARMIN[®]) TERHADAP
BOBOT ORGAN JANTUNG, HATI, DAN GINJAL
TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)**

**SUBCHRONIC TOXICITY TEST OF
HEPATOPROTECTOR PRODUCT (HEPARMIN[®])
ON THE WEIGHT OF HEART, LIVER, AND KIDNEY
OF THE WHITE RAT (*Rattus norvegicus*)**

**VENTURINI VERNANDA KOMBONG KILA
N011191083**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**UJI TOKSISITAS SUBKRONIK PRODUK HERBAL
HEPATOPROTEKTOR (HEPARMIN[®]) TERHADAP
BOBOT ORGAN JANTUNG, HATI, DAN GINJAL
TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)**

**SUBCRONIC TOXICITY TEST OF
HEPATOPROTECTOR PRODUCT (HEPARMIN[®])
ON THE WEIGHT OF HEART, LIVER, AND KIDNEY OF
THE WHITE RAT (*Rattus norvegicus*)**

SKRIPSI

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

**VENTURINI VERNANDA KOMBONG KILA
N011191083**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

UJI TOKSISITAS SUBKRONIK PRODUK HERBAL
HEPATOPROTEKTOR (HEPARMIN®) TERHADAP
BOBOT ORGAN JANTUNG, HATI, DAN GINJAL
TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)

VENTURINI VERNANDA KOMBONG KILA

N011191083

Disetujui oleh

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,


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


A. Anggriani, S.Si., M.Clin.Pharm., Apt.
NIP. 19930506 202005 4001

Pada tanggal, 28 Februari 2023

SKRIPSI
UJI TOKSISITAS SUBKRONIK PRODUK HERBAL
HEPATOPROTEKTOR (HEPARMIN®) TERHADAP
BOBOT ORGAN JANTUNG, HATI, DAN GINJAL
TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)

SUBCRONIC TOXICITY TEST OF
HEPATOPROTECTOR PRODUCT (HEPARMIN®)
ON THE WEIGHT OF HEART, LIVER, AND KIDNEY OF
THE WHITE RAT (*Rattus norvegicus*)

Disusun dan diajukan oleh :

VENTURINI VERNANDA KOMBONG KILA
N011191083

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 28 Februari 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui,

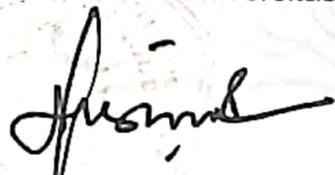
Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,


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


A. Anggriani, S.Si., M.Clin.Pharm., Apt.
NIP. 19930506 202005 4001

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

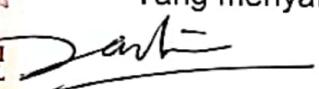
PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini ;

Nama : Venturini Vernanda Kombong Kila
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 Bobot Organ Jantung, Hati, dan Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)" 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.

akassar, 28 Februari 2023
Yang menyatakan,



Venturini Vernanda Kombong Kila

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan rahmat-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Uji Toksisitas Subkronik Produk Herbal Hepatoprotektor (Heparmin[®]) terhadap Bobot Organ Jantung, Hati, dan Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)” dengan baik.

Dalam penyusunan skripsi ini penulis menyadari terdapat berbagai hambatan dan rintangan, namun berkat bantuan dari berbagai pihak atas segala doa, dukungan moral, 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 A. Anggriani, S.Si., M.Clin.Pharm., 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. Dr. Herlina Rante, S.Si., 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. Ibu Syamsiah selaku laboran atas nasihat, arahan, serta support yang diberikan kepada penulis selama melakukan penelitian di Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi.
6. Teman-teman seperjuangan tercinta “QUMAN SQUAD”, Nona, Ila, Kia, Fitriani, Ina, Tami, Ansal, Ica, Muta, dan Muti yang selalu memberikan dukungan, doa, dan hiburan kepada penulis sehingga menjadi semangat untuk mengerjakan skripsi ini.
7. Teman-teman “MICRO DEXI” atas segala support, ilmu, dan bantuan yang telah banyak diberikan kepada penulis. Terkhusus kepada Kak Lia selaku laboran atas nasihat, arahan, dan support yang diberikan kepada penulis selama menjadi asisten dan menempuh studi di Fakultas Farmasi.
8. Teman-teman pejuang penelitian “ROYAL”, Fitriani, Zalwa Nurul Safira, Nurfadilla Wafiah, Muhammad Fadel Rahmansyah, dan Hikmat Al-Hakim yang telah memberikan dukungan dan membantu penulis selama proses penelitian serta dalam penyusunan skripsi ini.
9. Teman-teman angkatan 2019 (DEX19EN), atas dukungan, ilmu, serta kebersamaan selama penulis menempuh studi di Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin.

Ucapan terima kasih tak hentinya penulis sampaikan kepada Papa luar biasa dan terhebatku, Yohanis Kombongkila, Mamaku tercinta, Hermin Batu, serta si Kecil, Valina Batu Kombongkila untuk semua doa, dukungan, energi positif, dan motivasi kepada penulis. Ucapan terima kasih tak lupa penulis berikan untuk atas doa, dukungan, dan hiburan kepada 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, ²⁸ Februari 2023



Venturini Vernanda Kombong Kila

ABSTRAK

VENTURINI VERNANDA KOMBONG KILA. *Uji Toksisitas Subkronik Produk Herbal Hepatoprotektor (Heparmin[®]) terhadap Bobot Organ Jantung, Hati, dan Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) (dibimbing oleh Muh. Nur Amir dan A. Anggriani).*

Heparmin[®] merupakan produk dengan bentuk sediaan kapsul yang mengandung bahan alam bermanfaat sebagai hepatoprotektor. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh uji toksisitas subkronik Heparmin[®] terhadap bobot organ dan mengetahui dosis Heparmin[®] yang dapat menyebabkan efek toksik terhadap organ jantung, hati, dan ginjal pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) melalui parameter indeks organ. Sebanyak 40 ekor hewan uji tikus dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan yaitu kelompok 1 kontrol Natrium CMC 0,5%, kelompok 2, 3, 4 diberikan suspensi produk Heparmin[®] dengan masing-masing dosis 128,25 mg/kgBB, 359 mg/kgBB, dan 1000 mg/kgBB. Hasil rata-rata penimbangan bobot organ jantung tikus jantan dan betina menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan antara kelompok 1 (kontrol) dan kelompok 2, 3, 4 (intervensi). Hasil yang sama juga diperoleh pada penimbangan bobot organ hati. Pada penimbangan bobot organ ginjal, diperoleh hasil bahwa tidak ada perbedaan signifikan terhadap bobot organ ginjal tikus jantan dan betina antara kelompok 1, 2, 3, dan 4. Pada semua kelompok menunjukkan hasil tidak berbeda secara signifikan ($p > 0,05$) pada indeks organ serta tidak didapatkan efek toksik dari produk Heparmin[®].

Kata kunci: bobot organ, Heparmin[®], subkronik, toksisitas

ABSTRACT

VENTURINI VERNANDA KOMBONG KILA. *Subchronic Toxicity Test Of Hepatoprotector Product (Heparmin®) On The Weight Of Heart, Liver, And Kidney Of The White Rat (Rattus Norvegicus) (supervisor by Muh. Nur Amir and A. Anggriani).*

Heparmin® is a capsule dosage form product containing natural ingredients beneficial for hepatoprotection. This study aims to determine the effect of Heparmin® subchronic toxicity test on organ weight and determine Heparmin® doses that can cause toxic effects on the heart, liver, and kidneys in white rats (*Rattus norvegicus*) through the organ index parameter. A total of 40 rat test animals were grouped into 4 treatment groups, namely group 1, control 0.5% CMC sodium, groups 2, 3, and 4, each dose of 128.25 mg/kg, 359 mg/kg, and 1000 mg/kg. The results obtained for weighing the heart organs of male and female rats showed no significant difference between group 1 (control) and groups 2, 3, and 4 (intervention). The same results were also obtained on weighing the liver. In weighing the last organ, namely the kidneys, the results also showed no significant difference in the weight of the kidney organs of male and female rats between groups 1, 2, 3, and 4. In all groups, the results were not significantly different ($p>0.05$), and no toxic effects were found from Heparmin® products.

Keywords: Heparmin®, organ weight, subchronic, toxicity

DAFTAR ISI

	halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	3
I.3 Tujuan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1 Produk Herbal Hepatoprotektor Heparmin [®]	5
II.2 Uji Toksisitas	6
II.2.1 Uji Toksisitas Subkronik Oral	7
II.3 Hewan uji Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	8
II.4 Organ Jantung	9
II.5 Organ Hati	11
II.6 Organ Ginjal	12
II.7 Pengamatan Bobot Organ dan Indeks Organ	14

BAB III METODE PENELITIAN	15
III.1 Alat dan Bahan	15
III.2 Metode Kerja	15
III.2.1 Pembuatan Sediaan Uji	15
III.2.1.1 Pembuatan Larutan Koloidal Natrium CMC 0,5%	15
III.2.1.2 Pembuatan Suspensi Isi Kapsul Heparmin®	16
III.2.2 Pemilihan Hewan uji	16
III.2.3 Perlakuan Pada Hewan uji	16
III.2.4 Pengambilan Organ Hewan uji	17
III.2.5 Pengukuran Bobot Organ	17
III.3 Analisis Data, Pembahasan, dan Kesimpulan	17
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	19
IV.1 Hasil Penimbangan Bobot Organ Jantung	20
IV.2 Hasil Penimbangan Bobot Organ Hati	23
IV.3 Hasil Penimbangan Bobot Organ Ginjal	26
BAB V PENUTUP	29
V.1 Kesimpulan	29
V.1 Saran	29
DAFTAR PUSTAKA	30
LAMPIRAN	33

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Nilai rata-rata bobot badan, bobot organ jantung, dan indeks organ jantung	20
2. Nilai rata-rata bobot badan, bobot organ hati, dan indeks organ hati	23
3. Nilai rata-rata bobot badan, bobot organ ginjal, dan indeks organ ginjal	26

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Tikus putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	8
2. Struktur anatomi jantung	9
3. Struktur anatomi hati	11
4. Struktur anatomi ginjal	13
5. Histogram rata-rata bobot organ jantung	20
6. Histogram rata-rata bobot organ hati	23
7. Histogram rata-rata bobot organ ginjal	26
8. Penyiapan Hewan uji	46
9. Produk Heparmin [®]	46
10. Pembuatan larutan koloidal NaCMC 0,5%	46
11. Pembuatan suspensi isi kapsul Heparmin [®]	46
12. Proses pemberian Heparmin [®] terhadap hewan uji	46
13. Proses eutanasia hewan uji	46
14. Pembedahan hewan uji	47
15. Penimbangan bobot organ	47
16. Organ Hewan uji	47

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Skema Pembuatan Suspensi Isi Kapsul Heparmin®	33
2. Skema Perlakuan Uji dan Analisis Data	34
3. Penimbangan Dosis	36
4. Data Hasil Analisis Statistik	37
4.1 Organ Jantung	37
4.1.1 Tikus Jantan	37
4.1.2 Tikus Betina	38
4.2 Organ Hati	40
4.2.1 Tikus Jantan	40
4.2.2 Tikus Betina	41
4.3 Organ Ginjal	43
4.3.1 Tikus Jantan	43
4.3.2 Tikus Betina	44
5. Dokumentasi Penelitian	46
6. Rekomendasi Persetujuan Etik	48

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Di Indonesia, pengobatan tradisional telah dilakukan sejak dahulu dan digunakan secara turun-temurun karena memiliki banyak manfaat. Secara umum obat tradisional bermanfaat untuk memelihara kesehatan, mencegah penyakit, mengobati penyakit, serta memulihkan kesehatan (Setiawati *et al.*, 2016). Masyarakat lebih mengenal obat tradisional dengan istilah jamu. Jamu merupakan obat tradisional berbahan baku simplisia yang sebagian besar belum melewati standarisasi serta sediaan masih berbentuk sederhana (Tilaar *et al.*, 2010). Menurut riset Andriati & Wahjudi (2016), 49,53% masyarakat Indonesia memanfaatkan jamu demi memelihara kesehatan maupun pengobatan untuk suatu penyakit. Persentase masyarakat yang merasakan manfaat dari mengkonsumsi jamupun terbilang cukup besar yaitu 95,6%. Hal ini menjadi landasan bagi Indonesia untuk terus mengembangkan industri obat tradisional serta menjamin kualitas dari produk yang dihasilkan.

Salah satu produk jamu yang saat ini tengah dikembangkan dalam skala industri oleh PT. Royal Medicalink Pharmacalab adalah produk dengan merek Heparmin[®]. Heparmin[®] merupakan produk dengan bentuk sediaan kapsul yang mengandung bahan alam, yaitu 75 mg ekstrak rimpang temulawak (*Curcuma xanthorriza*), 100 mg ekstrak daun paliasa (*Kleinhovia*

hospita), 100 mg ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa*), dan 100 mg ekstrak ikan gabus (*Ophiocephalus striatus*). Heparmin[®] bermanfaat sebagai hepatoprotektor, antiinflamasi, antioksidan dan antivirus. Heparmin[®] telah melewati uji toksisitas akut dan telah terbukti tidak menyebabkan efek toksik (Ibrahim *et al.*, 2012). Namun, hingga saat ini belum dilakukan uji toksisitas subkronik oral untuk pengembangannya.

Uji toksisitas subkronik oral merupakan suatu pengujian untuk mendeteksi efek toksik yang muncul setelah sediaan uji diberikan secara oral dengan dosis berulang pada hewan uji selama sebagian umur hewan, tetapi tidak lebih dari 10% seluruh umur hewan. Prinsip dari uji subkronik adalah sediaan uji diberikan setiap hari dalam beberapa tingkat dosis pada beberapa kelompok hewan uji dengan satu dosis perkelompok selama 14, 28 atau 90 hari. Uji ini memiliki tujuan untuk memperoleh informasi adanya efek toksik zat yang tidak terdeteksi pada uji toksisitas aktif, informasi kemungkinan adanya efek toksik setelah diberikan sediaan uji secara berulang dalam jangka waktu tertentu, informasi dosis yang tidak menimbulkan efek toksik, dan mempelajari adanya efek kumulatif dan efek reversibilitas zat tersebut (PerBPOM 10/2022).

Salah satu parameter yang diamati pada uji toksisitas subkronik adalah bobot organ hewan uji. Organ-organ yang diukur bobotnya adalah organ jantung, hati, dan ginjal. Umumnya toksikan hanya mempengaruhi satu atau beberapa organ saja, hal tersebut dikarenakan kepekaan dari masing-masing organ. Hati dan ginjal merupakan organ target dalam studi toksisitas,

dimana fungsi utamanya yaitu mengumpulkan, mengubah dan mengeliminasi xenobiotik. Fungsi ini akan meningkat bila ada sejumlah besar senyawa kimia yang masuk atau diberikan pada hewan uji dalam studi toksisitas (Burcham, 2014). Jantung merupakan organ terpenting pada manusia. Walaupun organ ini bukan target utama dari suatu senyawa, jantung seringkali terpengaruh oleh zat-zat kimia (Dupuis *et al.*, 2016).

Melalui bobot organ dapat diperoleh indeks organ untuk mengetahui adanya efek toksik terhadap organ dalam yang terjadi selama masa pemberian terhadap hewan uji (Fatirah *et al.*, 2019). Indeks organ dapat menjadi indikator efek sediaan uji yang dapat diamati dari perbedaan signifikan antara indeks organ kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Indeks organ didapatkan dengan perbandingan bobot organ dan bobot hewan uji yang digunakan (Whidyastuti *et al.*, 2019).

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka perlu dilakukan pengujian mengenai toksisitas subkronik produk Heparmin[®] terhadap bobot organ jantung, hati, dan ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*).

I.2 Rumusan Masalah

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

1. Bagaimana pengaruh uji toksisitas subkronik Heparmin[®] terhadap bobot organ jantung, hati, dan ginjal pada tikus putih (*Rattus norvegicus*)?

2. Berapa dosis Heparmin[®] yang dapat menyebabkan efek toksik terhadap organ jantung, hati, dan ginjal pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) melalui parameter indeks organ?

I.3 Tujuan Penelitian

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

1. Untuk mengetahui pengaruh uji toksisitas subkronik Heparmin[®] terhadap bobot organ jantung, hati, dan ginjal pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).
2. Untuk mengetahui dosis Heparmin[®] yang dapat menyebabkan efek toksik terhadap organ jantung, hati, dan ginjal pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) melalui parameter indeks organ.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Produk Herbal Hepatoprotektor Heparmin[®]

Heparmin[®] merupakan produk yang dibuat dari ekstrak bahan alam dengan bentuk sediaan kapsul yang diproduksi oleh PT. Royal Medicalink yang mengandung 75 mg ekstrak rimpang temulawak (*Curcuma xanthorriza*), 100 mg ekstrak daun paliasa (*Kleinhovia hospita*), 100 mg ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa*), dan 100 mg ekstrak ikan gabus (*Ophiocephalus striatus*). Heparmin[®] bermanfaat sebagai hepatoprotektor, antiinflamasi, antioksidan, dan antivirus (Ibrahim *et al.*, 2012).

Pada rimpang temulawak mengandung kurkuminoid mempunyai efek biologis sebagai hepatoprotektor, antibakteri dan antiinflamasi. Timokuion yang merupakan kandungan utama jintan hitam memiliki efek hepatoprotektor, antioksidan, antimikroba dan antivirus. Protein, asam amino, vitamin dan imunoglobulin yang merupakan kandungan utama ikan gabus, yang 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 daun paliasa bermanfaat sebagai antioksidan, hepatoprotektor, dan antimikroba (Ibrahim *et al.*, 2012).

Berdasarkan pengujian toksisitas akut Heparmin[®] terhadap mencit (*Mus musculus*) jantan dan betina yang dilakukan pada tahun 2012,

menunjukkan pemberian kombinasi dari *Curcuma xanthorrhiza*, *Kleinhovia hospita*, *Nigella sativa*, dan *Ophiocephalus striatus* tidak menyebabkan peningkatan toksisitas (LD₅₀) (Ibrahim *et al.*, 2012).

II.2 Uji Toksisitas

Uji toksisitas merupakan uji yang dilakukan pada hewan uji untuk mendapatkan data respon dosis tipikal dari sediaan uji dan untuk mengidentifikasi efek toksik pada sistem biologis. Data yang diperoleh dapat digunakan untuk menentukan dosis demi keselamatan manusia dan menentukan tingkat bahaya yang ditimbulkan oleh sediaan uji jika terjadi paparan pada manusia. Dalam melihat apakah suatu sediaan uji menyebabkan reaksi biokimia, fisiologis, dan patologis pada manusia, digunakan pengujian toksisitas menggunakan hewan uji sebagai model. Meskipun hasil uji toksisitas tidak dapat langsung menunjukkan keamanan zat atau sediaan terhadap manusia, namun dapat menunjukkan indikasi toksisitas relatif serta membantu dalam mengidentifikasi efek toksik jika terjadi paparan pada manusia. Metode pemberian sediaan uji, pemilihan dosis uji, efek samping sediaan uji, teknik, dan prosedur pengujian (termasuk penanganan hewan selama percobaan) berperan dalam menentukan validitas uji *in vivo*. Selain itu, pemilihan spesies, galur, jumlah, jenis kelamin, umur, dan berat badan hewan uji merupakan faktor penting. Uji toksisitas terdiri dari uji toksisitas oral akut, uji toksisitas subkronik oral, dan uji toksisitas oral kronik yang disesuaikan waktunya dengan timbulnya gejala keracunan (PerBPOM 10/2022).

II.2.1 Uji Toksisitas Subkronik Oral

Uji toksisitas subkronik oral adalah metode untuk menentukan apakah sediaan uji memiliki efek toksik atau tidak, yang terwujud setelah pemberian oral berulang untuk menguji hewan uji selama sebagian dari kehidupan hewan tetapi tidak lebih dari 10% dari kehidupan hewan uji. Uji toksisitas subkronik oral bekerja berdasarkan premis bahwa satu dosis sediaan uji diberikan kepada beberapa kelompok hewan uji setiap hari selama 14, 28, atau 90 hari. Dalam memeriksa toksisitas, hewan harus diamati setiap hari saat persiapan uji diberikan. Jika hewan uji tidak dapat bertahan hidup dalam masa rigor mortis (kaku) sebelum pemberian sediaan uji, maka perlu dilakukan nekropsi dan dilakukan pemeriksaan organ serta jaringan secara makropatologis ataupun histopatologis. Menjelang masa akhir pemberian sediaan uji, semua hewan uji yang masih hidup dinekropsi, kemudian dilakukan pengamatan makropatologis pada setiap organ dan jaringan. Selain itu, uji histopatologi, uji biokimia klinis, dan uji hematologi juga dilakukan. Tujuan uji toksisitas subkronik oral adalah untuk mendapatkan data tentang efek toksik dari zat yang tidak teridentifikasi dalam uji toksisitas akut, informasi mengenai kemungkinan efek toksik setelah kontak yang terlalu lama dengan sediaan uji, informasi mengenai dosis yang tidak mengakibatkan efek toksik (NOAEL/*No Observed Adverse Effect Level*), dan berkonsentrasi pada efek kumulatif dan efek reversibilitas zat tersebut (PerBPOM 10/2022).

II.3 Hewan uji Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Menurut Komang *et al.*, (2014) klasifikasi dari *Rattus norvegicus* adalah sebagai berikut:

Kingdom : Animalia
 Filum : Chordata
 Sub Filum : Vertebrata
 Kelas : Mamalia
 Ordo : Rodentia
 Subordo : Sciurognathi
 Famili : Muridae
 Sub-Famili : Murinae
 Genus : *Rattus*
 Spesies : *Rattus norvegicus*
 Galur/Strain : Wistar



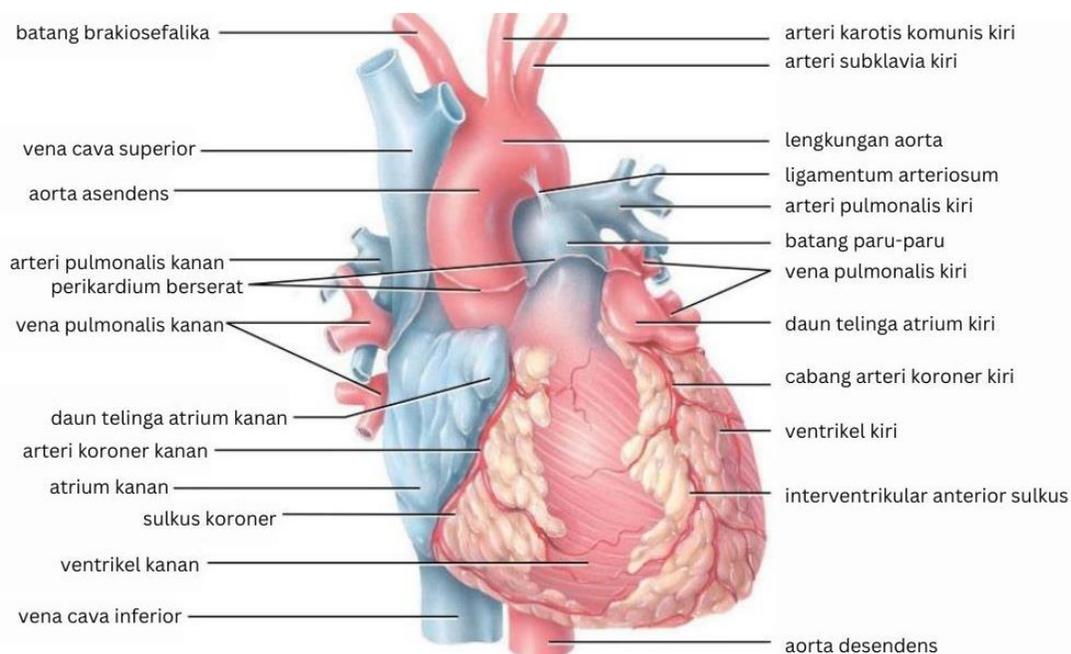
Gambar 1. Tikus putih (*Rattus norvegicus*)
 (sumber dokumentasi pribadi)

Tikus putih merupakan hewan mamalia yang sering digunakan sebagai hewan uji dalam berbagai penelitian ilmiah. Hal ini disebabkan karena tikus putih memiliki banyak kesamaan karakteristik fisiologis dengan manusia, memiliki siklus hidup yang relatif singkat, memiliki bentuk tubuh yang tidak terlalu besar, dan sangat mudah beradaptasi (Kartika *et al.*, 2013). Tikus galur Wistar dan Sprague-Dawley merupakan jenis galur yang sering digunakan dalam penelitian. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague dawley dikembangkan dari tikus putih galur *Wistar*. Strain Wistar memiliki mata merah, tubuh anjang dengan kepala lebih sempit, telinga tebal dengan

rambut halus, dan ekor yang tidak pernah lebih panjang dari tubuhnya (Gambar 1). Tikus putih hidup selama 4-5 tahun, dengan tikus jantan memiliki berat 267-500 gram dan betina 225-325 gram (Sirois, 2005).

II.4 Organ Jantung

Jantung merupakan organ terpenting pada manusia, karena berfungsi mengedarkan darah serta mengangkut oksigen dan nutrisi ke proses metabolisme yang menghasilkan energi dalam tubuh. Jantung juga mengatur suhu tubuh, pH darah, kadar air sel, mengangkut sisa metabolisme, dan mengangkut hormon ke tempat yang dibutuhkan. Jantung ibarat sumber pemberi kehidupan, maka kesehatannya harus dijaga (Irawati & Sitompul, 2020).



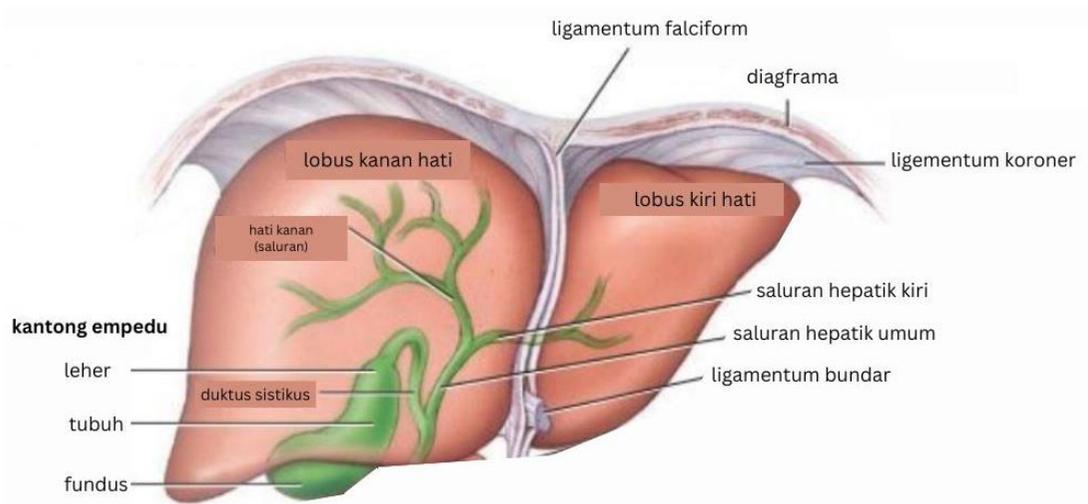
Gambar 2. Struktur anatomi jantung (Tortora & Derrickson, 2014)

Jantung adalah organ dengan empat ruang yang masing-masing dilapisi otot, terletak di rongga dada, dibawah perlindungan tulang rusuk, dan

sedikit ke kiri *sternum*. Jantung berada didalam kantung yang berisi cairan yang longgar, yang disebut dengan perikardium. Keempat ruangan jantung yaitu atrium kiri dan kanan, ventrikel kiri dan kanan. Atrium terletak berdampingan diatas ventrikel. Atrium dan ventrikel dipisahkan satu sama lain dengan katup satu arah. Sisi kanan dan kiri jantung dipisahkan oleh dinding jaringan yang disebut dengan septum (Lazenby, 2011). Otot-otot pada jantung memompa darah dari satu ruangan ke ruangan lainnya. Setiap kali terjadi proses pemompaan, katup jantung membuka sehingga darah dapat mengalir ke ruangan yang dituju. Selanjutnya katup menutup untuk mencegah aliran balik darah (Setiaji *et al.*, 2011). Jantung memiliki berat sekitar 300 gram. Berat dan ukuran jantung dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, berat badan, aktifitas fisik yang berat, dan lain-lain (Bare & Smeltzer, 2002). Salah satu faktor yang kerap kali membuat berat jantung bertambah adalah kenaikan berat badan. Berat jantung secara fisiologis akan bertambah karena beban jantung meningkat sehingga beratnya bertambah. Hal tersebut dapat terjadi karena penambahan jaringan ikat dan lemak pada jantung akibat hiperkolesterolemia, merokok, atau diabetes melitus sehingga otot jantung mengalami kekakuan dan sebagaimana mestinya. Berat jantung yang berkurang sebagian besar dipengaruhi oleh usia dan gangguan jantung. Saat otot jantung menjadi lebih tipis, lebih kendur, dan lebih lemah akibat gangguan, berat jantung dapat berkurang (Tortora & Derrickson, 2014).

II.5 Organ Hati

Hati merupakan organ terbesar yang terletak di sebelah kanan atas rongga perut di bawah diafragma. Berat hati kira-kira 1.500 gram atau 2,5 % dari berat badan orang dewasa normal. Pada kondisi hidup, hati berwarna merah tua karena kaya akan persediaan darah. Hati terbagi menjadi lobus kiri dan lobus kanan yang dipisahkan oleh *falciform ligament*. Lobus kanan hati lebih besar dari lobus kirinya dan mempunyai 3 bagian utama yaitu lobus kanan atas, lobus caudatus, dan lobus quadratus (Sloane, 2004).



Gambar 3. Struktur anatomi hati (Tortora & Derrickson, 2014)

Fungsi utama hati adalah sebagai tempat terjadinya metabolisme protein, lemak, dan karbohidrat. Ketiga metabolisme dapat saling terkait, bergantung kepada kebutuhan tubuh. Hati juga berfungsi sebagai tempat penyimpanan berbagai zat seperti mineral (Cu, Fe) serta vitamin yang larut dalam lemak (vitamin A, D, E, dan K), glikogen dan berbagai racun yang tidak dapat dikeluarkan dari tubuh (Batticaca, 2009).

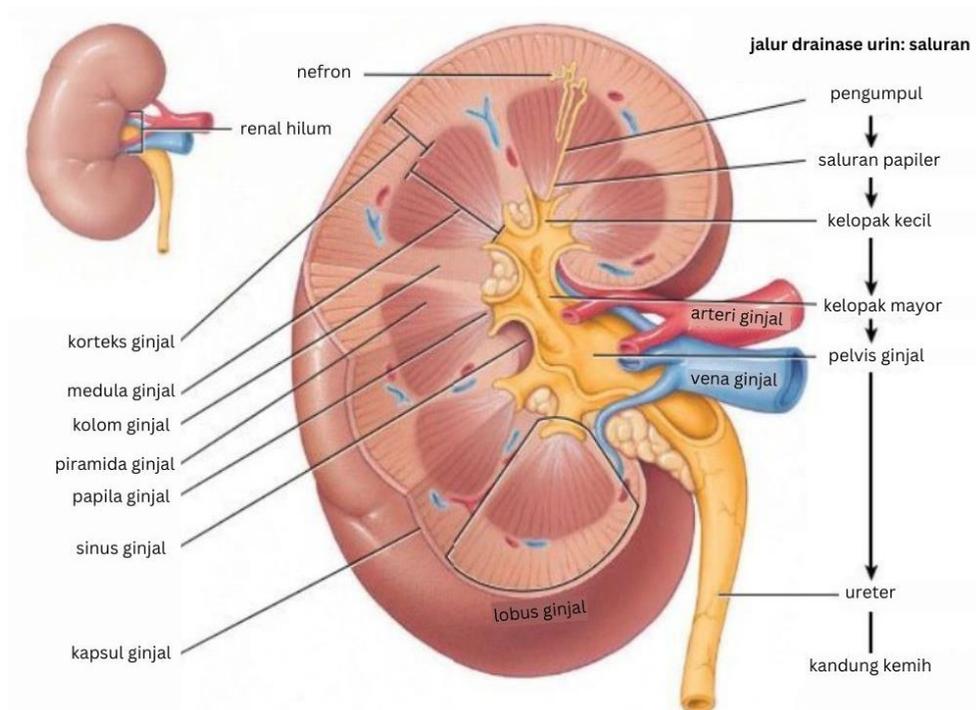
Organ hati memiliki kapasitas yang tinggi dalam mengikat bahan kimia, sehingga bahan kimia lebih banyak terkonsentrasi pada organ hati jika

dibandingkan dengan organ lainnya. Hal ini berhubungan dengan fungsi hati yaitu mengeliminasi toksikan dalam tubuh. Organ hati mempunyai kemampuan untuk mengeluarkan toksikan, namun organ ini memiliki kapasitas yang lebih tinggi dalam proses metabolisme. Hati berperan menghilangkan bahan toksik dari darah setelah melalui proses absorpsi pada saluran pencernaan, sehingga dapat dicegah distribusi bahan toksik tersebut ke bagian lain dari tubuh yang akan menyebabkan terbentuknya radikal (Mukono, 2005).

Berat hati dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu usia, jenis kelamin, berat badan, gangguan hati, dan lain-lain (Bare & Smeltzer, 2002). Menurut Yosiati *et al* (2012), berat hati sebagian besar paling dipengaruhi oleh berat badan. Hal ini dimungkinkan karena semakin berat seseorang, proses metabolisme dalam tubuh semakin meningkat sehingga membuat hati bekerja lebih keras dan berat hati bertambah (Tortora & Derrickson, 2014).

II.6 Organ Ginjal

Manusia mempunyai sepasang ginjal yang terletak di belakang perut, di bawah hati dan limpa. Pada bagian atas ginjal terdapat kelenjar adrenal atau yang juga sering disebut kelenjar suprarenal. Ginjal mempunyai ukuran panjang sekitar 11,5 cm, lebar 6 cm dan ketebalan sekitar 3 cm dengan berat 120-170 gram (Purnomo, 2012).



Gambar 4. Struktur anatomi ginjal (Tortora & Derrickson, 2014)

Ginjal berfungsi untuk membersihkan darah dari zat-zat hasil metabolisme. Bagian ginjal yang menjalankan fungsi untuk membersihkan darah dari zat-zat hasil metabolisme adalah nefron. Nefron yang rusak dapat mengakibatkan tubuh teracuni oleh zat-zat beracun hasil metabolisme (Rasjidi, 2009). Ginjal sebagai tempat metabolisme dan ekskresi utama mengakibatkan organ ini sangat rentan terhadap toksikan dari luar salah satunya dari kandungan ekstrak (Rachmawati & Ulfa, 2018).

Fungsi lain dari ginjal adalah mengatur volume cairan tubuh. Ginjal akan mengeluarkan hormon aldosteron dan *Anti Diuretic Hormone* (ADH) yang berfungsi mengatur keseimbangan kadar cairan di dalam tubuh (Rasjidi, 2009). Berat ginjal dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu usia, jenis kelamin, berat badan, gangguan pada ginjal, dan lain-lain (Bare & Smeltzer, 2002). Menurut Yosiaty *et al* (2012), berat ginjal sebagian besar

paling dipengaruhi oleh faktor usia. Proses penuaan dapat mengakibatkan fungsi penyaringan darah yang semakin menurun, aliran darah yang berkurang, dan ukuran ginjal mengecil. Perubahan berat tersebut berhubungan erat dengan berkurangnya aliran darah ke ginjal secara progresif.

II.7 Pengamatan Bobot Organ dan Indeks Organ

Parameter yang diamati pada uji toksisitas subkronik oral salah satunya adalah bobot organ hewan uji. Melalui parameter bobot organ dapat diperoleh indeks organ untuk mengetahui adanya efek toksik terhadap organ dalam yang terjadi selama masa pemberian sediaan uji terhadap hewan uji (Fatirah *et al.*, 2019).

Menurut Carvalho & Thomazini (2014), nilai normal bobot organ jantung pada tikus adalah $\pm 0,6$ - $\pm 0,9$ gram. Menurut Piao *et al* (2013), bobot normal organ hati pada tikus berkisaran antara 6-11 gram. Menurut Apriandi *et al* (2016), bobot relatif ginjal tikus adalah 0,4-0,9% bobot badan tikus.

Indeks organ merupakan salah satu parameter untuk menentukan efek suatu senyawa yang dapat menimbulkan efek toksik. Indeks organ dapat menjadi indikator efek sediaan uji yang dapat diamati dari perbedaan signifikan antara indeks organ kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Perbedaan seperti itu merupakan perbedaan yang tidak tampak secara morfologis namun dapat terdeteksi oleh indeks organ. Indeks organ didapatkan dengan perbandingan bobot organ dan bobot hewan uji yang digunakan (Whidyastuti *et al.*, 2019).