

## **SKRIPSI**

# **UJI TOKSISITAS AKUT MINYAK CENGKEH (*Oleum caryophylli*) TERHADAP STRUKTUR JARINGAN HATI TIKUS (*Rattus norvegicus*)**

## **ACUTE TOXICITY TEST OF CLOVE OIL (*Oleum caryophylli*) ON THE STRUCTURE OF RAT (*Rattus norvegicus*) LIVER TISSUE**

Disusun dan diajukan oleh

**SHABRINA ZAHRA ANNISA KAMARUDDIN**

**N011 17 1517**



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

**UJI TOKSISITAS AKUT MINYAK CENGKEH (*Oleum caryophylli*)  
TERHADAP STRUKTUR JARINGAN HATI TIKUS (*Rattus norvegicus*)**

**ACUTE TOXICITY TEST OF CLOVE OIL (*Oleum caryophylli*) ON THE  
STRUCTURE OF RAT (*Rattus norvegicus*) LIVER TISSUE**

SKRIPSI

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

**SHABRINA ZAHRA ANNISA KAMARUDDIN**

**N011 17 1517**

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

**UJI TOKSISITAS AKUT MINYAK CENGKEH (*Oleum caryophylli*)  
TERHADAP STRUKTUR JARINGAN HATI TIKUS (*Rattus norvegicus*)**

**SHABRINA ZAHRA ANNISA KAMARUDDIN**

**N011 17 1517**

Disetujui oleh :

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

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

  
Firzan Nainu, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt. NIP. 19820610 200801 1 012

Pada Tanggal, 02 Maret 2021

**LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI**

**UJI TOKSISITAS AKUT MINYAK CENGKEH (*Oleum caryophylli*)  
TERHADAP STRUKTUR JARINGAN HATI TIKUS (*Rattus norvegicus*)**

**ACUTE TOXICITY TEST OF CLOVE OIL (*Oleum caryophylli*) ON THE  
STRUCTURE OF RAT (*Rattus norvegicus*) LIVER TISSUE**

**Disusun dan diajukan oleh**

**SHABRINA ZAHRA ANNISA KAMARUDDIN  
N011 17 1517**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi  
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin  
pada tanggal 02 Maret 2021  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama



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

Pembimbing Pendamping



Firzan Nainu, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt  
NIP. 19820610 200801 1 012



Ketua Program Studi S1 Farmasi,  
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin



Firzan Nainu, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt  
NIP. 19820610 200801 1 012

## PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini ;

Nama : Shabrina Zahra Annisa Kamaruddin  
Nim : N011 17 1517  
Program Studi : Farmasi  
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

Uji Toksisitas Akut Minyak Cengkeh (*Oleum caryophylli*)  
Terhadap Struktur Jaringan Hati Tikus (*Rattus norvegicus*)

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilalihan tulisan orang lain bahwa skripsi yang saya tulis benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

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

Makassar, 1 Maret 2021

Yang menyatakan,



Shabrina Zahra Annisa Kamaruddin

## UCAPAN TERIMA KASIH

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

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

1. Ibu Yulia Yusrini Djabir, S.Si., MBM.Sc., M.Si., Ph.D., Apt., selaku pembimbing utama dan Bapak Firzan Nainu, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt selaku pembimbing pendamping yang dengan ikhlas telah meluangkan waktu, memberikan petunjuk dan kesabaran dalam membimbing dan pengarahan kepada penulis mulai dari awal rencana penelitian, penulisan skripsi hingga sampai penulis menyelesaikan skripsi ini.
2. Bapak Usmar, S.Si., M.Si., Apt dan bapak Aminullah, S.Si., M.Pharm.Sc., Apt. Selaku penguji yang telah memberikan kritik dan saran dalam penyelesaian skripsi penulis hingga dapat meraih gelar sarjana.

3. Kepada Bapak Dekan dan Wakil-wakil Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
4. Bapak dan Ibu dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah memberikan ilmu, tenaga dan nasihat serta banyak pengalaman yang telah diberikan selama penulis menjalani perkuliahan ini dan juga untuk seluruh staf Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah membantu penulis dalam pengurusan administrasi selama perkuliahan hingga penulis akan meraih gelar sarjana.
5. Sahabat-sahabat yang selalu menyemangati penulis Prilia Afisrah, Novira Mustika, Ratnasari, Novi Febriani, Megawati Akram, Andita Ayu Hapsari, Adinda Jamil Latif, Zainah Aura Hatifah, Nurul Aulia Syahrul, Hapsah, Anisa, Nur Annisa Rahma dan Aldila Salsabila yang selalu berbagi kebersamaan, tempat berbagi cerita, menjadi saudara selama penulis menempuh pendidikan dan yang selalu memberikan semangat kepada penulis.
6. Teman-teman Korps Asisten Farmasi Klinik yang senantiasa mendukung dan memberikan semangat dan motivasi penulis dalam mengerjakan penelitian ini.
7. Teman-teman angkatan “CLOSTRIDIUM” yang telah bersama-sama dengan penulis dari awal dan sama-sama berjuang untuk meraih mimpi di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

8. Mohammad Gilang Ramadhan yang mendukung dan memberikan semangat kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Terima kasih sebesar-besarnya saya berikan kepada kedua orang tua tercinta, Ayahanda Kamaruddin Kadir dan Ibunda Fitriyani atas segala doa, kasih sayang dan dukungan semangat kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini. Kepada semua pihak yang tidak sempat disebutkan namanya. Semoga Allah senantiasa memberikan rahmat-Nya kepada kita.

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

Makassar, 1 Maret 2021



Shabrina Zahra Annisa Kamaruddin

## ABSTRAK

**SHABRINA ZAHRA ANNISA KAMARUDDIN.** Uji Toksisitas Akut Minyak Cengkeh (*Oleum caryophylli*) Terhadap Struktur Jaringan Hati Tikus (*Rattus norvegicus*). Dibimbing oleh Yulia Yusrini Djabir dan Firzan Nainu.

Minyak cengkeh memiliki banyak efek terapeutik salah satu di antaranya adalah sebagai antioksidan. Namun, penggunaan minyak cengkeh secara oral masih memerlukan uji keamanan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui toksisitas akut minyak cengkeh (*Oleum caryophylli*) dengan dosis 1 g/kgBB, 2 g/kgBB dan 5 g/kgBB terhadap struktur jaringan organ hati pada tikus putih melalui pemeriksaan histopatologi. Sebanyak 24 ekor tikus putih jantan dan betina dibagi menjadi 4 kelompok : kelompok kontrol dan kelompok yang diberi minyak cengkeh dosis 1, 2 atau 5 g per kg bobot badan tikus secara oral. Pengamatan terhadap hewan uji dilakukan selama 7 hari, lalu dilakukan pembedahan untuk mengambil organ hati tikus. Hati tikus dibuat menjadi preparat histopatologi dan diamati di bawah mikroskop cahaya. Hasil penelitian menunjukkan bahwa minyak cengkeh dapat menyebabkan kerusakan berupa nekrosis, degenerasi hidrofis, kongesti, hemoragi, dan infiltrasi sel inflamasi pada jaringan hati tikus. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa dosis 1 g/kgBB menyebabkan degenerasi hidrofis, kongesti, inflamasi dan tidak menyebabkan adanya nekrosis dan hemoragi yang baru terlihat pada dosis 2 g/kgBB dan 5 g/kgBB, sehingga dosis 1 g/kgBB menunjukkan kerusakan dengan skala minimal. Pada pemberian dosis 2 g/kgBB dan 5 g/kgBB menyebabkan nekrosis, degenerasi hidrofis, kongesti, hemoragi dan infiltrasi sel inflamasi, dimana pada dosis 2 g/kgBB menunjukkan kerusakan dengan skala sedang dan dosis 5 g/kgBB menunjukkan hasil dengan skala parah. Dari hasil penelitian ini disimpulkan bahwa pemberian minyak cengkeh dengan dosis diatas 1 g/kgBB dapat merusak hati tikus. Semakin tinggi dosis minyak cengkeh yang diberikan semakin bersifat toksik bahkan menyebabkan kematian pada hewan uji.

Kata Kunci : Minyak cengkeh, tikus, histopatologi hati, toksisitas akut.

## ABSTRACT

**SHABRINA ZAHRA ANNISA KAMARUDDIN.** Acute Toxicity Test of Clove Oil (*Oleum caryophylli*) on The Structure of Rat (*Rattus norvegicus*) Liver Tissue. Supervised by Yulia Yusrini Djabir dan Firzan Nainu.

Clove oil has many therapeutic effects, one of which is an antioxidant. However, the oral use of clove oil still requires a safety evaluation. This study aimed to determine the acute toxicity of clove oil (*Oleum caryophylli*) at a dose of 1 g/kgBB, 2 g/kgBB and 5 g/kgBB on the structure of liver tissue in rats through histopathological examination. Twenty four male and female rats are divided into four groups: one control group and three treatment groups that were given clove oil orally at a dose of 1, 2 or 5 g per kg of rat body weight. Observation of the treated animals was carried out for 7 days, then a laparotomy was carried out to harvest the liver of the rats. The rat liver was made into histopathological preparations and observed under a light microscope. The results showed that clove oil can cause damage to necrosis, hydrophic degeneration, congestion, hemorrhage and inflammatory cell infiltration in rat liver tissue. Where at a dose of 1 g/kgBB it causes hydrophic degeneration, congestion, inflammation and does not cause necrosis and hemorrhage which have just been seen at doses of 2 g/kgBB and 5 g/kgBB, so that a dose of 1 g/kgBB shows minimal scale damage. At doses of 2 g/kgBB and 5 g/kgBB cause necrosis, hydrophic degeneration, congestion, hemorrhage and inflammatory cell infiltration, where at a dose of 2 g/kgBB showed moderate damage and a dose of 5 g/kgBB showed severe results. It was concluded that the administration of clove oil at doses above 1 g/kg can damage rat liver. The toxic effect of clove oil increased along with the increase of dose, and even can cause death in the treated animals.

Keywords : Clove Oil, Rat, Liver Histopathology, Acute Toxicity.

## DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH.....	v
ABSTRAK.....	viii
ABSTRAK.....	x
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
BAB I.....	1
I.1    Latar Belakang.....	1
I.2    Rumusan Masalah.....	3
I.3    Tujuan Penelitian.....	4
BAB II.....	5
II.1    Cengkeh ( <i>Syzygium aromaticum</i> L.).....	5
II.1.1    Klasifikasi Cengkeh.....	5
II.1.2    Nama Lokal.....	5
II.1.3    Morfologi.....	6
II.1.4    Minyak Cengkeh.....	7

II.1.5	Efek Farmakologi .....	9
II.2	Uji Toksisitas .....	10
II.2.1	Uji Toksisitas Akut Oral .....	11
II.3	Hati.....	14
II.3.1	Anatomi Hati.....	14
II.3.2	Fungsi Hati.....	18
II.3.2.1	Sekresi .....	18
II.3.2.2	Metabolisme .....	19
II.3.2.2.1	Metabolisme karbohidrat .....	20
II.3.2.2.2	Metabolisme Protein .....	21
II.3.2.2.3	Metabolisme Lemak .....	21
II.3.2.3	Penyimpanan Mineral dan Vitamin .....	21
II.3.2.4	Detoksifikasi .....	22
II.3.2.5	Produksi Panas .....	22
II.3.2.6	Penyimpanan Darah.....	23
II.3.3	Histopatologi Hati .....	23
II.3.3.1	Degenerasi Parenkim .....	24
II.3.3.2	Degenerasi Hidropik .....	24

II.3.3.3 Degenerasi Lemak .....	25
II.3.3.4 Nekrosis .....	26
II.3.3.5 Kongesti .....	27
II.3.3.6 Pendarahan (Hemoragi) .....	27
BAB III .....	28
III.1 Alat dan Bahan .....	28
III.2 Hewan Uji .....	28
III.3 Metode Penelitian .....	28
III.3.1 Penyiapan Minyak Cengkeh .....	28
III.3.2 Penyiapan Hewan Uji .....	29
III.3.3 Perlakuan Hewan Uji .....	29
III.3.4 Penanganan Spesimen .....	30
III.3.5 Pembuatan Preparat Histopatologi Hati Tikus .....	30
III.3.5.1 Fiksasi .....	30
III.3.5.2 Pemotongan Sampel .....	31
III.3.5.3 Prosesing dan Embedding .....	31
III.3.5.4 Pemotongan Blok .....	32
III.3.5.5 Pewarnaan .....	33

III.3.6 Analisis Histopatologi Hati Tikus.....	34
III.3.7 Pengumpulan Data.....	34
III.3.8 Analisis Data, Pembahasan, dan Kesimpulan .....	34
BAB IV.....	36
BAB V.....	44
V.1 Kesimpulan .....	44
V.2 Saran .....	44
DAFTAR PUSTAKA.....	45
LAMPIRAN .....	52

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel</b>	<b>halaman</b>
1. Karakterisasi minyak cengkeh	9
2. Kriteria penggolongan dosis yang dapat menyebabkan kematian (pada tikus)	12
3. Kriteria penggolongan tingkat toksisitas LD50 oral	13
4. Pengaturan waktu pada tahap Prosesing dan Embedding	31
5. Tahap pewarnaan Mayer Hematoxylin Eosin	32
6. Kriteria dan tingkat kerusakan histopatologi pada jaringan hati	33
7. Pemeriksaan kerusakan jaringan hati	37

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar</b>	<b>halaman</b>
1. Tanaman Cengkeh	5
2. Hati	14
3. Lobulus hati	17
4. Histologi hati tikus kelompok kontrol sehat	38
5. Histologi hati tikus kelompok minyak cengkeh 10% (1 g/kgBB)	40
6. Histologi hati tikus kelompok minyak cengkeh 20% (2 g/kgBB)	41
7. Histologi hati tikus kelompok minyak cengkeh 50% (5 g/kgBB)	42
8. Proses pemberian pakan pada tikus	59
9. Minyak cengkeh (sampel)	59
10. Minyak jagung (pembawa)	59
11. Pemberian larutan stok minyak cengkeh	59
12. Pengukuran bobot badan tikus putih	60
13. Proses pembedahan tikus putih	60

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Lampiran</b>	<b>halaman</b>
1. Rekomendasi Persetujuan Etik	52
2. Sertifikat Analisis Minyak Cengkeh	53
3. Hasil Analisis Eugenol	54
4. Skema Kerja	55
5. Skema Pembuatan Preparat Histopatologi	56
6. Perhitungan	57
7. Dokumentasi Penelitian	59

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1 Latar Belakang

Obat tradisional sejak zaman dahulu telah mempunyai banyak manfaat yang besar yaitu digunakan dalam pengobatan suatu penyakit dan menjaga kesehatan, sehingga sampai saat ini penggunaan obat tradisional masih sering digunakan oleh masyarakat (Winarsih *et al.*, 2012). Penggunaan obat tradisional di Indonesia banyak dimanfaatkan oleh masyarakat, namun keamanan dan efektivitas dari obat tradisional belum sepenuhnya didukung oleh suatu penelitian (Yusuf *et al.*, 2018). Salah satu tumbuhan di Indonesia yang dijadikan sebagai obat tradisional adalah cengkeh (*Syzygium aromaticum*). Indonesia merupakan penghasil cengkeh terbesar di dunia, yang dapat menyumbang lebih dari setengah produksi global yang selanjutnya diikuti oleh Madagaskar, Tanzania dan Sri Lanka (Baker *et al.* 2018).

Minyak atsiri yang berasal dari cengkeh selain dapat digunakan sebagai penyedap rasa pada makanan juga memiliki banyak efek terapeutik seperti antibakteri, antijamur, antivirus, analgesik, antiseptik, insektisida, efek antispasmodik, antioksidan, antiinflamasi, antidiabetes, hipolipidemik dan antikanker (Vijayasteltar *et al.*, 2016). Minyak atsiri yang berasal dari cengkeh merupakan campuran senyawa yang dibentuk oleh eugenol (4-alil-2-metoxyphenol) yang merupakan senyawa utamanya. Eugenol mempunyai

sifat-sifat biologis seperti antijamur, bakterisida, antioksidan, larvicida dan anti-inflamasi (Cansian *et al.*, 2017). Pada penelitian sebelumnya Nurwahida (2019) telah menunjukkan bahwa minyak cengkeh yang diberikan secara oral pada tikus dapat mengurangi kerusakan hati yang diakibatkan oleh induksi isoniazid dan rifampisin.

Berdasarkan kesepakatan yang telah ditetapkan oleh WHO, suatu zat atau bahan yang akan digunakan dengan tujuan pengobatan untuk manusia dan hewan harus melalui tahap uji, yaitu uji praklinik dan uji klinik. Uji praklinik merupakan tahap uji yang memiliki tujuan untuk menetapkan dan mengetahui tingkatan keamanan dan kebenaran khasiat dari suatu zat atau bahan uji yang masih dalam dugaan, sehingga perlu dilakukan uji toksisitas dan uji aktivitas. Uji toksisitas akut merupakan suatu bagian dari uji praklinik untuk mengetahui atau mengukur efek toksik dari suatu senyawa (Mustapa, 2018).

Uji toksisitas akut bertujuan untuk mendeteksi adanya toksisitas pada suatu zat atau bahan, memperoleh data bahayanya setelah diberikan pemberian suatu senyawa secara akut dan menentukan organ sasaran dan kepekaannya (Jabbar *et al.*, 2019). Sebelumnya telah diketahui bahwa LD<sub>50</sub> dari minyak cengkeh dengan rute oral berkisar antara 3.597,5 mg/kg dan 5.950 mg/kg (El-Hadary & Ramadan Hassanien, 2016; Shalaby *et al.*, 2011). Namun, uji toksisitas akut tidak hanya mengenai LD<sub>50</sub>, tetapi juga dapat ditujukan untuk melihat kerusakan organ. Histopatologi memiliki peran yang sangat penting

dalam mendiagnosis atau mengetahui mekanisme kerusakan organ melalui pengamatan jaringan yang diduga terganggu fungsinya (Jabbar *et al.*, 2019).

Hati merupakan salah satu organ yang merupakan target utama untuk banyak efek berbahaya seperti xenobiotik yang memiliki banyak peran penting didalam tubuh untuk menopang kehidupan. Perubahan pada morfologi hati dapat mengindikasikan efek yang tidak diinginkan pada suatu sistem biologis didalam tubuh manusia (Apaydin *et al.*, 2017). Hati sebagai salah satu organ metabolisme utama di dalam tubuh dan merupakan urutan pertama sebagai organ detoksifikasi yang mendapatkan pengaruh toksik dari suatu senyawa-senyawa yang masuk ke dalam tubuh (Ayu *et al.* 2020).

Oleh karena itu penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek toksisitas dari pemberian minyak cengkeh (*Oleum caryophylli*) secara akut terhadap struktur jaringan organ hati pada tikus putih melalui pemeriksaan histopatologi.

## **I.2 Rumusan Masalah**

Apakah minyak cengkeh (*Oleum caryophylli*) yang diberikan dengan dosis tinggi dapat bersifat toksik terhadap struktur jaringan organ hati tikus putih ?

### **I.3 Tujuan Penelitian**

Untuk mengetahui toksisitas akut minyak cengkeh (*Oleum caryophylli*) dosis 1 g/kgBB, 2 g/kgBB dan 5 g/kgBB terhadap struktur jaringan organ hati pada tikus putih melalui pemeriksaan histopatologi.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### II.1 Cengkeh (*Syzygium aromaticum* L.)

##### II.1.1 Klasifikasi Cengkeh

Menurut Suwanto *et al.* (2014) klasifikasi dari tanaman cengkeh yaitu sebagai berikut,

Divisi : Spermatophyta  
Subdivisi : Angiospermae  
Kelas : Dicotyledonae  
Ordo : Myrtales  
Famili : Myrtaceae  
Genus : *Syzygium*  
Spesies : *Syzygium aromaticum* L.



**Gambar 1. Tanaman Cengkeh (Suwanto *et al.*, 2014)**

##### II.1.2 Nama Lokal

Cengkeh dikenal dengan berbagai nama di beberapa daerah yaitu seperti Clove (Ingris), Cengkeh (Jawa dan Sunda), Wungu lawang (Bali), Sake (Nias), Cangkih (Lampung), Cengke (Bugis), Hungolawa (Gorontalo), Sinke (Flores), Pualawane (Ambon) dan Gomode (Halmahera dan Tidore) (AgroMedia, 2008).

### II.1.3 Morfologi

Tanaman cengkeh (*Syzygium aromaticum* L.) merupakan tanaman yang mempunyai batang yang besar dan berkayu keras dan memiliki tinggi yang mencapai 20-30 meter, memiliki cabang panjang, lebat dan mempunyai banyak ranting-ranting kecil yang mudah patah (AgroMedia, 2008). Pada bagian batang yang dekat dengan permukaan biasanya tumbuh 2-3 batang induk yang tegak lurus dan kuat. Kulit pada batang kayu kasar dan memiliki warna abu-abu (Suwanto *et al.* 2014).

Daun cengkeh memiliki ciri khas yang mudah dibedakan dengan daun pada tanaman lain yaitu daun pada tanaman cengkeh memiliki bentuk bulat telur, memanjang, pangkal dan ujung menyudut dan memiliki lebar 2-3 cm, panjang daun yang tidak memiliki tangkai yaitu sekitar 7,5-12,5 cm dan berwarna hijau (AgroMedia, 2008). Daun cengkeh kuat, tebal, licin dan kenyal. Pada umumnya daun yang masih muda akan berwarna kuning kehijauan bercampur warna kemerah-merahan. Sedangkan pada daun dewasa memiliki warna hijau kemerah-merahan dan mengkilap dan juga berwarna hijau suram (Suwanto *et al.* 2014).

Bunga dan buah pada tanaman cengkeh muncul pada ujung ranting, tangkai pendek dan bertandan. Bunga muda memiliki warna keunguan dan selanjutnya akan berubah menjadi warna kuning kehijauan dan berubah kembali menjadi warna merah muda jika sudah tua. Bunga kering akan berwarna coklat kehitaman dan memiliki rasa pedas yaitu karena mengandung

minyak atsiri (AgroMedia, 2008). Tanaman cengkeh dapat berbunga dua kali dalam setahun. Pada permukaan badan bunga memiliki beberapa kelenjar minyak yang dapat menghasilkan minyak cengkeh (Suwanto *et al.* 2014).

#### **II.1.4 Minyak Cengkeh**

Minyak cengkeh merupakan tanaman yang banyak ditanam di Indonesia yang tergolong didalam famili *Myrtaceae*, minyak cengkeh merupakan minyak atrisi yang berasal dari tanama cengkeh (*Syzigium aromaticum*) (Prianto *et al.* 2013). Kuncup pada bunga cengkeh kering dapat disebut sebagai 'cengkeh' yang banyak digunakan sebagai bumbu (Brian *et al.* 2018). Menurut Food and Drug Administration (FDA), minyak cengkeh terdaftar sebagai suatu zat yang "Secara Umum Dianggap Aman" apabila diberikan dibawah 1500 ppm didalam makanan (El-Hadary & Ramadan Hassanien, 2016). Minyak cengkeh dapat diperoleh dari beberapa sumber yaitu dari bunga cengkeh (*Clove Oil*), gagang atau tangkai bunga cengkeh (*Clove Steam Oil*) dan daun cengkeh (*Clove Leaf Oil*) (Hadi, 2013).

Minyak esensial dapat diperoleh dari tunas cengkeh yaitu sekitar 15-21 % minyak atsiri dengan hasil ekstraksi rata-rata sekitar 15-18%, sisanya terdiri dari protein 6%, karbohidrat 61% dan lipid 20% (Brian *et al.* 2018). Senyawa aktif utama dalam minyak cengkeh adalah Eugenol. Eugenol telah diklasifikasikan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat

(FDA) sebagai zat yang secara umum dapat dianggap aman (El-Hadary & Ramadan Hassanien, 2016).

Minyak cengkeh terdiri atas 60-90% eugenol, 2-27% eugenil acetate, 5-12%  $\beta$ -karyofillen dan konstituen minor lainnya seperti metil salisilat, metil amin keton dan benzaldehida (Brian *et al.* 2018). Kandungan minyak atsiri yang berada di dalam bunga cengkeh yaitu 21,3% dengan kadar eugenol 78-95%, pada tangkai atau gagang bunga yaitu 6% dengan kadar eugenol 89-95% dan pada daun cengkeh yaitu 2-3% dengan kadar eugenol 80-85% (Hadi, 2013). Komposisi kimiawi dari minyak cengkeh akan bervariasi yang dapat disebabkan karena adanya perbedaan kondisi pertumbuhan tanaman, bagian tanaman yang akan digunakan, faktor genetik dan juga cara ekstraksi (Brian *et al.* 2018).

Minyak yang terdapat pada daun dan tunas cengkeh pada umumnya diekstraksi dengan menggunakan distilasi air sedangkan minyak yang terdapat pada batang cengkeh diekstraksi dengan menggunakan distilasi uap (Brian *et al.* 2018). Minyak cengkeh pada umumnya diisolasi dari bunga cengkeh kering. Proses pengeringan dapat bertujuan sebagai teknik pengawetan pada bunga cengkeh yang selanjutnya akan digunakan didalam industri makanan, kosmetik dan farmasi. Minyak cengkeh yang dihasilkan harus memenuhi persyaratan mutu yang telah ditentukan yaitu SNI 06-4267-1996 (Prianto *et al.* 2013). Karakterisasi minyak cengkeh yang dihasilkan dari destilasi uap terhadap persyaratan mutu SNI 06-4267-1996 disajikan pada tabel 1.

**Tabel 1. Karakterisasi minyak cengkeh**

	<b>Hasil Riset</b>	<b>SNI 06-4267-1996.</b>
Warna	Kuning muda	Tidak berwarna, Kuning muda
Bau	Khas minyak cengkeh	Khas minyak cengkeh
Indeks Bias (20°C)	1,5356	1,529 - 1,537
Bobot Jenis (15°C)	1,0663	1,040 – 1,070

Sumber : Prianto, H., Retnowati, R., & Juswono, U.P., 2013. Isolasi dan Karakterisasi dari Minyak Bunga Cengkeh. *Kim. Student J. Univ. Brawijaya* Vol. 1(2), 269–275.

### **II.1.5 Efek Farmakologi**

Cengkeh telah banyak dikonsumsi dalam jangka waktu yang lama (Taher *et al.*, 2015). Tanaman cengkeh banyak dimanfaatkan sebagai bahan untuk penguat cita rasa dan juga aroma pada makanan dan minuman, industri farmasi (kesehatan) seperti obat-obat herbal dan industri kosmetik. Penggunaan cengkeh juga paling banyak digunakan sebagai bahan baku di dalam pembuatan pada rokok (Yaspin *et al.*, 2020). Karena memiliki aroma dan rasa yang kuat dan pedas, minyak cengkeh banyak dimanfaatkan sebagai agen perasa dan pemberi aroma di dalam berbagai makanan dan campuran rokok kretek (Henny & Rurini, 2013). Selain dapat digunakan sebagai penyedap, minyak cengkeh juga dikenal karena memiliki banyak manfaat di dalam pengobatan (Taher *et al.*, 2015).

Minyak cengkeh memiliki salah satu manfaat sebagai antioksidan, dimana aktifitas antioksidan pada minyak cengkeh bahkan lebih tinggi apabila di bandingkan dengan antikoksidan yang terkandung didalam anggur, lemon

dan ketumbar. Minyak cengkeh juga dilaporkan memiliki kemampuan dalam menangkal radikal bebas yang lebih baik apabila dibandingkan dengan 45 jenis minyak atsiri lainnya (Musta & Nurliana, 2019). Minyak cengkeh juga memiliki banyak efek terapeutik lainnya seperti antibakteri, antijamur, antivirus, analgesik, antiseptik, insektisida, efek antispasmodik, anti inflamasi, anti diabetes, hipolipidemik dan anti kanker (Vijayasteltar *et al.*, 2016).

Kandungan utama dari minyak cengkeh adalah eugenol (70-80%) yang mempunyai efek terapeutik seperti antiemetik, stimulan, antibakteri, antispasmodic, antijamur, antiseptik, analgesik, anticarminative dan insektisida (Vijayasteltar *et al.*, 2016).

## **II.2 Uji Toksisitas**

Uji toksisitas merupakan salah satu uji yang bertujuan untuk mendeteksi adanya efek toksik suatu zat pada sistem biologi untuk memperoleh data dosis dan respon khusus dari sediaan uji. Data yang diperoleh digunakan untuk dapat memberikan informasi mengenai pemaparan dan derajat bahaya sediaan uji tersebut apabila digunakan pada manusia, sehingga dapat ditentukan keamanan penggunaan dosis untuk manusia (BPOM, 2014).

Uji toksisitas dengan menggunakan hewan uji sebagai model digunakan untuk melihat adanya perubahan reaksi fisiologik, patologik dan biokimia pada manusia terhadap sediaan uji tersebut. Uji toksisitas tidak dapat digunakan secara mutlak untuk menentukan keamanan suatu sediaan atau bahan, tetapi

dapat memberikan arahan atau petunjuk mengenai adanya toksisitas relatif dan membantu dalam mengidentifikasi suatu efek toksik apabila terjadi pemaparan pada manusia (BPOM, 2014).

Uji toksisitas terbagi di dalam beberapa jenis yaitu uji toksisitas akut oral, toksisitas akut dermal, toksisitas kronik oral, toksisitas subkronik oral, toksisitas subkronik dermal, sensitisasi kulit, teratogenisitas, iritasi mata, iritasi mukosa vagina, iritasi akut dermal. Pemilihan pada jenis uji tersebut, tergantung dari tujuan penggunaan suatu zat dan kemungkinan terjadinya resiko akibat adanya pemaparan pada manusia. Hasil dari uji toksisitas dapat dipengaruhi dari beberapa faktor-faktor *in vivo* seperti pemilihan spesies hewan uji, jumlah hewan uji, pemilihan dosis uji, cara pemberian sediaan uji, teknik dan prosedur pengujian termasuk cara penanganan hewan uji dan efek samping pada sediaan uji (BPOM, 2014).

### **II.2.1 Uji Toksisitas Akut Oral**

Uji toksisitas akut oral merupakan suatu pengujian untuk dapat mendeteksi ada atau tidaknya efek toksik yang muncul setelah pemberian sediaan uji yang diberikan secara oral dalam dosis berulang atau dosis tunggal dan diberikan dalam waktu 24 jam (BPOM, 2014).

Hasil yang diperoleh dari toksisitas akut akan dievaluasi berdasarkan kriteria bahaya dari GSH (*Globally Harmonised Classification System for*

*Chemical Substances and Mixtures*) yang terdapat di dalam *Thirteenth Addendum to The OECD Guidelines for The Testing of Chemicals 2001*, seperti yang tertera pada tabel 2 yaitu mengenai kriteria penggolongan menurut OECD (2001) untuk menentukan kategori toksisitas akut suatu bahan kimia, salah satunya seperti pestisida dan juga untuk pelabelannya.

**Tabel 2. Kriteria penggolongan dosis yang dapat menyebabkan kematian (pada tikus)**

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

Sumber : OECD (2001) 'The Organization of Economic Co-operation and Development Guidelines Test No. 423: Acute Oral toxicity - Acute Toxic Class Method, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4', *Oecd*, (Desember), pp. 1–14.

Sedangkan untuk obat tradisional, obat dan bahan lainnya (*Generally Recognized As Safe/GRAS*) yaitu seperti bahan pangan, untuk penentuan dari kategori toksisitas akut yang digunakan klasifikasi seperti pada Tabel 3.

**Tabel 3. Kriteria penggolongan tingkat toksisitas LD50 oral**

<b>Tingkat Toksisitas</b>	<b>LD50 oral (pada tikus)</b>	<b>Klasifikasi</b>
1	≤ 1 mg/kg	Sangat toksik
2	1- 50 mg/kg	Toksik
3	50 - 500 mg/kg	Toksik sedang
4	500 – 5000 mg/kg	Toksik ringan
5	5 – 15 g/kg	Praktis tidak toksik
6	≥ 15 g/kg	Relatif tidak membahayakan

Sumber : BPOM (2014) 'Peraturan Kepala Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 7 Tahun 2014 Tentang pedoman Uji Toksisitas Nonklinik Secara In Vivo', 2(1).

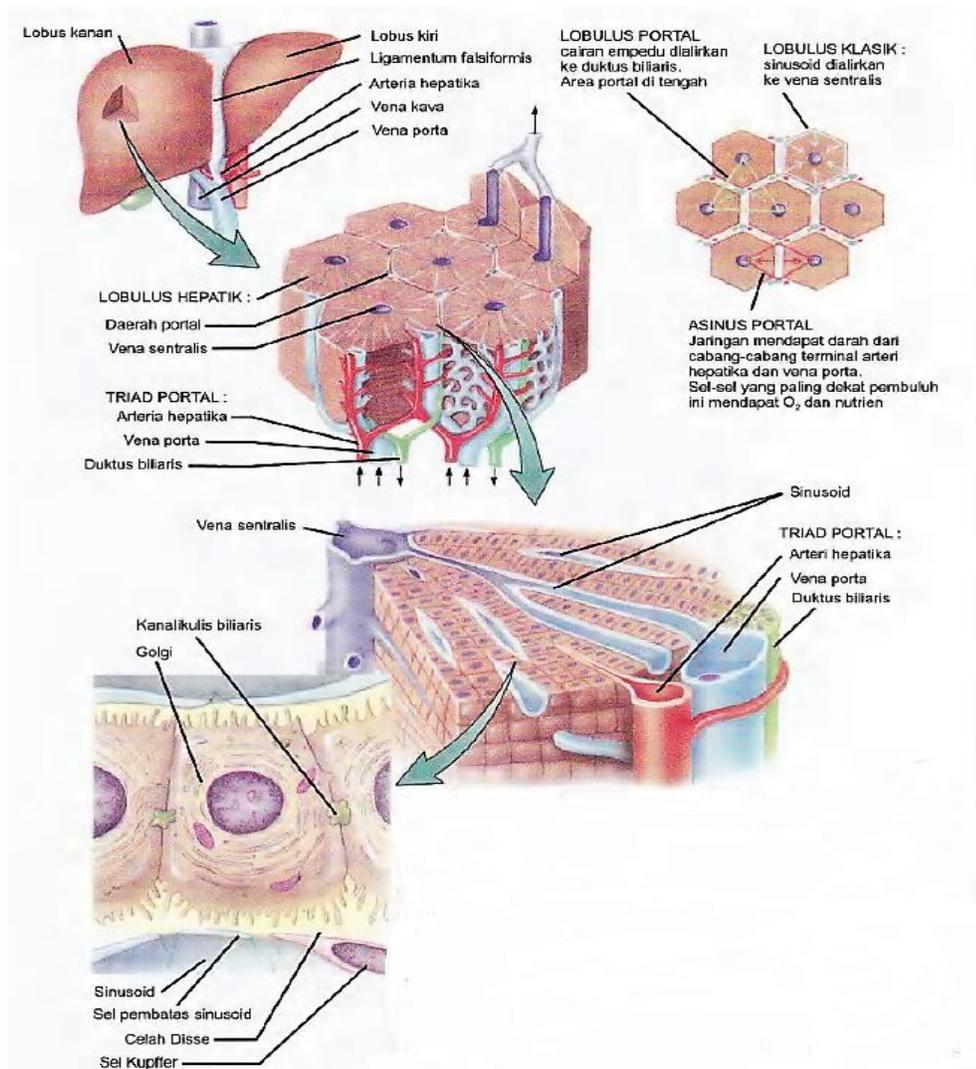
Prinsip dari toksisitas akut yaitu pemberian suatu zat di dalam beberapa tingkatan dosis yang dilakukan secara oral kepada beberapa kelompok dari hewan uji. Kematian pada hewan uji merupakan penilaian atau sebagai parameter akhir dari uji toksisitas akut. Hewan uji yang mati selama masa percobaan dan yang hidup sampai akhir percobaan akan diotopsi untuk selanjutnya dievaluasi gejala-gejala toksisitas yang muncul dan dilanjutkan dengan pengamatan secara makropatologi pada setiap organ hewan uji (BPOM, 2014).

Tujuan dari uji toksisitas akut oral yaitu untuk mendeteksi ada atau tidaknya toksisitas intrinsik dari suatu zat, kepekaan spesies, menentukan organ sasaran, mendapatkan informasi awal yang dapat digunakan untuk menetapkan tingkat dosis, memperoleh informasi bahaya setelah pemaparan suatu zat atau bahan secara akut, memperoleh nilai LD<sub>50</sub> dari suatu sediaan

atau bahan, merancang uji toksisitas selanjutnya dan penentuan penggolongan suatu zat atau bahan dan pelebelan (BPOM, 2014).

## II.3 Hati

### II.3.1 Anatomi Hati



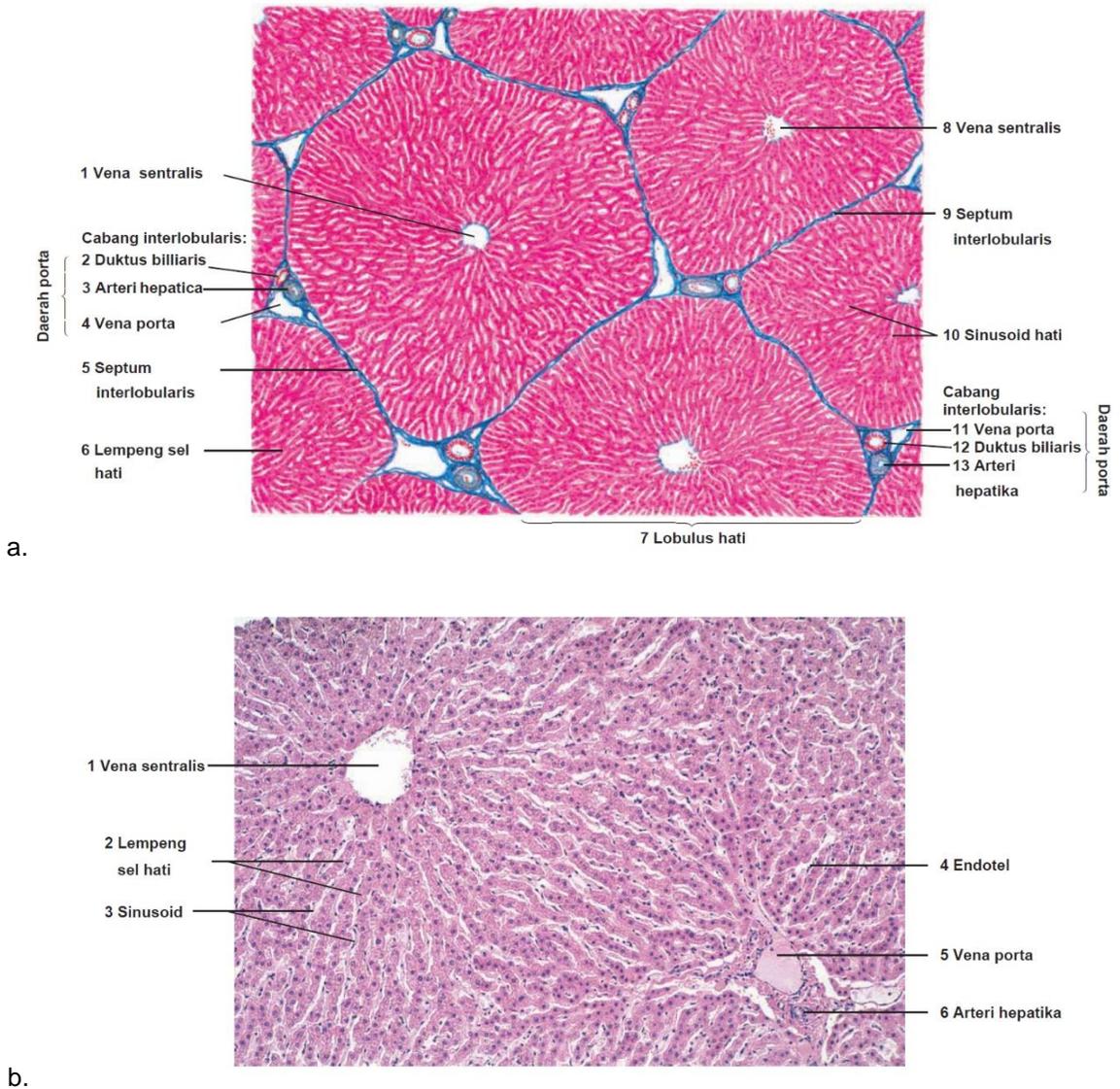
Gambar 2. Hati (Gartner, 2012)

Hati adalah organ yang terletak di bawah kerangka iga dan merupakan organ visceral terbesar di dalam tubuh. Hati mempunyai berat sekitar 1.500 g (3 pounds) dan pada kondisi hidup, hati memiliki warna merah tua karena banyak terdapat persediaan darah. Hati menerima darah teroksigenasi dari arteri hepatic dan darah yang tidak teroksigenasi yang juga kaya akan nutrisi dari vena portal hepatica (Sloane, 2003).

Hati merupakan organ metabolik terpenting dan terbesar di tubuh, organ hati dapat dipandang sebagai pabrik biokimia utama di dalam tubuh. Hati memiliki peran di dalam sistem pencernaan yaitu sebagai sekresi *garam empedu*, yang dapat membantu dalam proses penyerapan lemak dan pencernaan. Meskipun memiliki banyak fungsi yang kompleks, tidak banyak spesialisasi ditemukan di dalam sel-sel hati. Setiap sel hati atau hepatosit memiliki beragam tugas metabolik dan sekretorik yang sama. Spesialisasi yang ditimbulkan oleh organel-organel yang sangat berkembang di dalam setiap hepatosit. Satu-satunya fungsi hati yang tidak dilakukan oleh makrofag residen yang disebut sebagai sel kupffer (Sherwood, 2012).

Hati terletak pada lokasi yang strategis, dimana semua cairan dan nutrien yang diserap di usus masuk ke dalam hati melalui vena portal hepatis, kecuali untuk produk lemak yang kompleks yang akan diangkut oleh pembuluh limfe, produk yang akan diabsorpsi akan mengalir melalui kapiler-kapiler di hati, yaitu sinusoid (Sherwood, 2012).

Hati tersusun menjadi unit-unit fungsional yang disebut lobulus. Lobulus merupakan susunan jaringan yang berbentuk heksagonal dan mengelilingi satu vena sentral dan juga dibatasi oleh saluran empedu dan vaskuler (Sherwood, 2012). Secara anatomis, hati terbagi menjadi 2, yaitu lobus kanan dan lobus kiri. Lobus kanan hati memiliki ukuran yang lebih besar apabila dibandingkan dengan lobus kiri. Pada lobus kanan memiliki tiga bagian utama, yaitu lobus kanan atas, lobus kuadatus dan lobus kuadratus, yang memisahkan antara lobus kanan dan lobus kiri yaitu *ligamen falciform*. Pada lobus kanan dan lobus kiri terdapat porta hepatis, yang merupakan jalur masuk dan jalur keluar dari pembuluh darah, saraf dan duktus. Di dalam lobus lempengan sel-sel hati bercabang dan beranastomosis untuk dapat membentuk jaringan tiga dimensi. Ruang-ruang darah sinusoid terletak diantara lempeng-lempeng sel. Lobulus portal terbentuk dari saluran portal yang masing-masing berisi sebuah cabang vena portal, duktus empedu dan arteri hepatica (Sloane, 2003).



**Gambar 3. Lobulus hati. (a) lobulus hati babi, (b) lobulus hati sapi (Eroschenko, 2008)**

Pada gambar di atas menunjukkan suatu lobulus hati lengkap dan bagian lobulus hati yang berdekatan. Septum interlobularis berwarna biru yang mengandung cabang interlobularis duktus biliaris, vena porta dan arteri hepatica yang disebut kanalis porta atau daerah porta. Pada tepi setiap lobus

terlihat beberapa daerah porta yang berada di dalam septum interlobularis. Di dalam septum interlobularis terdapat pembuluh limfe kecil dan saraf yang strukturnya kecil dan sulit terlihat (Eroschenko, 2008).

Pada bagian tengah setiap lobulus hati terdapat vena sentralis. Diantara lempeng sel hati terdapat saluran darah yang disebut sinusoid hati. Darah dari arteri dan vena bercampur di dalam sinusoid hati dan mengalir ke vena sentralis pada setiap lobulus (Eroschenko, 2008).

Sinusoid hati merupakan saluran darah yang berliku-liku dan melebar yang dilapisi dengan lapisan yang tidak utuh yaitu *sel endotel berfenestra (Endotheliocytus fenestratum)*. Sinusoid hati dipisahkan dari hepatosit yang berada dibawahnya oleh *spatium perisinusoideum (Disse)*. Struktur dan jalur dari sinusoid yang berliku-liku di hati dapat menjadikan pertukaran zat yang efisien antara darah dan hepatosit. Selain sel endotel, sinusoid hati juga mengandung makrofag yang biasa disebut sel Kupffer yang terletak pada sisi luminal sel endotel (Eroschenko, 2008).

## **II.3.2 Fungsi Hati**

### **II.3.2.1 Sekresi**

Hati dapat berperan sebagai organ sekresi, dimana produk-produk hasil sekresi hati yaitu produksi empedu dan berbagai zat pembawanya seperti kolesterol, asam empedu, fosfolipid dan lesitin (Iswan *et al*, 2019). Hati dapat

memproduksi empedu, dimana empedu berperan dalam absorpsi lemak dan emulsifikasi (Sloane, 2003). Produksi empedu sebanyak satu liter yang diekskresikan oleh hati ke dalam usus halus setiap harinya terdiri atas elektrolit, air (97%) dan garam empedu (Iswan *et al*, 2019).

### **II.3.2.2 Metabolisme**

Hati merupakan suatu pabrik kimia terbesar di dalam tubuh, yaitu menjadi “perantara metabolisme” yang berarti hati dapat mengubah zat makanan yang di absorpsi dari usus dan juga yang di simpan dalam tubuh yang selanjutnya digunakan sesuai dengan pemakannya di dalam jaringan (Evelyn, 2009). Hati memetabolisme karbohidrat, protein dan lemak. Hati memiliki peran penting di dalam mempertahankan homeostatik gula darah. Hati dapat menyimpan glukosa dalam bentuk glikogen dan diubah kembali menjadi glukosa apabila dibutuhkan oleh tubuh, menguraikan protein dari sel-sel darah merah dan sel-sel tubuh yang rusak, membentuk urea dari asam amino yang berlebih dan sisa nitrogen. Hati dapat mensintesis lemak dari karbohidrat dan protein, organ tersebut juga terlibat di dalam penggunaan dan penyimpanan lemak, mensintesis unsur-unsur pokok pada membran sel seperti fosfolipid, lipoprotein dan kolesterol, mensintesis bilirubin dari hasil produk penguraian hemoglobin dan mensekresinya ke dalam empedu, dan

juga mensintesis protein plasma dan faktor-faktor pada pembekuan darah (Sloane, 2003).

#### **II.3.2.2.1 Metabolisme karbohidrat**

Hati dapat mengambil glukosa, galaktosa dan fruktosa dari makanan yang telah dimakan. Gula yang didapat dari makanan yang dimakan akan diubah menjadi glikogen (melalui proses glikogenesis) dan di simpan dalam hati. Apabila makanan yang dimakan mengandung rendah karbohidrat, maka hati akan mengganti protein menjadi glukosa agar dapat menggantikan simpanan dari glikogen yang sudah digunakan. Apabila makanan yang di makan mempunyai kandungan karbohidrat yang besar serta berlebih, maka kelebihan ini dapat diubah menjadi lemak (lipogenesis) (Baradero *et al*, 2008).

Hati juga dapat mengubah glukosa dalam darah menjadi glikogen yang selanjutnya akan di simpan dalam hati (glikogenesis) pada saat kadar gula dalam darah tinggi dan apabila kadar gula dalam darah rendah maka, cadangan glikogen di hati atau asam amino akan diubah menjadi glukosa dan dilepas dalam darah (glukoneogenesis) sehingga kadar gula darah dapat di pertahankan untuk tetap normal (Guyton, 2014). Hati dapat membantu di dalam mempertahankan kandungan glukosa dalam darah yang normal, mencegah hiperglikemia sesudah makan dan hipoglikemia apabila tidak makan (Baradero *et al*, 2008).

#### **II.3.2.2.2 Metabolisme Protein**

Hati sangat penting di dalam metabolisme protein. Asam amino dapat dihasilkan oleh hati melalui proses transaminase. Hati merupakan satu-satunya sumber utama dari plasma protein utama. Salah satu protein plasma utama yang hanya dapat bisa dihasilkan oleh hati yaitu albumin (Baradero *et al*, 2008). Hati juga membentuk protein plasma, yaitu protein yang dibutuhkan dalam proses pembekuan darah yang bertujuan untuk mengangkut hormon steroid dan tiroid serta kolesterol di dalam darah (Sherwood, 2012).

#### **II.3.2.2.3 Metabolisme Lemak**

Hati dapat mengubah trigliserida menjadi asam lemak, dimana asam lemak dapat digunakan sebagai energi. Untuk membentuk energi, hati menggunakan asam lemak dari jaringan adiposa (Baradero *et al*, 2008).

#### **II.3.2.3 Penyimpanan Mineral dan Vitamin**

Hati merupakan organ yang dapat menjadi tempat penyimpanan dari glikogen, lemak, besi, tembaga dan vitamin (Sherwood, 2012). Pada hati banyak terdapat sistem sinusoid dan pembuluh darah. Hal ini dapat menyebabkan hati dijadikan sebagai tempat penyimpanan darah. Apabila volume darah dari vena meningkat yang melebihi kemampuan dari jantung

sebelah kanan, maka kelebihan dari darah vena dapat di simpan di dalam hati (Baradero *et al*, 2008).

#### **II.3.2.4 Detoksifikasi**

Hati mempunyai peranan yang sangat penting didalam proses detoksifikasi dari zat-zat eksogen dan endogen (Baradero *et al*, 2008). Hati dapat melakukan detoksifikasi dari toksin dan obat, serta dapat melakukan inaktivasi hormon, dan juga memfagosit eritrosit dan zat-zat asing yang terdistintegrasi di dalam darah (Sloane, 2003).

#### **II.3.2.5 Produksi Panas**

Hati sebagai sumber utama panas dari dalam tubuh yang dikarenakan oleh aktivitas kimia yang terjadi di dalam hati, terutama pada waktu tidur (Sloane, 2003). Hati dapat membantu mempertahankan suhu tubuh karena banyaknya kegiatan metabolik yang berlangsung sehingga dapat mengakibatkan darah yang mengalir melalui hati, menjadi naik suhunya (Evelyn, 2009).

### **II.3.2.6 Penyimpanan Darah**

Hati merupakan tempat penyimpanan untuk sekitar 30% darah dari curah jantung yang bersamaan dengan limpa dan juga mengatur volume dari darah yang dibutuhkan oleh tubuh (Sloane, 2003).

### **II.3.3 Histopatologi Hati**

Histologi merupakan suatu istilah yang pada awalnya digunakan tahun 1981 oleh A. F. J. K Mayer yang berasal dari kata Yunani, yaitu *histos* yang memiliki makna jaringan dan juga *logos* yang memiliki arti ilmu pengetahuan. Histologi merupakan ilmu pengetahuan yang mempelajari mengenai jaringan yang dapat menyusun suatu organ di dalam tubuh (Pratiwi, 2020). Histologi mencakup seluruh aspek mengenai biologi jaringan yang berfokus terhadap mekanisme dari suatu susunan dan struktur sel di dalam mengoptimalkan fungsi yang spesifik pada setiap organ (Mescher, 2011).

Histopatologi hati merupakan suatu pengamatan mengenai patologi hati (kerusakan struktur jaringan hati) (Muhamad, 2017). Hati sering menjadi organ target untuk sebagian besar toksikan yang masuk ke dalam tubuh melalui gastrointestinal dan setelah diserap, toksikan akan dibawa oleh vena porta ke hati. Toksikan dapat menyebabkan berbagai jenis efek toksik pada jaringan organel di dalam sel hati, yaitu diantaranya seperti :

### **II.3.3.1 Degenerasi Parenkim**

Degenerasi parenkim merupakan degenerasi yang bersifat reversibel dan sering terjadi (Insani *et al.*, 2015). Degenerasi parenkim dapat terjadi karena adanya kegagalan oksidasi yang dapat menyebabkan munculnya air di dalam sel, yang menyebabkan transportasi protein yang sudah diproduksi oleh ribosom terganggu dan juga dapat disebabkan oleh adanya pergeseran air ekstraseluler ke dalam sel (Insani *et al.*, 2015; Oktarian *et al.*, 2017). Hal tersebut dapat menimbulkan pembengkakan pada sel dan dapat memberikan pengaruh terhadap sitoplasma dengan munculnya granul-granul di dalam sitoplasma yang disebabkan adanya endapan protein (Insani *et al.*, 2015).

### **II.3.3.2 Degenerasi Hidropik**

Degenerasi hidropik merupakan keadaan dimana kerusakan pada sel dengan adanya pembengkakan sitoplasma (Fitmawati *et al.*, 2018). Degenerasi hidropik bersifat reversibel, dimana pada dasarnya sama dengan degenerasi parenkim. Namun, degenerasi hidropik lebih besar derajat kerusakannya apabila dibandingkan dengan kerusakan pada degenerasi parenkim. Pada degenerasi hidropik dapat terlihat adanya vakuola yang berisi air yang berada di dalam sitoplasma dan tidak mengandung glikogen atau lemak. Hal tersebut dapat disebabkan karena adanya gangguan transportasi aktif, yang dapat menyebabkan tidak dapat memompa ion Na<sup>+</sup>, sehingga

konsentrasi dari ion  $\text{Na}^+$  yang berada di dalam sel naik dan dapat menyebabkan suatu perubahan morfologis yaitu pembengkakan pada sel (Insani *et al.*, 2015). Pembengkakan pada sitoplasma yang terjadi karena manifestasi akumulasi dari cairan yang berlebih yang terjadi akibat kegagalan sel di dalam mempertahankan homeostatis (Fitmawati *et al.*, 2018).

### **II.3.3.3 Degenerasi Lemak**

Degenerasi lemak merupakan lanjutan dari degenerasi hidropis yang sudah mengalami kerusakan secara permanen (irreversible). Degenerasi lemak merupakan suatu respon sel hepatosit terhadap toksikan yang dapat merusak jalur metabolisme dari lemak. Degenerasi lemak merupakan suatu kerusakan pada hepatosit yang dapat ditandai dengan adanya penurunan fungsi hati dan perubahan morfologi hati yang terjadi karena adanya akumulasi lemak yang terdapat di dalam sitoplasma sel hati. Jika diperhatikan secara makroskopis, sel-sel yang apabila dilihat terdapat bercak-bercak lemak kecil yang berwarna jernih, hal tersebut dapat terjadi karena beberapa faktor yaitu anemia, kondisi iskemia, kelebihan konsumsi protein dan lemak, dan juga adanya gangguan dari bahan-bahan toksik (Fitmawati *et al.*, 2018).

#### **II.3.3.4 Nekrosis**

Nekrosis adalah kematian sel atau jaringan pada organisme hidup, yang dapat ditandai dengan adanya perubahan morfologi seperti kromatin inti dapat membentuk gumpalan (piknosis), menghilang (karyolisis) dan pecah (karyorexis) (Fitmawati *et al.* 2018; Oktarian *et al.*, 2017). Kematian sel merupakan suatu kerusakan yang bersifat irreversibel, sehingga hepatosit tidak dapat kembali ke bentuk normal. Kematian pada sel juga dapat terjadi karena adanya nekrosis sel dan apoptosis. Apoptosis merupakan proses kematian sel yang terprogram atau terencana, sedangkan nekrosis ialah proses dimana terdapat adanya sel yang meradang. Proses nekrosis dapat bersifat difusi ataupun lokal, yang dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti suhu, trauma mekanik, anemia, kekurangan oksigen, bahan-bahan radikal bebas, adanya gangguan peptida, adanya paparan bahan kimia yang dapat bersifat toksik seperti formalin dan hipoksia. Hipoksia merupakan penyebab umum dari adanya kematian sel, yang dapat disebabkan karena kegagalan pada sistem kardiovaskular dan juga keracunan karbon monoksida sehingga dapat menghambat pengangkutan oksigen. Secara mikroskopik, perubahan yang dapat terjadi pada nekrosis yaitu inti padat dan tampak gelap (piknosis), inti tampak hilang akibat adanya kromatin (kariokisis) dan inti terlihat pecah (kariorexis) (Oktarian *et al.*, 2017).

### **II.3.3.5 Kongesti**

Kongesti merupakan suatu reaksi patologis yang dapat terjadi karena adanya peradangan akibat jejas. Tahap kerusakan selanjutnya yaitu dapat terjadi dilatasi kapiler karena adanya rangsangan dari vasodilator sehingga vaskularisasi pada jejas dapat melebar dan juga berisi darah yang menumpuk (kongesti). Pada tahap kongesti akut, daerah yang terdapat penumpukan darah terjadi pada daerah sentralis dan ketika kongesti sedang terjadi, maka seluruh tepi dari lobus akan mengalami penumpukan yang dapat disertai dengan pelebaran terhadap sinusoid hati yang berisi eritrosit (Makiyah & Khumaisah, 2018).

### **II.3.3.6 Pendarahan (Hemoragi)**

Pendarahan (Hemoragi) merupakan suatu kondisi dimana keluarnya darah dari pembuluh darah yang secara patologis dapat ditandai dengan adanya sel darah merah yang berada diluar pembuluh darah ataupun di dalam jaringan. Pendarahan dapat terbagi di dalam tiga jenis yaitu petekie, ekimosae dan juga paint-brush. Dimana apabila patekie pendarahan yang terjadi berukuran 1 sampai 2 mm dan pada eksimosae, pendarahan yang terjadi memiliki ukuran 2 sampai 3 cm, sedangkan untuk paint-brush, pendarahan yang terjadi akan terlihat bergaris-garis (Sudira *et al.*, 2019).