

**UJI TOKSISITAS SUBKRONIK EKSTRAK ETANOL DAUN GATAL
(*Laportea decumana*) TERHADAP PROFIL SEL DARAH MERAH PADA
TIKUS BETINA**



**HAMDAYANI DWI PUTRI
N011201001**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**UJI TOKSISITAS SUBKRONIK EKSTRAK ETANOL DAUN GATAL
(*Laportea decumana*) TERHADAP PROFIL SEL DARAH MERAH PADA
TIKUS BETINA**

**HAMDAYANI DWI PUTRI
N011201001**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**UJI TOKSISITAS SUBKRONIK EKSTRAK ETANOL DAUN GATAL
(*Laportea decumana*) TERHADAP PROFIL SEL DARAH MERAH PADA
TIKUS BETINA**

HAMDAYANI DWI PUTRI
N011201001

Skripsi

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana

Program Studi Farmasi

pada

**PROGRAM STUDI FARMASI
DEPARTEMEN FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

SKRIPSI

UJI TOKSISITAS SUBKRONIK EKSTRAK ETANOL DAUN GATAL
(*Laportea decumana*) TERHADAP PROFIL SEL DARAH MERAH PADA
TIKUS BETINAHAMDAYANI DWI PUTRI
N011201001

Skripsi


telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Sarjana Farmasi pada 10 Juni
2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan
pada



Program Studi Farmasi
Departemen Farmasi
Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin
Makassar

Mengesahkan:

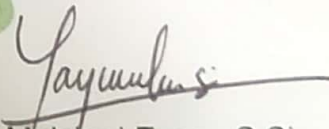
Pembimbing Tugas Akhir,



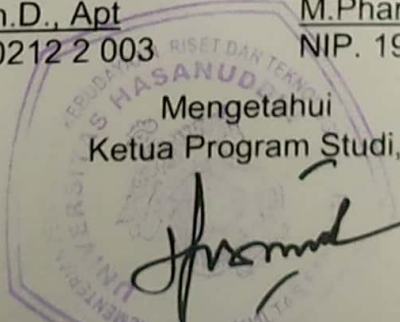
Prof. Yulia Yusrini Djabir, S.Si.,
MBM.Sc., M.Si., Ph.D., Apt
NIP. 19780728 200212 2 003

Mengesahkan:

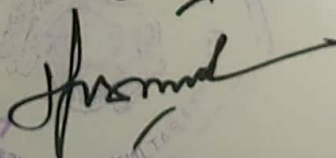
Pembimbing Pendamping,



Yayu Mulsani Evary, S.Si.,
M.Pharm., Sci., Apt.
NIP. 19850417 201504 2 001



Mengetahui
Ketua Program Studi,



Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc, Ph.D., Apt.
NIP. 19860116 201012 2 009

V

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, skripsi berjudul "Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Etanol Daun Gatal (*Laportea decumana*) Terhadap Profil Sel Darah Merah Pada Tikus Betina" adalah benar karya saya dengan arahan dari pembimbing (Prof. Yulia Yusrini Djabir, S.Si., MBM.Sc., M.Si., Ph.D., Apt. dan Yayu Mulsiani Evary, S.Si., M.Pharm.Sci., Apt.). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka skripsi ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa skripsi ini kepada Universitas Hasanuddin.



Makassar, 10-06-2024

HAMDAYANI DWI PUTRI
N011201001

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, skripsi berjudul “Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Etanol Daun Gatal (*Laportea decumana*) Terhadap Profil Sel Darah Merah Pada Tikus Betina” adalah benar karya saya dengan arahan dari pembimbing (Prof. Yulia Yusrini Djabir, S.Si., MBM.Sc., M.Si., Ph.D., Apt. dan Yayu Mulsiani Evary, S.Si.,M.Pharm.Sci., Apt.). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka skripsi ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa skripsi ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 10-06-2024

HAMDAYANI DWI PUTRI
N011201001

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah rabbi'l 'alamiin, puji syukur saya panjatkan kehadiran Allah Subhanahu wata'ala yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya dalam menyelesaikan skripsi ini yang berjudul "Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Etanol Daun Gatal (*Laportea decumana*) Terhadap Profil Sel Darah Merah Pada Tikus Betina". Shalawat serta salam tak lupa kita haturkan kepada baginda Rasulullah yaitu Nabi Muhammad Shallallahu 'alaihi wasallam yang telah menjadikan kaum muslimin dan muslimat yang berada dizaman yang terang benderang. Saya dengan tulus mengucapkan banyak terima kasih kepada Prof. Yulia Yusrini Djabir, S.Si., MBM.Sc., M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing utama dan Ibu Yuyu Mulsiani Evary, S.Si., M.Pharm.Sci., Apt. selaku pembimbing pendamping dengan ikhlas dan sabar dan telah meluangkan waktu, tenaga, serta memberikan masukan maupun arahan dalam penyusunan skripsi ini. Bapak Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt. dan bapak Abdul Rahim, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku penguji yang telah memberikan masukan dan saran dalam proses menyelesaikan skripsi ini.

Saya juga ingin menyampaikan terima kasih kepada Kakak-kakak dan teman-teman dalam Lembaga Dakwah salsabil, kak Sindi Akliana, kak Yunis, kak Sulfiati, dan kak Jannah yang senantiasa memberikan motivasi serta ilmu selama masa perkuliahan hingga saat ini. Sahabat dan adik saya, Nurul Fadhilah Ashar dan Aulia Sani Rifadiyani yang selalu kebersamai hingga sekarang, memberikan motivasi, semangat kepada saya. Teman-teman Vanilla, Nadiyah, Isti, Nuril, Lina, Alifiah, Aidah, Hiday, dan Asyilah. Rekan penelitian penulis, kak Yasmin, Nurhaq, Indah, dan Musdalifah yang selalu memberi dukungan kepada penulis selama penelitian sehingga penelitian ini dapat berjalan hingga akhir dengan baik. Korps Farmasi Klinik, kak Anggi, kak Fika, dan teman teman asisten 2020 Irsad, Afghani, Hannan, Dheni, Tiara, Musfirah, Novi, dan nanda. Teman-teman angkatan 2020 yaitu HE20IN. Serta seluruh Kakak-kakak dan teman-teman ranger merah dalam Unit kegiatan Mahasiswa Pharmacy Rescue Committe yang telah memberikan ilmu, motivasi, semangat untuk terus belajar dan seluruh pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu-persatu.

Terkhusus saya berterima kasih kepada orang tua saya yaitu bapak Mashuddin, S.Pd., M.Pd. dan Ibu Marlianti, kakak saya Hamzulyana M. Ansar B, SE., adik Muhammad Riski Mauliadin, dan keluarga besar Bati Aena serta keluarga besar Mans atas dukungan, kasih sayang, dan doa untuk saya.

Penulis,

Hamdayani Dwi Putri

ABSTRAK

HAMDAYANI DWI PUTRI. **Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Etanol Daun Gatal (*Laportea decumana*) Terhadap Profil Sel Darah Merah Pada Tikus Betina** (dibimbing oleh Yulia Yusrini Djabir dan Yuyu Mulsiani Evary).

Latar belakang. Daun gatal (*Laportea decumana*) merupakan obat tradisional yang banyak digunakan oleh masyarakat sebagai analgesik, untuk itu perlu diketahui keamanannya agar tidak menimbulkan efek toksik yang tidak diinginkan. Uji toksisitas subkronik dimaksudkan untuk menguji toksisitas setelah pemberian berulang. Salah satu parameter yang dapat diamati dalam uji toksisitas subkronik yaitu uji hematologi. **Tujuan.** Penelitian ini bertujuan menentukan toksisitas ekstrak etanol daun gatal terhadap profil sel darah merah tikus betina. **Metode.** Dua puluh empat ekor tikus betina dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan, masing-masing kelompok diberikan ekstrak daun gatal secara oral dengan dosis 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB, dan 1000 mg/kgBB. Sampel darah diambil pada hari ke 0 sebelum pemberian ekstrak dan hari ke 29 setelah pemberian ekstrak. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan program SPSS dengan One Way Anova dan uji Kruskal-wallis. **Hasil.** Hasil menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan setelah pemberian ekstrak daun gatal pada RBC, HGB, HCT, MCV, dan MCH pada semua kelompok. Namun, perbedaan ditemukan pada parameter MCHC ($P < 0,05$) antara kontrol dengan kelompok perlakuan dosis 250 mg/kgBB. **Kesimpulan.** Uji toksisitas subkronik ekstrak etanol daun gatal menunjukkan tidak adanya efek toksik terhadap profil sel darah merah tikus betina, baik itu pada parameter RBC, HGB, HCT, MCV, dan MCH. Namun terdapat perbedaan yang signifikan pada parameter MCHC ($P < 0,05$) antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan ekstrak 250 mg/kgBB. Namun, hal ini tidak memiliki manifestasi klinis karena nilainya berada dalam kisaran normal.

Kata Kunci: Toksisitas subkronik, Hematologi, Daun gatal, Sel darah merah

ABSTRACT

HAMDAYANI DWI PUTRI. **Subchronic Toxicity Test of Ethanolic Extract of Itchy Leaves (*Laportea decumana*) On Red Blood Cell Profile In Female Rats** (supervised by Yulia Yusrini Djabir and Yayu Mulsiani Evary).

Background. Itchy leaves (*Laportea decumana*) is a traditional medicine that is widely used by the public as an analgesic, hence it is necessary to know its safety to ensure it does not cause unwanted toxic effects. Subchronic toxicity tests are intended to test toxicity after repeated administration. One of the parameters that can be observed in the subchronic toxicity test is the hematology test. **Aim.** This study aims to determine the toxicity of ethanolic extract of itchy leaves on the red blood cell profile of female rats. **Method.** Twenty-four female rats were divided into 4 treatment groups, each group was given itchy leaf extract orally at a dose of 250 mg/kgBW, 500 mg/kgBW and 1000 mg/kgBW. Blood samples were taken on day 0 before administering the extract and 29th day after administration of the extract. The data obtained was analysed using the SPSS program with One Way Anova and Kruskal-wallis test. **Results.** The results showed after administration of itchy leaf there were no significant differences in RBC, HGB, HCT, MCV, and MCH in all groups. However, differences were found in MCHC parameters ($P < 0.05$) between controls with 250 mg/kgBW of extract treatment. **Conclusion.** The subchronic toxicity test of ethanolic extract of itchy leaves showed no toxic effect on red blood cell profile in female rats, including RBC, HGB, HCT, MCV, and MCH. However, there was a significant difference in MCHC parameters ($P < 0.05$) between controls and 250 mg/kgBW extract treatment group. However, this might have no clinical manifestations because the values are within the normal range.

Keywords: Subchronic toxicity, Hematology, Itchy leaves, Red blood cells

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN PENGAJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI.....	iv
UCAPAN TERIMA KASIH.....	v
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Teori dasar.....	2
1.2.1 Tanaman daun gatal.....	2
1.2.1.1 Klasifikasi tanaman.....	2
1.2.1.2 Morfologi.....	3
1.2.1.3 Khasiat.....	3
1.2.1.4 Kandungan kimia.....	3
1.2.2 Tikus.....	3
1.2.2.1 Taksonomi tikus.....	3
1.2.2.2 Deskripsi tikus putih.....	4
1.2.3 Toksisitas.....	4
1.2.3.1 Pengertian toksisitas.....	4

1.2.3.2 Toksisitas subkronik.....	5
1.2.3.3 Mekanisme efek toksik.....	5
1.2.4 Darah.....	6
1.2.4.1 Pengertian darah.....	6
1.2.4.2 Eritrosit.....	6
1.2.5 Hematologi.....	7
1.2.5.1 Pengertian hematologi.....	7
1.2.5.2 Hematologi analizer.....	7
1.2 Rumusan masalah	8
1.3 Tujuan penelitian	8
BAB II METODE PENELITIAN	9
II.1 Alat dan bahan	9
II.2 Metode kerja	9
II.2.1 Penyiapan hewan uji.....	9
II.2.2 Penyiapan sampel.....	9
II.2.3. Ekstraksi.....	9
II.2.4. Penyiapan Suspensi Na-CMC 0,5% dan Ekstrak Daun Gatal	10
II.2.5 Pengujian toksisitas subkronik.....	10
II.2.6 Uji hematologi	10
II.2.7 Analisis data	10
BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN	11
III.1 Hasil.....	11
III.1.1 Hasil pengukuran profil sel darah merah sebelum pemberian ekstrak daun gatal.....	11

III.1.2 Hasil pengukuran profil sel darah merah setelah pemberian ekstrak daun gatal.....	11
III.2 Pembahasan.....	12
BAB IV KESIMPULAN	16
DAFTAR PUSTAKA.....	17
LAMPIRAN.....	21

DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
1. Profil sel darah merah sebelum perlakuan.....	11
2. Profil sel darah merah setelah perlakuan.....	11
3. Analisis Anova sebelum pemberian ekstrak.....	23
4. Analisis Anova setelah pemberian ekstrak.....	24
5. Analisis Kruskal-Wallis setelah pemberian ekstrak.....	24

DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
1. Tanaman daun gatal (<i>Laportea decumana</i>).....	3
2. Tikus putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	4
3. Hematology Analyzer Sysmex XN-550.....	7
4. Ekstrak daun gatal.....	25
5. Penyiapan suspensi NaCmC 0,5% dan ekstrak daun gatal.....	25
6. Suspensi ekstrak daun gatal.....	25
7. Pengambilan darah (Hari ke-0).....	25
8. Pengukuran sampel darah (Hari ke-0) menggunakan Hematology analyzer...	25
9. Penimbangan hewan coba.....	25
10. Pengukuran pakan hewan coba setelah 24 jam pemberian pakan.....	26
11. Pengukuran air minum hewan coba setelah 24 jam pemberian pakan.....	26
12. Pemberian ekstrak daun gatal.....	26
13. Pengamatan gejala toksisitas pada hewan coba.....	26
14. Pengambilan sampel darah (Hari ke-29)	26
15. Pengukuran sampel darah (Hari ke-29) menggunakan Hematology analyzer.	26

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor urut	Halaman
1. Skema Kerja.....	21
2. Perhitungan Dosis.....	22
3. Analisis Statistik.....	23
4. Dokumentasi Penelitian.....	25
5. Surat Persetujuan Etik.....	27
6. <i>Curriculum Vitae</i>	29

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Indonesia terkenal akan kekayaan sumber daya alamnya, sehingga penggunaan obat-obat herbal untuk mengobati penyakit telah dilakukan turun temurun oleh masyarakat Indonesia, baik berupa tanaman, hewan dan mineral. Secara global, rata-rata penggunaan obat herbal di seluruh dunia adalah 20–28% dari seluruh penduduk dunia, sedangkan di Indonesia sendiri menurut hasil dari Riset Kesehatan Dasar tahun 2010, ditemukan bahwa prevalensi penduduk Indonesia di atas 15 tahun yang mengonsumsi obat tradisional sebanyak 59.12%, tersebar di beberapa wilayah termasuk wilayah pedesaan serta perkotaan. Pada kelompok usia 55-64 tahun didapatkan prevalensi pengguna obat tradisional sebesar 67.69%, dengan presentase perempuan (61.87%) lebih tinggi dibandingkan laki laki (56.33%). Pemanfaatan obat herbal di Indonesia merupakan warisan turun temurun yang selanjutnya dikembangkan melalui uji ilmiah. Walaupun sudah dimanfaatkan secara turun temurun, namun pengujian obat-obat herbal terutama dari keamanannya masih terbatas dilakukan (Adiyasa & Meiyanti, 2021).

Untuk menjamin keamanan dari suatu obat tradisional maka perlu dilakukan uji toksisitas (Dillasamola *et al.*, 2023). Uji toksisitas dapat didefinisikan sebagai kapasitas suatu zat untuk menimbulkan efek berbahaya, dimana uji toksisitas terbagi menjadi toksisitas akut, sub kronik dan kronik (Firmansyah & Sandistira, 2020). Tujuan dari toksisitas subkronik yaitu untuk memberikan informasi adanya efek toksik dari zat yang tidak terdeteksi pada uji toksisitas akut, informasi terkait kemungkinan adanya efek toksik setelah paparan 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 dari suatu zat, dimana hal ini menjadi penting untuk keamanan penggunaan herbal sehari-hari (BPOM, 2022).

Salah satu parameter yang dapat diamati dalam uji toksisitas subkronik yaitu uji hematologi. Zat-zat asing yang masuk ke dalam tubuh dapat merusak sel-sel darah secara langsung (hematotoksik) atau mengganggu fungsi normal tubuh secara tidak langsung akan terlihat dalam hasil pemeriksaan hematologis suatu individu (Fitria *et al.*, 2020). Pemeriksaan hematologi digunakan untuk mengetahui adanya indikasi anemia atau abnormalitas profil sel darah merah yang bisa saja disebabkan oleh kurangnya produksi sel darah merah atau perlambatan proses maturasi sel darah (Firani, 2018).

Daun gatal (*Laportea decumana*) merupakan flora endemik yang terdapat di Kawasan Timur Indonesia, khususnya Papua dan Maluku (Thalib *et al.*, 2021). Tanaman ini sejenis tanaman perdu yang berasal dari family urticaceae yang biasa digunakan sebagai antinyeri dan pegal, daun gatal juga memiliki aktivitas sebagai

Laportea decumana yang dilakukan oleh Mewar & Fadhil (2023), bahwa ekstrak etanol 70% *Laportea decumana* mengandung senyawa minyak atsiri, flavanoid, fenol, dan saponin.

Flavonoid memiliki aktivitas analgesik dan anti inflamasi dengan cara menghambat enzim siklooksigenase dan asam arakidonat yang dihasilkan oleh prostaglandin sehingga dapat mengurangi rasa sakit, selain itu flavonoid juga menghambat degranulasi neutrophil dan menghambat sitokin pelepasan radikal bebas (Mewar *et al.*, 2023). Berdasarkan penelitian Basy *et al* (2023), ekstrak etanol daun gatal memiliki efek analgesik pada dosis 400 mg/kgBB. Sehingga ekstrak etanol daun gatal (*Laportea decumana*) sangat potensial untuk dikembangkan sebagai obat herbal.

Dalam pengujiannya sebagai obat herbal, perlu diketahui keamanannya agar tidak menimbulkan efek berbahaya yang tidak diinginkan dengan cara pengujian toksisitasnya. Parameter uji toksisitas meliputi uji fungsi hati dan ginjal, profil hematologis, dan kadar lipid. Dalam penelitian ini, pengujian difokuskan pada parameter profil hematologis yang meliputi profil sel darah merah. Parameter hematologi sangat penting dalam studi toksisitas karena memberikan informasi mengenai efek langsung suatu zat terhadap sel darah (hemotoksitas) atau efek tidak langsung yang menggambarkan kondisi fisiologis sebagai respons terhadap pemberian suatu zat atau obat-obatan tertentu (Fitria *et al.*, 2015)

Beberapa obat seperti asam mefenamat dan metamizole dapat menyebabkan gangguan terhadap sel darah merah. Asam mefenamat merupakan salah satu obat yang bekerja sebagai analgesik dengan menghambat enzim COX-1 dan COX-2 secara reversibel menghasilkan penurunan sintesis prekursor prostaglandin, asam mefenamat banyak digunakan untuk menghilangkan rasa nyeri setelah operasi gigi. Namun, asam mefenamat memiliki efek samping menimbulkan toksisitas hematopoietik (Siswandono, 2016). Sedangkan metamizole merupakan obat yang memiliki aktivitas sebagai analgesik dan antipiretik, beberapa penelitian menyatakan bahwa metamizole lebih efektif mengatasi nyeri dibandingkan dengan paracetamol dan ibuprofen. Namun, metamizole dapat menyebabkan penekanan sumsum tulang dan mengganggu produksi sel darah merah. Adapun daun gatal memiliki efek yang sama dari obat-obat tersebut yang memiliki aktivitas sebagai analgesik sehingga perlu diteliti keamanannya terhadap sel darah merah (Ulya, 2023).

Sehingga berdasarkan uraian diatas maka penelitian ini dilakukan untuk menguji toksisitas subkronik ekstrak etanol daun gatal (*Laportea decumana*) terhadap profil sel darah merah pada tikus betina.

I.2 Teori dasar

I.2.1 Tanaman daun gatal

I.2.1.1 Klasifikasi tanaman

Kingdom : Plantae
Phylum : Tracheophyta
Class : Magnoliopsida
Order : Rosales

Family : Urticaceae
 Genus : *Laportea* Gaudich
 Spesies : *Laportea decumana* (Roxb.) Wedd. (GBIF, 2023)

I.2.1.2 Morfologi tanaman



Gambar 1. Tanaman Daun Gatal

Tanaman daun gatal merupakan tumbuhan perdu yang memiliki akar serabut berwarna cokelat dengan bentuk daun sempurna terdiri dari tangkai, helai dan tulang daun, daunnya digolongkan daun menyirip karena daun tersusun berselang pada batang sedangkan tulang daunnya berhadapan satu sama lain. Daun gatal juga memiliki ukuran yang besar, daun meruncing dan pada bagian pangkalnya membulat dengan warna hijau tua di permukaan daun (Dualembang, 2022).

Permukaan daun kasar dan dipenuhi oleh bulu-bulu halus yang merata, fungsi dari bulu-bulu halus sebagai alat pertahanan diri dari serangan hama dan hewan besar lainnya, bulu-bulu halus ini juga mengeluarkan toksin yang menyebabkan rasa tidak disukai oleh hewan. Batang tumbuhan daun gatal memiliki diameter berkisar 1,3 hingga 3,4 cm, berwarna coklat muda dan percabangan yang banyak. Bunga tanaman ini merupakan bunga majemuk yang berada pada ujung batang dengan warna bunga putih dan tangkai bunga berwarna cokelat kehitaman (Dualembang, 2022).

I.2.1.3 Khasiat

Masyarakat Indonesia khususnya Indonesia Timur telah memanfaatkan daun gatal (*Laportea decumana*) sebagai obat tradisional untuk menghilangkan rasa letih atau pereda Lelah. *L. decumana* juga telah digunakan sebagai analgesik untuk mengatasi masalah myalgia. Selain itu, khasiat lainnya *L. decumana* mempunyai potensi sebagai sumber antioksidan alami dalam mengikat ion logam yang bersifat proksimal dengan kandungan flavonoid, tanin, dan saponin yang merupakan antioksidan tinggi pada fraksi polar dan juga mempunyai aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus* (Thalib *et al.*, 2021).

I.2.1.4 Kandungan kimia

Didalam tanaman daun gatal (*Laportea decumana*) mengandung senyawa minyak atsiri, flavanoid, fenol, dan saponin (Mewar & As'ad, 2023). Sedangkan berdasarkan penelitian lain hasil uji skrining fitokimia menunjukkan ekstrak etanol daun gatal (*Laportea decumana*) mengandung senyawa golongan alkaloid, glikosida, dan triterpenoid. Adapun perbedaan senyawa yang negatif dipengaruhi oleh lokasi tanaman yang diperoleh (Simaremare, 2014).

I.2.2 Tikus

I.2.2.1 Taksonomi tikus

Kingdom : Animalia

Phylum : Chordata
 Class : Mammalia
 Order : Rodentia
 Family : Muridae
 Genus : Rattus
 Spesies : *Rattus norvegicus* (Elisa *et al.*, 2023)

I.2.2.2 Deskripsi tikus putih



Gambar 2. Tikus putih (*Rattus norvegicus*), (Widiyani & Listyawati, 2022).

Jenis hewan yang digunakan untuk uji toksisitas perlu dipertimbangkan berdasarkan sensitivitas, cara metabolisme sediaan uji yang serupa dengan manusia, kecepatan tumbuh dan mudah tidaknya cara penanganan sewaktu dilakukan percobaan. Hewan pengerat adalah jenis hewan yang memenuhi persyaratan ini, sehingga banyak digunakan pada uji toksisitas (BPOM, 2022).

Tikus merupakan hewan mamalia yang memiliki daya adaptasi yang baik. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) memiliki beberapa keunggulan yaitu penanganan dan pemeliharaan yang mudah karena tubuhnya relatif lebih besar, bersifat tenang, sehat dan bersih, serta memiliki karakteristik produksi dan reproduksi mirip dengan mamalia lainnya, lama hidup tikus dapat mencapai 3,5 tahun (Widiyani & Listyawati, 2022), adapun kriteria hewan uji tikus yang digunakan dalam uji toksisitas yaitu sehat, bobot badan minimal 120 gram dengan rentang umur 6-8 minggu, untuk hewan betina harus belum pernah beranak, dan sebelum pengujian dimulai hewan perlu diaklimatisasi terlebih dahulu di ruang percobaan selama 5-7 hari (BPOM, 2022).

I.2.3 Toksisitas

I.2.3.1 Pengertian toksisitas

Toksisitas adalah kemampuan racun (molekul) untuk menimbulkan kerusakan apabila masuk ke dalam tubuh dan lokasi organ yang rentan terhadapnya, sedangkan *Environmental Health National Library of Medicine* (2020) memberikan definisi toksisitas sebagai tingkat rusaknya suatu zat jika dipaparkan terhadap organisme. Suatu zat disebut sebagai toksin apabila pada kadar tertentu dan secara konsisten menimbulkan kerusakan pada organisme lain (Dewata & Danhas, 2023). Uji toksisitas merupakan suatu uji untuk mendeteksi efek toksik suatu zat pada sistem biologi dan untuk memperoleh data dosis respon yang khas dari sediaan uji. Data yang didapatkan digunakan sebagai informasi mengenai derajat bahaya sediaan uji bila terpapar pada manusia, sehingga dapat ditentukan dosis penggunaan demi keamanan manusia (Lestari *et al.*, 2017).

Ada dua uji toksisitas, yaitu uji toksisitas umum dan khusus. Uji toksisitas umum digunakan dalam menganalisis efek toksik pada hewan uji, diantaranya uji toksisitas akut (terjadi dalam waktu cepat), subkronik (terjadi dalam waktu sedang), ataupun letal (terjadi pada konsentrasi yang dapat menimbulkan kematian secara langsung) dan subletal (terjadi dibawah dari konsentrasi yang dapat menimbulkan kematian

secara langsung) (Lourrinx *et al.*, 2022). Adapun uji toksisitas khusus yaitu efek teratogenik, karsinogenik, mutagenik, dan adiksi. Efek teratogenik bertujuan untuk keamanan pemakaian obat pada wanita, khususnya wanita hamil, sedangkan karsinogenik ialah zat yang memicu pertumbuhan sel kanker pada sel-sel dalam tubuh. Mutagenik adalah perubahan-perubahan dalam materi genetik yang merupakan suatu induksi abnormalitas yang diturunkan, dan yang terakhir yaitu efek adiksi dimana ini digunakan untuk obat-obat yang dapat mempengaruhi sistem saraf pusat (Rahardjo, 2009).

1.2.3.2 Toksisitas subkronik

Tujuan pengujian toksisitas subkronik adalah untuk memberikan informasi adanya efek toksik dari zat yang tidak terdeteksi pada uji toksisitas akut, informasi terkait kemungkinan adanya efek toksik setelah paparan 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 dari suatu zat, dimana hal ini menjadi penting untuk keamanan penggunaan herbal sehari-hari (BPOM, 2022).

Uji toksisitas subkronik oral adalah uji untuk mendeteksi efek toksik yang terjadi setelah pemberian berulang dari sediaan uji dengan dosis berulang yang diberikan secara oral selama jangka waktu harapan hidup hewan. Prinsip pengujian toksisitas subkronik oral yaitu persiapan pengujian pada dosis ganda yang diberikan setiap hari pada beberapa kelompok selama 14, 28 atau 90 hari. Selama penggunaan sediaan uji, hewan harus diamati setiap hari untuk menentukan adanya gejala-gejala toksik dan gejala klinis yang berupa perubahan kulit, bulu, mata, membran mukosa, sekresi, ekskresi, perubahan cara jalan, dan kejang (BPOM, 2022 & OECD, 2008).

1.2.3.3 Mekanisme efek toksik

Mekanisme toksisitas merupakan suatu proses interaksi kimia antara zat senyawa atau metabolitnya dengan substrat biologi membentuk ikatan kimia kovalen dengan sifat irreversibel. Mekanisme toksik umumnya terdapat tiga fase yaitu fase eksposisi, fase taksokinetik, dan fase taksodinamik (Irianti *et al.*, 2017).

Fase eksposisi, dalam fase ini terjadi paparan antara xenobiotika dengan organisme. Paparan terjadi dapat melalui kulit, saluran pernafasan, ataupun oral, umumnya efek toksik ataupun efek farmakologi hanya terjadi setelah xenobiotika terabsorpsi. Jalur utama penyerapan xenobiotika antara lain saluran cerna, paru-paru dan kulit, namun pada keracunan aksidental dan penelitian toksikologi paparan xenobiotika dapat terjadi melalui jalur injeksi, seperti injeksi intravena, intramuscular, subkutan, intraperitoneal, dan jalur injeksi lainnya. Pada pemakaian obat fase ini dikenal dengan fase farmasetika. Selama fase ini, zat beracun dapat diubah melalui reaksi kimia tertentu menjadi senyawa lebih toksik atau kurang toksik dari senyawa awal (Irianti *et al.*, 2017).

Fase taksokinetik disebut juga fase farmakokinetik, dalam fase ini setelah xenobiotika diabsorpsi menuju aliran darah atau pembuluh limfa, maka xenobiotika akan bersama aliran darah atau limfa didistribusikan ke seluruh tubuh dan ke tempat kerja toksik (reseptor). Pada saat bersamaan sebagian molekul xenobiotika termetabolisme atau terekskresi bersama urin melalui ginjal, empedu dan menuju saluran cerna atau sistem ekskresi lainnya. Fase taksokinetik dengan prosesnya yaitu invasi (absorpsi dan distribusi) serta evasi (biotransformasi dan ekskresi) akan menentukan daya kerja zat, karena konsentrasi zat dalam berbagai kompartemen dan jaringan tergantung pada parameter taksokinetik. Terdapat 2 proses dalam fase

ini yaitu proses transport dan proses perubahan metabolik atau biotransformasi. Proses transport, meliputi absorpsi, distribusi dan ekskresi. Sedangkan proses perubahan metabolik meliputi reaksi penguraian (pemutusan hidrolitik, oksidasi, dan reduksi) dan reaksi konjugasi. Reaksi kojugasi bersifat detoksifikasi sehingga produk hampir selalu aktif secara biologi (Irianti *et al.*, 2017).

Fase toksodinamik, merupakan interaksi xenobiotik dengan reseptor sehingga terjadi efek toksik, konsentrasi xenobiotik akan menentukan kekuatan efek biologi yang ditimbulkan. Umumnya konsentrasi zat kimia toksik cukup tinggi dalam hati dan ginjal karena zat toksik dimetabolisme dan diekskresi pada organ tersebut. Interaksi toksin-reseptor umumnya merupakan interaksi reversibel, namun selain reversibel terkadang terjadi interaksi irreversibel. Interaksi ini didasari oleh interaksi kimia antara xenobiotika dengan sistem biologi dimana terjadi perubahan kimia oleh xenobiotika sendiri (Irianti *et al.*, 2017).

I.2.4 Darah

I.2.4.1 Pengertian darah

Darah merupakan salah satu organ tubuh yang sangat penting bagi manusia, darah berada dalam suatu pembuluh arteri ataupun vena. Fungsi utama darah yaitu membawa substansi-substansi yang dibutuhkan oleh sel-sel dalam tubuh, antara lain oksigen, produk metabolisme, nutrisi (glukosa, protein, lemak, vitamin), dan elektrolit, darah juga berperan penting dalam penerusan transmisi sinyal yang membawa berbagai hormon menuju organ target. Pembentukan sel-sel darah yaitu di dalam sumsum tulang, hati dan limpa (Firani, 2018).

Volume darah total sekitar 5 liter untuk laki-laki dewasa berukuran rata-rata, dan kurang sedikit pada perempuan dewasa, volume ini bervariasi sesuai ukuran tubuh dan berbanding terbalik dengan jumlah jaringan adiposa dalam tubuh, volume ini juga bervariasi sesuai perubahan cairan darah dan konsentrasi elektrolitnya. Komponen darah terdiri dari plasma darah, eritrosit, leukosit dan trombosit. Plasma darah adalah cairan bening kekuningan yang unsur pokoknya adalah sitoplasma, plasma terdiri atas 92% air dan campuran kompleks zat organik dan anorganik, protein plasma mencapai 7% dari plasma, ada tiga jenis protein plasma yang utama yaitu albumin, globulin dan fibrinogen. Plasma juga mengandung nutrient, gas darah, elektrolit, mineral, hormon, vitamin, dan zat-zat sisa. Eritrosit merupakan komposisi darah berbentuk bulat dengan lekukan pada snetralnya 7,65 μm , eritrosit terbungkus dalam membran sel dengan permeabilitas tinggi sehingga mampu menembus kapiler (pembuluh darah terkecil). Leukosit berfungsi untuk melindungi tubuh terhadap invasi benda asing, termasuk bakteri dan virus, ada lima jenis leukosit dalam sirkulasi darah yaitu neutrophil, eosinophil, basofil, limfosit dan monosit (Sloane, 2003).

I.2.4.2 Eritrosit

Eritrosit atau sel darah merah (*red blood cell*) merupakan sel darah yang paling banyak jumlahnya, setiap millimeter kubik darah manusia mengandung 5 sampai 6 juta sel darah manusia, dan 25 triliunan jenis sel ini dalam keseluruhan 5 liter darah dalam tubuh. Eritrosit manusia memiliki bentuk cakram bikonkaf dengan bagian tengahnya tipis dibandingkan bagian tepi. Semua sel darah merah tidak memiliki mitokondria dan menghasilkan ATP-nya secara eksklusif melalui metabolisme anaerobik, fungsi utama eritrosit yaitu membawa oksigen. Eritrosit mengandung sekitar 250 juta molekul hemoglobin, sejenis protein pengikat dan pembawa oksigen yang mengandung besi (Campbell *et al.*, 2004).

Pembentukan eritrosit disebut eritropoiesis yang terjadi di sumsum tulang, pembentukan ini diatur oleh hormon glikoprotein yang disebut dengan eritropoietin

(Tjay & Rahardja, 2007), hormon ini 90% dihasilkan di sel interstisial peritubular ginjal dan 10% dihasilkan di hati dan tempat lain (Bijanti *et al.*, 2010). Pada manusia eritrosit mampu bertahan di dalam sirkulasi darah ± 120 hari, eritrosit yang sudah tua akan dikeluarkan dari limpa dan sumsum tulang oleh makrofag, selama 120 hari eritrosit harus tahan terhadap perubahan bentuk selama ribuan kali melalui sistem vaskuler (Soesilawati, 2020). Perubahan massa sel darah merah akan menimbulkan anemia jika sel darah merah berkurang, dan sebaliknya jika sel darah merah terlalu banyak mengakibatkan polisitemia atau eritrositosis relatif, yaitu peningkatan jumlah eritrosit dalam darah tepi yang bukan disebabkan oleh peningkatan produksi eritrosit, namun karena penurunan volume plasma, misalnya dehidrasi (Bijanti *et al.*, 2010).

1.2.5 Hematologi

1.2.5.1 Pengertian hematologi

Hematologi merupakan ilmu yang mempelajari tentang darah dan gangguan darah, beberapa penyakit yang masuk dalam bidang hematologi yaitu anemia, hemofilia, gangguan pembekuan darah, leukemia dan penyakit infeksi. Gangguan darah dapat mempengaruhi salah satu dari tiga komponen darah yaitu sel darah merah, sel darah putih dan trombosit (Zahroh & Istiroha, 2019). Pemeriksaan hematologi bertujuan untuk mengetahui adanya indikasi anemia atau abnormalitas profil sel darah merah yang bisa saja disebabkan oleh kurangnya produksi sel darah merah atau perlambatan proses maturasi sel darah (Firani, 2018).

Nilai profil hematologi dapat dipengaruhi beberapa faktor diantaranya praanalitik dan analitik. Faktor praanalitik yaitu kebutuhan pakan jenis kelamin, Teknik pemeliharaan, tingkat stress, umur, kondisi penyimpanan sampel dan penggunaan antikoagulan. Sedangkan yang dapat mempengaruhi faktor analitik yaitu kualitas reagen, variabel biologi, stabilitas analit dan metodologi yang digunakan (Rosidah *et al.*, 2020). Adapun parameter yang dapat dilihat dari hasil pemeriksaan hematologi antara lain jumlah sel darah merah, sel darah putih, hematokrit, hemoglobin, *Mean Corpuscular Volume* (MCV), *Mean Corpuscular Hemoglobin* (MCH), *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* (MCHC), platelet dan *Red Cell Volume Distribution Width* (RDW) (Giknis & Clifford, 2008).

1.2.5.2 Hematology Analyzer



Gambar 3. Hematology Analyzer Sysmex XN-550

Sumber: www.sysmex.co.id

Hematology analyzer merupakan alat utama dalam laboratorium klinik dengan volume tinggi dan kualitas yang sangat baik, alat ini dapat digunakan untuk pemeriksaan sel darah merah, perhitungan trombosit, dan jenis-jenis sel darah putih yaitu limfosit, monosit, neutrofil, eosinofil, dan basofil (Ragav *et al.*, 2021). Selain menggunakan alat Hematology analyzer penghitungan jumlah sel darah juga dapat dilakukan secara manual dengan menggunakan kamar hitung Neubauer, untuk

menghitung eritrosit menggunakan reagen Hayem, leukosit menggunakan cairan reagen Turk, dan untuk hitung trombosit menggunakan cairan reagen Resch Ecker, kemudian diperiksa di bawah mikroskop. Pemeriksaan manual memiliki kelemahan yaitu tingkat presisinya kurang baik dan membutuhkan waktu yang lama. Sedangkan penghitungan jumlah sel darah secara otomatis menggunakan Hematology analyzer memiliki nilai presisi yang lebih baik, dan dalam waktu yang singkat (Firani, 2018).

Pemeriksaan dengan menggunakan hematology analyzer hanya membutuhkan volume 150 μm untuk keseluruhan parameter yang dapat diperiksa. Pada pemeriksaan darah lengkap menggunakan Teknik *optical flow cytometry*, suspensi sel dialirkan pada flow chamber dan akan difokuskan dalam satu aliran sampel sel. saat melewati chamber akan berinteraksi dengan laser *light beam*, sebaran (*scatter*) dari laser *light beam* pada sudut yang berbeda akan direkam, sinyal yang dihasilkan dikonversi menjadi informasi elektronik berupa struktur, struktur internal, granularitas, dan ukuran sel (Firani, 2018).

1.3 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas maka yang menjadi rumusan masalah adalah bagaimana toksisitas subkronik ekstrak etanol 70% daun gatal (*Laportea decumana*) terhadap profil sel darah merah pada tikus betina?

1.4 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan menentukan toksisitas subkronik ekstrak etanol daun gatal (*Laportea decumana*) terhadap profil sel darah merah tikus betina.