



**UJI TOKSISITAS SUBKRONIK JAMU ASAM URAT PADA  
HISTOPATOLOGI HATI MENCIT GALUR BALB/C**

**SKRIPSI**

**Oleh:**

**M. Nuril Huda**

**092210101089**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2016**



**UJI TOKSISITAS SUBKRONIK JAMU ASAM URAT PADA HISPATOLOGI  
HATI MENCIT GALUR BALB/C**

**SKRIPSI**

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat  
untuk menyelesaikan Program Sarjana Farmasi (S1)  
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

**Oleh:**

**M.Nuril Huda  
NIM 092210101089**

**FAKULTAS FARMASI**

**UNIVERSITAS JEMBER**

**2016**

## PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Ayahanda Imadud Darul Abror dan Ibunda Lailasari atas segala doa, nasehat, pengorbanan, kasih sayang dan dukungan selama ini.
2. Adikku Ajeng Qurrota A'yun atas doa, dukungan dan motivasi yang diberikan.
3. Guru-guru sejak taman kanak-kanak hingga perguruan tinggi atas ilmu pengetahuan dan bimbingan.
4. Almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

**MOTTO**

“Ilmu itu bagaikan binatang buruan, sedangkan pena adalah pengikatnya. Maka ikatlah buruan mu dengan tali yang kuat.

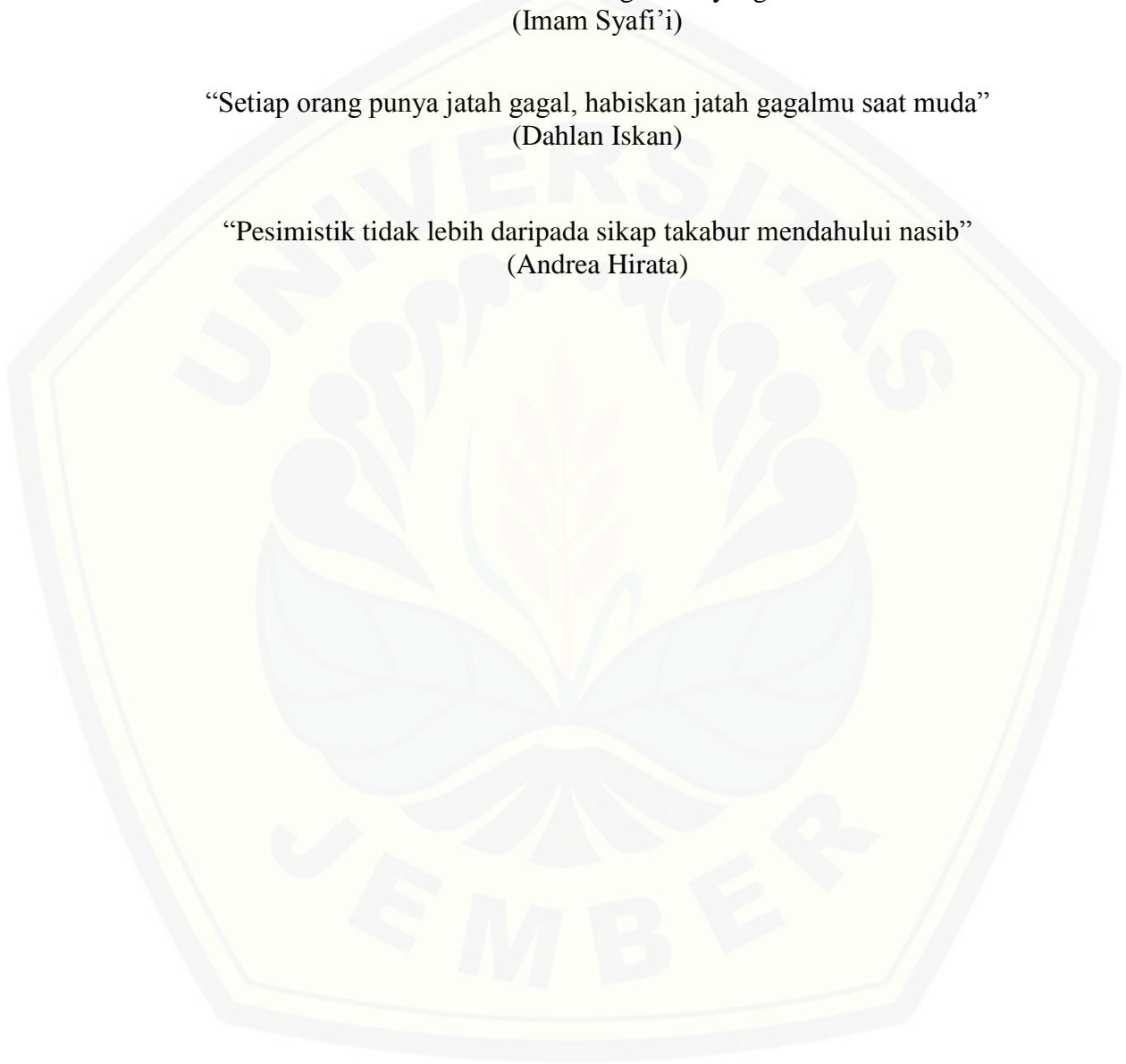
(Imam Syafi’i)

“Setiap orang punya jatah gagal, habiskan jatah gagalmu saat muda”

(Dahlan Iskan)

“Pesimistik tidak lebih daripada sikap takabur mendahului nasib”

(Andrea Hirata)



**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : M. Nuril Huda

NIM : 092210101089

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul: *Uji Toksisitas Subkronik Jamu Asam Urat Pada Histopatologi Hati Mencit Galur Balb/c* adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali jika dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada institusi manapun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa adanya tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata dikemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, Agustus 2016

Yang menyatakan,

M.Nuril Huda

NIM 092210101089

**SKRIPSI**

**UJI TOKSISITAS SUBKRONIK JAMU ASAM URAT PADA HISPATOLOGI  
HATI MENCIT GALUR BALB/C**

Oleh

M.Nuril Huda

NIM 092210101089

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Diana Holiday, S.F., M.Farm., Apt.

Dosen Pembimbing Anggota : Fifteen Aprilia F, S.Farm., M.Farm., Apt

**PENGESAHAN**

Skripsi berjudul “*Uji Toksisitas Subkronik Jamu Asam Urat Pada Histpatologi Hati Mencit Galur Balb/c*” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada :

hari, tanggal :Senin, 26 September 2016

tempat : Fakultas Farmasi

**Tim Penguji**

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

Diana Holiday, S.Farm., M.Farm., Apt  
NIP 197812212005012002

Fifteen Aprila Fajrin S.Farm.,Apt., M.Farm  
NIP 198204152006042002

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,

Ema Rachmawati, S.Farm., M.Sc., Apt  
NIP 198403082008012003

Afifah Machlaurin, S.Farm., M.Sc., Apt  
NIP 198501262008012003

Mengesahkan,

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember

Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm

NIP 197604142002122001

## RINGKASAN

**Uji Toksisitas Subkronik Jamu Asam Urat Pada Histopatologi Hati Mencit Galur Balb/c;** M. Nuril Huda, 092210101089, 85 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Pengobatan tradisional di Indonesia telah berlangsung sejak dahulu dan obat tradisional telah digunakan meluas secara turun-temurun, Obat tradisional di kalangan masyarakat lebih dikenal dengan istilah jamu, dewasa ini semakin banyak masyarakat yang menggunakan jamu sebagai pengobatan penyakit degeneratif (menahun), yaitu digunakan agar penyakit tersebut tidak bertambah parah, salah satu jenis penyakit yang lazim diterapi menggunakan jamu adalah asam urat. Penggunaan jamu dinilai aman apabila resiko penggunaannya dapat diterima dan tidak memberikan efek yang merugikan terhadap tubuh. Untuk mengetahui resiko keamanan pemakaian jamu secara berulang dan dalam jangka waktu yang panjang terhadap organ tubuh, maka perlu dilakukan uji toksisitas subkronik dengan parameter pemeriksaan kadar SGPT dan SGOT serta histopatologi hati.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian jamu asam urat terhadap kadar SGPT dan SGOT serum mencit dan histopatologi hati mencit. Penelitian ini merupakan penelitian *experimental laboratoris* dan rancangan yang digunakan adalah *post test only group*. Tikus dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok kontrol (aquades) kelompok perlakuan dosis I (1800 mg/kg BB), kelompok perlakuan dosis II (3600 mg/kgBB), dan kelompok perlakuan dosis III (7200 mg/kg BB). Masing-masing kelompok terdiri dari 10 tikus. Seluruh kelompok diberi perlakuan dengan cara per oral selama 28 hari. Pada hari ke 29 seluruh mencit dikorbankan. Sebelum dikorbankan, mencit dipuasakan selama 12-18 jam. Kemudian dilakukan pembedahan dan pengambilan organ hati dan darah dari jantung untuk diukur aktivitas SGPT dan SGOT dan pengamatan histopatologi. Hasil pengukuran



aktivitas SGPT dan SGOT diuji statistik menggunakan *One-Way* Anova dan dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Test* untuk mengetahui adanya perbedaan antar perlakuan. Hasil Pengamatan histopatologi hati diuji statistik menggunakan *Kruskal-Wallis* dan dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*

Hasil penelitian menunjukkan peningkatan kadar SGPT dan SGOT pada kelompok dosis I, dosis II, dan dosis III jika dibandingkan dengan kelompok kontrol, nilai rata-rata pengukuran SGPT dan SGOT untuk kelompok kontrol sebesar  $25,64 \pm 5,319$  untuk SGPT dan  $27,28 \pm 5,939$  untuk SGOT ; kelompok dosis I sebesar  $34,33 \pm 2,481$  untuk SGPT dan  $44,60 \pm 2,938$  untuk SGOT ; kelompok dosis II sebesar  $41,20 \pm 1,939$  untuk SGPT dan  $55,53 \pm 3,220$  untuk SGOT ; kelompok dosis III sebesar  $46,32 \pm 2,844$  untuk SGPT dan  $63,31 \pm 2,630$  untuk SGOT. Hasil uji statistik menunjukkan adanya perbedaan bermakna seluruh perlakuan dilihat dari nilai  $p$  yaitu  $p < 0,05$ . Pengamatan histopatologi hati terjadi perubahan hepatosit yakni adanya degenerasi hidropik dan nekrosis pada seluruh kelompok perlakuan dosis yakni kelompok dosis I, dosis II, dan dosis III, skoring hispatologi hati untuk kelompok kontrol sebesar  $100 \pm 0,000$ ; kelompok dosisi I sebesar  $176,16 \pm 8,932$  ; kelompok dosis II sebesar  $180 \pm 9,456$  dan kelompok dosis III sebesar  $203,33 \pm 8,213$ . Hasil uji statistik menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok kontrol-dosis I ( $p=0002$ ), kontrol-dosis II ( $p=0002$ ), kontrol-dosis III ( $p=0002$ ), dosis I-dosis III ( $p=0004$ ), dosis II - dosis III ( $p=0006$ ) sedangkan pada kelompok dosis I-dosis II tidak ada perbedaan bermakna ( $p=0,470$ ).

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa pemberian jamu asam urat selama 28 hari dapat meningkatkan kadar SGPT dan SGOT mencit namun masih dalam rentang normal, pada pengamatan histologi hati terjadi adanya perubahan hepatosit sel yakni degenerasi hidropik dan nekrosis pada masing-masing kelompok dosis.

## PRAKATA

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul *Uji Toksisitas Subkronik Jamu Asam Urat Pada Histopatologi Hati Mencit Galur Balb-C.*. Skripsi ini diselesaikan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan studi pada Fakultas Farmasi (S1) dan mencapai gelar Sarjana Farmasi.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan dan motivasi dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember atas kesempatan kesempatan yang telah diberikan untuk menyelesaikan karya ini.
2. Ibu Diana Holiday, S.F., M.Farm., Apt. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Fifteen Aprila Fajrin, S.Farm., Apt., M.Farm. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah meluangkan waktu memberi masukan, saran, dorongan, dan perhatian dalam penulisan skripsi ini.
3. Ibu Ema Rachmawati, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji I dan Ibu Afifah Machlaurin, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji II atas kritik dan saran dalam penulisan skripsi ini.
4. Bapak Antonius Nugraha Widhi Putra S.Farm., Apt., M.Farm dan Ibu Diana Holiday SF., M.Farm., Apt selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing yang telah memberikan banyak saran dan nasehat selama penulis menempuh masa perkuliahan di Fakultas Farmasi Universitas Jember.
5. Ayahanda Imadud Darul Abror dan Ibunda Lailasari tercinta, terimakasih atas segala pengorbanan, dukungan, kasih sayang, dan doa yang tiada henti diberikan pada penulis hingga detik ini.
6. Adik Ajeng Qurrota A'yun yang telah mendukung, mendoakan, dan memotivasi penulis selama ini

7. Partner skripsi, Muhammad Alifatqah atas pengertian dan kerjasama yang memuaskan.
8. Mbak Indri dan Mbak Dinik selaku Teknisi Laboratorium Farmasi Klinik yang telah mengingatkan, memberikan banyak bantuan dan informasi dalam pelaksanaan penelitian.
9. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah membagi ilmu yang bermanfaat selama masa perkuliahan.
10. Moch Ryadhi, Garian Erga, Ajendra, Aru dan Putu yang selalu setia menemani menghilangkan suntuk, terima kasih atas canda, tawa dan masukan positif selama ini.
11. Seluruh teman-teman mahasiswa Fakultas Farmasi Universitas Jember terutama angkatan 2009 terimakasih atas kekompakan dan persahabatan selama ini.
12. Warung Amien sebagai tempat mencari inspirasi dan ide yang membantu penulis tetap semangat dalam menyelesaikan skripsi ini.
13. Seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, apabila ada saran dan kritik membangun yang ingin disampaikan, penulis akan menerima dengan senang hati demi kesempurnaan penulisan skripsi ini. Penulis berharap semoga skripsi ini bermanfaat bagi kita semua. Amin.

Jember, Agustus 2016

Penulis

**DAFTAR ISI**

	Halaman
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....	ii
<b>HALAMAN MOTTO</b> .....	iii
<b>HALAMAN PERNYATAAN</b> .....	iv
<b>HALAMAN PEMBIMBINGAN</b> .....	v
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	vi
<b>RINGKASAN</b> .....	vii
<b>PRAKATA</b> .....	ix
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xi
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xv
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xvi
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xvii
<b>BAB 1. PENDAHULUAN</b> .....	1
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	1
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	3
<b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....	3
<b>1.4 Manfaat Penelitian</b> .....	3
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	4
<b>2.1 Jamu</b> .....	4
2.1.1 Definisi Jamu.....	4
<b>2.2 Kandungan Tanaman</b> .....	5
2.2.1 Jahe.....	5
2.2.1.1 Klasifikasi.....	5
2.2.1.2 Morfologi Tanaman.....	6
2.2.1.3 Kandungan Jahe .....	7

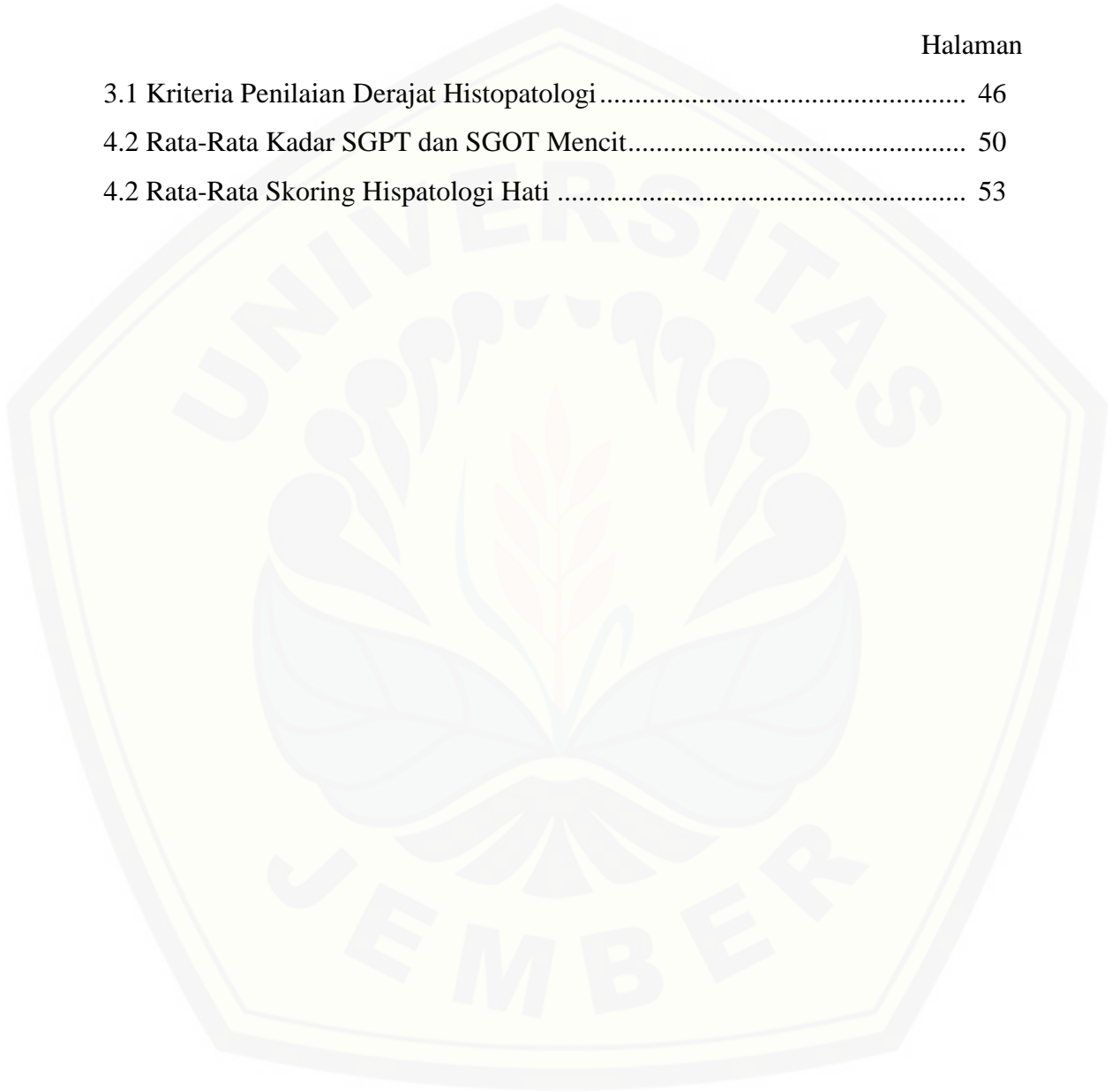
2.2.1.4 Khasiat dan kegunaan.....	7
2.2.1.5 Toksisitas .....	7
2.2.2 Lada.....	8
2.2.2.1 Klasifikasi.....	8
2.2.2.2 Morfologi Tanaman.....	9
2.2.2.3 Kandungan Lada .....	9
2.2.2.4 Khasiat dan kegunaan.....	9
2.2.2.5 Toksisitas .....	9
2.2.3 Kumis Kucing .....	10
2.2.3.1 Klasifikasi.....	10
2.2.3.2 Morfologi Tanaman.....	11
2.2.3.3 Kandungan Kumis Kucing .....	11
2.2.3.4 Khasiat dan kegunaan.....	11
2.2.3.5 Toksisitas .....	12
2.2.4 Saga .....	12
2.2.4.1 Klasifikasi.....	12
2.2.4.2 Morfologi Tanaman.....	13
2.2.4.3 Kandungan Saga.....	13
2.2.4.4 Khasiat dan kegunaan.....	13
2.2.4.5 Toksisitas .....	14
2.2.5 Mesoyi.....	14
2.2.5.1 Klasifikasi.....	14
2.2.5.2 Morfologi Tanaman.....	15
2.2.5.3 Kandungan Masoyi .....	15
2.2.5.4 Khasiat dan Kegunaan.....	15
2.2.5.5 Toksisitas .....	15
2.2.6 Kayu Sintok.....	16
2.2.6.1 Klasifikasi.....	16
2.2.6.2 Morfologi Tanaman.....	16

2.2.6.3 Kandungan Sintok.....	17
2.2.6.4 Khasiat dan kegunaan.....	17
2.2.6.5 Toksisitas .....	17
<b>2.3 Tinjauan tentang Asam Urat .....</b>	<b>18</b>
2.3.1 Definisi Asam Urat.....	18
2.3.2 Hiperurisemia .....	19
2.3.3 Etiologi dan Patofisiologi.....	19
2.3.4 Faktor Resiko .....	22
2.3.5 Gambaran Klinis .....	24
2.3.6 Patogenesis Gout.....	25
<b>2.4 Uji Toksisitas .....</b>	<b>26</b>
<b>2.5 Hati .....</b>	<b>28</b>
<b>2.6 Proses Metabolisme Obat di Hati .....</b>	<b>30</b>
<b>2.7 Kerusakan Hati akibat Obat.....</b>	<b>31</b>
2.7.1 Mekanisme Kerusakan Hati Akibat Obat.....	31
2.7.2 Pola Morfologi Kerusakan Hati .....	33
<b>2.8 SGPT dan SGOT .....</b>	<b>36</b>
<b>BAB 3. METODE PENELITIAN .....</b>	<b>37</b>
<b>3.1 Jenis Penelitian .....</b>	<b>37</b>
<b>3.2 Rancangan enelitian.....</b>	<b>37</b>
<b>3.3 Sampel dan Hewan Uji .....</b>	<b>38</b>
3.3.1 Sampel.....	38
3.3.2 Hewan Uji .....	38
<b>3.4 Variabel Penelitian .....</b>	<b>38</b>
3.4.1 Variabel Bebas .....	38
3.4.2 Variabel Terikat .....	38
3.4.3 Variabel Terkendali.....	38
<b>3.5 Alat dan Bahan .....</b>	<b>39</b>
3.5.1 Alat Penelitian.....	39

3.5.2 Bahan Penelitian.....	39
<b>3.6 Lokasi dan Waktu Penelitian .....</b>	<b>39</b>
3.6.1 Lokasi .....	39
3.6.2 Waktu Penelitian .....	39
<b>3.7 Prosedur Penelitian .....</b>	<b>39</b>
3.7.1 Persiapan Hewan Uji.....	39
3.7.2 Preparasi Sediaan Uji .....	40
3.7.3 Perlakuan Hewan Uji .....	40
3.7.4 Pengukuran aktivitas SGPT dan SGOT .....	40
3.7.5 Pemeriksaan Hispatologi Hati.....	43
<b>3.8 Analisis Data .....</b>	<b>46</b>
3.8.1 Analisis Statistik SGPT dan SGOT.....	46
3.8.2 Analisis Gambaran Histologi Hati .....	46
<b>3.9 Skema Kerja Penelitian .....</b>	<b>47</b>
3.9.1 Skema Perlakuan Hewan Coba .....	47
3.9.2 Skema Pemeriksaan SGPT dan SGOT .....	48
3.9.3 Skema Pemeriksaan Hispatologi Hati.....	49
<b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>50</b>
<b>4.1 Hasil Penelitian.....</b>	<b>50</b>
4.1.1 Hasil Pengukuran dan Analisis data SGPT dan SGOT.....	50
4.1.2 Hasil Pengukuran dan Analisis data Histopatologi Hati .....	51
<b>4.2 Pembahasan .....</b>	<b>54</b>
<b>BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>60</b>
<b>5.1 Kesimpulan .....</b>	<b>60</b>
<b>5.2 Saran.....</b>	<b>60</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>61</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>71</b>

**DAFTAR TABEL**

	Halaman
3.1 Kriteria Penilaian Derajat Histopatologi.....	46
4.2 Rata-Rata Kadar SGPT dan SGOT Mencit.....	50
4.2 Rata-Rata Skoring Hispatologi Hati .....	53





DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Jahe.....	6
2.2 Lada.....	8
2.3 Kumis kucing .....	10
2.4 Saga.....	12
2.5 Mesoyi.....	14
2.6 Sintok .....	16
2.7 Skema Pembentukan Asam Urat.....	20
2.8 Anatomi Hati.....	28
2.9 Zona lobulus hati.....	29
2.10 Anatomi Mikroskopis Hati.....	30
2.11 Lesi Akibat Zat Toksik .....	32
2.12 Inflamasi Hati.....	33
2.13 Penimbunan Lemak Pada Hati .....	34
2.14 Nekrosis Hati.....	35
2.15 Fibrosis Hati .....	35
3.1 Skema Rancangan Penelitian .....	47
3.2 Skema Skema Perlakuan Hewan Coba .....	47
3.3 Skema Skema Pemeriksaan SGPT dan SGOT .....	48
3.4 Skema Skema Pemeriksaan Histologi Hati .....	49
4.1 Gambaran Histologi Hati Mencit Pembesaran 200x.....	52
4.2 Gambaran Histologi Hati Mencit Pembesaran 400x.....	52

**DAFTAR LAMPIRAN**

	Halaman
A. Hasil Penimbangan dan Perhitungan Dosis .....	71
A.1 Hasil Penimbangan Bobot Hewan Uji .....	71
A.2 Perhitungan Dosis .....	71
B. Data Hasil Penelitian.....	74
B.1 Hasil Pengukuran Kadar SGPT dan SGOT .....	74
B.2 Hasil Pemeriksaan Histopatologi Hati.....	76
B.3 Data Hasil Skoring Histopatolog Hatii .....	79
C. Analisis Data.....	80
C.1 Data Kadar SGPT dan SGOT.....	80
C.2 Data Histopatologi Hati .....	85
D. Gambar Penelitian.....	88

## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Pengobatan tradisional di Indonesia telah berlangsung sejak dahulu dan obat tradisional telah digunakan meluas secara turun-temurun. Umumnya obat tradisional digunakan untuk memelihara kesehatan, mencegah penyakit, mengobati penyakit, maupun memulihkan kesehatan (BPOM R1, 2014).

Obat tradisional adalah bahan atau ramuan bahan yang berasal dari tumbuhan, hewan, mineral, sediaan sarian (galenik) atau campuran dari bahan tersebut, yang secara turun temurun telah digunakan untuk pengobatan berdasarkan pengalaman dan dapat diterapkan sesuai dengan norma yang berlaku di masyarakat (Menkes R1, 2013). Obat tradisional di kalangan masyarakat lebih dikenal dengan istilah jamu. Jamu adalah obat tradisional yang bahan bakunya simplisia yang sebagian besar belum mengalami standarisasi dan belum pernah diteliti, bentuk sediaan masih sederhana berwujud serbuk seduhan, rajangan untuk seduhan, dan sebagainya (Menkes R1, 1992). Dewasa ini semakin banyak masyarakat yang menggunakan jamu sebagai pengobatan penyakit degeneratif (menahun), yaitu digunakan agar penyakit tersebut tidak bertambah parah (Wahyuni dan Sujono, 2004). Salah satu jenis penyakit yang lazim diterapi menggunakan jamu adalah asam urat.

Asam urat adalah produk dari metabolisme purin yang mengendap di persendian dan membentuk kristal kecil sehingga menimbulkan rasa nyeri yang hebat dan kaku, penyakit ini adalah jenis rematik artikuler terbanyak di Indonesia (Utami, 2003 ; Walker dan Edward, 2003). Asam urat yang berlebihan tidak akan tertampung dan termetabolisme seluruhnya oleh tubuh, maka akan terjadi peningkatan kadar asam urat dalam darah yang disebut sebagai hiperurisemia. Hiperurisemia yang lanjut dapat berkembang menjadi *gout* (Dipiro *et al.*, 2011).

Selama ini pengobatan asam urat lazimnya dilakukan dengan pemberian jamu asam urat, salah satu contoh jamu asam urat yang biasa digunakan masyarakat adalah jamu asam urat merk X yang memiliki khasiat mengobati rheumatik, encok, sakit pinggang, persendian kaku, pegal linu, memulihkan tenaga dan menambah stamina. Komposisi bahan pada jamu asam urat merk X adalah lada hitam (*Piper nigrum*) 15% jahe (*Zingiber officinale*) 25%, kayu sintok (*Cinnamomun sintoc*) 10%, masoyi (*Massoi aromatic*) 15%, kumis kucing (*Orthosiphon stamineus*) 10%, dan saga (*Abrus precatorius*) 25%. Dari kandungan jamu asam urat diatas, jahe dan saga merupakan bahan dengan takaran tertinggi yaitu 25% (1,75 gram). Saga merupakan tanaman yang mengandung senyawa abrin. Abrin adalah protein yang memiliki toksisitas tinggi dengan dosis letal 0,1–1 µg/kg (Dickers *et al.*, 2003). Konsumsi saga pada dosis 800 mg/kgBB menyebabkan kerusakan hati dikarenakan adanya infiltrasi foci limfosit pada vena porta hati (Adedapo *et al.*, 2007). Adanya saga dalam komposisi jamu serta tidak adanya informasi mengenai kadar abrin dalam jamu menimbulkan pertanyaan mengenai keamanan jamu ini.

Penggunaan jamu dapat menimbulkan resiko yang merugikan apabila kurang tepat dalam penggunaannya, dalam hal ini meliputi kebenaran bahan, ketepatan dosis, ketepatan waktu penggunaan, ketepatan telaah informasi obat, dan penyalahgunaan obat tradisional tersebut (Sari, 2006). Penggunaan jamu dinilai aman apabila resiko penggunaannya dapat diterima dan tidak memberikan efek yang merugikan terhadap tubuh. Untuk mengetahui resiko keamanan pemakaian jamu secara berulang dan dalam jangka waktu yang panjang terhadap organ tubuh, maka perlu dilakukan uji toksisitas subkronik (BPOM R1, 2014).

Salah satu organ tubuh yang sering diamati dalam uji toksisitas adalah hati. hati sering menjadi sasaran toksikan karena sebagian besar toksikan memasuki tubuh melalui sistem gastrointestinal dan setelah diserap toksikan dibawa oleh vena porta ke hati. Hati memiliki aktivitas enzim yang dapat melakukan metabolisme toksikan dalam jumlah yang tinggi. Oleh enzim ini, sebagian toksikan diubah menjadi kurang

toksik, lebih mudah larut dalam air dan mudah diekskresikan (Sulaiman, 1990). Salah satu pemeriksaan kerusakan hati secara biokimiawi adalah pemeriksaan aktivitas SGOT (Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase) dan SGPT (Serum Glutamat Piruvat Transaminase) (Brooks, 2001). Dalam penelitian ini dilakukan pengukuran konsentrasi SGPT, SGOT serta pengamatan histopatologi hati pada mencit balb/c yang dipejan jamu asam urat untuk mengetahui tingkat ketoksikan subkronik pada hewan coba.

## **1.2 Perumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang tersebut diatas, maka masalah dalam penelitian ini dapat dirumuskan sebagai berikut:

- 1) Bagaimana pengaruh pemberian jamu asam urat merk X selama 28 hari terhadap kadar SGPT dan SGOT pada mencit balb/c?
- 2) Bagaimanakah pengaruh pemberian jamu asam urat merk X selama 28 hari terhadap gambaran histopatologi hati mencit balb/c?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk:

- 1) Mengetahui kadar SGPT dan SGOT pada mencit balb/c yang telah dipejan dengan jamu asam urat merk X selama 28 hari
- 2) Mengetahui gambaran histopatologi hati mencit balb/c yang telah dipejan dengan jamu asam urat merk X selama 28 hari

## **1.4 Manfaat**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi penelitian lebih lanjut mengenai toksisitas subkronik jamu asam urat merk X pada mencit balb/c dan memperkirakan resiko keamanannya dalam pengobatan asam urat.

## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Tinjauan Mengenai Jamu

#### 2.1.1 Definisi Jamu

Jamu berasal dari bahasa jawa kuno jampi atau usodo, dalam bahasa jawa kuno jampi berarti “ramuan ajaib”, jampi dapat diartikan sebagai usaha yang dilakukan untuk mencari kesembuhan dan juga agar tetap sehat, dengan menggunakan mantra atau tumbuhan obat. Sedangkan usodo berarti kesehatan atau sehat yang dapat diperoleh baik dengan pengobatan maupun tindakan lainnya (Tilaar *et al*, 2010). Jamu merupakan obat tradisional berbahan alami warisan budaya yang telah diwariskan secara turun temurun dari generasi ke generasi untuk kesehatan. Jamu terbuat dari bahan atau ramuan bahan yang berupa tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan sarian (galenik), atau campuran dari bahan tersebut untuk tujuan pengobatan (Menkes, 2010). Asal mula dan perkembangan awal jamu sendiri tidak diketahui. Bukti sejarah pertama menemukan bahwa penggunaan herbal telah dilakukan pada abad ke-8 di Jawa Tengah, tepatnya di tembok Candi Borobudur terdapat relief yang menggambarkan pohon *Kalpataru*, sebuah pohon mitologi yang bermakna kehidupan abadi. Di bawah pohon tersebut digambarkan orang-orang sedang menggerus bahan-bahan untuk pembuatan jamu (Riswan & Roemantyo, 2002).

Berdasarkan cara preparasinya, jamu dapat dibagi menjadi dua kelompok, yaitu jamu yang mengandung satu spesies tanaman dan jamu yang mengandung dua atau lebih spesies tanaman. Ada lima bentuk sediaan jamu menurut Riswan dan Sangat-Roesmantyo (2002) empat di antaranya merupakan bentuk sediaan tradisional dan satu merupakan bentuk sediaan modern.

### 1) Jamu Segar

Jamu dibuat menggunakan bahan-bahan yang segar dan diminum dalam kondisi yang masih segar.

### 2) Jamu Godogan

Bahan-bahan jamu direbus untuk mendapatkan dekokta. Bahan-bahan yang digunakan dapat berupa tanaman segar atau kering.

### 3) Jamu Seduhan

Bahan-bahan jamu yang telah dipreparasi menjadi serbuk diseduh dalam air panas. Jamu jenis ini merupakan hasil produksi industri jamu.

### 4) Jamu Olesan

Jamu dioleskan ke tubuh seperti halnya sediaan topikal. Sediaan jamu untuk penggunaan eksternal ini disebut *pilis* dan *tapel*. Keduanya merupakan sediaan semisolid yang terbuat dari bahan mentah jamu dan biasanya digunakan dalam kondisi segar dan basah.

### 5) Jamu dalam bentuk pil, kapsul, dan tablet

Jamu jenis ini merupakan bentuk sediaan jamu yang modern. Penggunaannya sangat sederhana, seperti halnya obat-obatan yang beredar di pasaran saat ini. Jamu godogan, seduhan, olesan, pil, tablet, dan kapsul dapat dengan mudah ditemukan di toko-toko jamu dan apotek, sedangkan jamu segar hanya dapat dibeli di daerah-daerah tertentu (Riswan & Roesmantyo, 2002).

## 2.2 Tinjauan Kandungan Tanaman

### 2.2.1 Jahe

#### 2.2.1.1 Klasifikasi

Jahe merupakan tanaman obat berupa tumbuhan rumpun berbatang semu. Jahe berasal dari Asia Pasifik yang tersebar dari India sampai Cina. Oleh karena itu kedua bangsa ini disebut-sebut sebagai bangsa yang pertama kali memanfaatkan jahe terutama sebagai bahan minuman, bumbu masak dan obat-obatan tradisional. Jahe

termasuk dalam suku temu-temuan (*Zingiberaceae*), se-famili dengan temu-temuan lainnya seperti temu lawak (*Cucuma xanthorrhiza*), jahi (Lampung), jahe (Sunda), jae (Jawa dan Bali), jhai (Madura), melito (Gorontalo), geraka (Ternate) (Sri, 1991).

Gambar dan sistematika (taksonomi) jahe diklasifikasikan sebagai berikut:



Gambar 2.1: Jahe (Plantamor, 2012).

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Sub-Divisi	: Angiospermae
Kelas	: Monocotyledoneae
Ordo	: Zingiberales
Famili	: Zingiberaceae
Genus	: Zingiber
Spesies	: <i>Zingiber officinale</i> (Sri, 1991)

#### 2.2.1.2 Morfologi Tanaman

Morfologi jahe secara umum yaitu terna berbatang semu, tinggi 30 cm sampai 1 m, rimpang bila dipotong berwarna kuning atau jingga. Daun sempit, panjang 15 – 23 mm, lebar 8 – 15 mm ; tangkai daun berbulu, panjang 2 – 4 mm ; bentuk lidah daun memanjang, panjang 7,5 – 10 mm, dan tidak berbulu; seludang agak berbulu.



Daun pelindung berbentuk bundar telur terbalik, bundar pada ujungnya, tidak berbulu, berwarna hijau cerah, panjang 2,5 cm, lebar 1 – 1,75 cm ; mahkota bunga berbentuk tabung 2 – 2,5 cm, helainya agak sempit, berbentuk tajam, berwarna kuning kehijauan, panjang 1,5 – 2,5 mm, lebar 3 – 3,5 mm, bibir berwarna ungu, gelap, berbintik-bintik berwarna putih kekuningan, panjang 12 – 15 mm ; kepala sari berwarna ungu, panjang 9 mm ; tangkai putik 2 (Tjitrosoepomo, 2005).

#### 2.2.1.3 Kandungan Jahe

Pada umumnya, kandungan zat organik dalam jahe yang diketahui adalah minyak atsiri, dan *oleoresin* yang lebih dikenal sebagai *gingerol*. *gingerol* pada jahe berguna untuk mencegah dan mengatasi mual, muntah, misalnya pada mabuk kendaraan dan pada wanita hamil muda, dan rasanya yang tajam dapat merangsang nafsu makan, memperkuat otot usus, membantu mengeluarkan gas usus, serta membantu fungsi jantung. Dalam pengobatan tradisional, jahe digunakan untuk mengobati selesma, batuk, diare dan penyakit radang sendi tulang seperti artritis (Utami, 2003).

#### 2.2.1.4 Khasiat dan Kegunaan

Jahe sering digunakan dalam pengobatan tradisional untuk mengobati demam, anorexia, asma, batuk, dispnea, mual, gangguan jantung, konstipasi, flatulensi, inflamasi, elephantiasis, disuria, diare, kolera, dispepsia, diabetes, tympanitis, gangguan saraf, rheumatik, arthritis, dan inflamasi hati. Penyakit seperti leprosi, anemia, leukoderma, hematemesis, dan ulcer merupakan kontraindikasi untuk jahe (Ravindran and Babu, 2004).

#### 2.2.1.5 Toksisitas

Jahe memiliki nilai LD50 pada manusia sebesar  $>5\text{g/Kg BB}$  yang merupakan kategori toksisitas rendah (Mascolo, 1989). Dari studi penentuan toksisitas jahe yang lain didapatkan nilai LD50 minyak atsiri jahe pada mencit adalah  $8,051 \pm 1,254 \text{ ml/Kg BB}$ ., adapun pada tikus adalah  $12,990 \pm 1,021 \text{ ml/Kg BB}$  (Mulyaningsih *et al*, 1999).

## 2.2.2 Lada

### 2.2.2.1 Klasifikasi

Lada (*Piper nigrum*) merupakan tanaman rempah yang sudah lama ditanam di Indonesia. Tanaman ini berasal dari Ghats-Malabar India dan di negara asalnya terdapat tidak kurang dari 600 jenis varietas, Lada mempunyai nama Sumatera: lada (Aceh), leudeu pedih (Gayo), lada (Batak), lada (Nias), raro (Mentawai), sahang laut (Dayak), sahang (Sampit). Maluku: marisano (Sepa), rica jawa, rica polulu (Ternate), mica jawa, rica tamelo (Tidore) (Sri, 1991).

Gambar dan taksonomi lada (*Piper nigrum* L.) dalam adalah sebagai berikut :



Gambar 2.2: Lada (Plantamor, 2012).

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Divisi	: Spermatophyta
Sub- Divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledoneae
Ordo	: Piperales
Famili	: Piperaceae
Genus	: <i>Piper</i>
Spesies	: <i>Piper nigrum</i> (Sri, 1991)

#### 2.2.2.2 Morfologi Tanaman

Tanaman lada merupakan tumbuhan yang memanjat dengan akar melekat, jumlah batang 5-15 helai, daun berseling/tersebar, bertangkai, dengan daun penumpu yang mudah gugur dan meninggalkan bekas berbentuk massa yang melingkar (*abscision layer*). Helai daun berbentuk bulat telur memanjang dengan ujung meruncing, ukuran 5-15 x 8-20 cm. Bulir terpisahpisah, bergantung terdapat pada ujung, berhadapan dengan daun. Daun pelindung memanjang dengan panjang 4 – 5 mm. Buah berupa buah buni yang berbentuk bulat (Tjitrosoepomo, 1994).

#### 2.2.2.3 Kandungan Lada

Buah lada mengandung minyak atsiri, piperin, kariofilen, limonen, filandren, alkaloid piperin, kavisin, piperitin, piperidin, zat pahit, dan minyak lemak (Sri, 1991). Buah Lada berkhasiat sebagai memulihkan stamina, antimikroba, antinyeri, anti asam urat, obat perut kembung, merangsang keluarnya keringat, obat sesak nafas Selain itu juga sebagai karminatif, diaforetik, dan analgesic (Trivedi, 2011).

#### 2.2.2.4 Khasiat dan Kegunaan

Lada hitam memiliki aktivitas sebagai analgesik, antipiretik, antiinflamasi, antioksidan, dan antimikroba. Dalam pengobatan tradisional cina, lada hitam digunakan bersama *Dichora febrifuga* L. untuk pengobatan malaria. Pada pengobatan Ayurveda, lada hitam digunakan untuk mengatasi epilepsi dan insomnia (Ravindran, 2000).

#### 2.2.2.5 Toksisitas

Lada memiliki LD 50 pada manusia sebesar >5g/Kg BB yang tergolong toksisitas rendah (Peter, 2012). Besar kandungan total piperine dan amida fenolik dalam lada hitam berkisar 7–9% w/w dan dalam minyak atsiri 2–4%. Pada tingkatan ini dosis aktual berbagai konstituen yang berasal dari sejumlah bubuk lada, oleoresin, atau ekstrak sangat kecil kemungkinannya untuk menimbulkan efek toksik (Ravindran, 2000).

## 2.2.3 Kumis kucing

### 2.2.3.1 Klasifikasi

Kumis kucing merupakan tanaman obat berupa tumbuhan berbatang basah yang tegak. Tanaman ini dikenal dengan berbagai istilah seperti: kidney tea plants/java tea (Inggris), giri-giri marah (Sumatera), remujung (Jawa Tengah dan Jawa Timur) dan songot koneng (Madura). Tanaman Kumis kucing berasal dari wilayah Afrika tropis, kemudian menyebar ke wilayah Asia dan Australia (Depkes RI, 1980).

Gambar dan taksonomi kumis kucing (*Orthosiphon stamineus*) adalah sebagai berikut:



Gambar 2.3: Kumis kucing (Plantamor, 2012).

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Sub-Divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledoneae
Ordo	: Lamiales
Famili	: Lamiaceae
Genus	: <i>Orthosiphon</i>
Spesies	: <i>Orthosiphon stamineus</i> (Depkes RI, 1980).

### 2.2.3.2 Morfologi Tanaman

Kumis kucing termasuk terna, tumbuhan tegak, pada bagian bawah berakar di bagian buku-bukunya dan tingginya mencapai 2 meter. Batang bersegi empat agak beralur berbulu pendek atau gundul. Helai daun berbentuk bundar atau lojong, lanset, bundar telur atau belah ketupat yang dimulai dari pangkalnya, ukuran daun panjang 1 – 10cm dan lebarnya 7.5mm – 1.5cm. Panjang tabung 10 – 18mm, panjang bibir 4.5 – 10mm, helai bunga tumpul, bundar. Benang sari ukurannya lebih panjang dari tabung bunga dan melebihi bibir bunga bagian atas. Buah geluk berwarna coklat gelap, panjang 1.75 – 2mm. 2.3. gagang berbulu pendek dan jarang, panjang 1 mm sampai 6 mm. Biji coklat gelap (Tjitrosoepomo, 2005).

### 2.2.3.3 Kandungan Kimia

Kumis kucing mengandung fenol, flavonoid, tanin, dan saponin (*Kannapan et al*, 2010). Benzochromene (Orthochromene A, methylripariochromene A, dan acetavanillochromene), diterpen, minyak atsiri 0.02-0.7%, dan senyawa lain seperti asam kafeat dan derivatnya, inositol, phytosterol, dan garam potassium (*Zoleta et al*, 2014).

### 2.2.3.4 Khasiat

Kumis kucing memiliki efek diuretik disebabkan oleh flavonoid, mesoinositol, kalium atau efek sinergis dari senyawa-senyawa tersebut. Kumis kucing juga dilaporkan dapat menaikkan pengeluaran asam urat sehingga sering digunakan untuk obat rematik dan gangguan ginjal karena asam urat (Backer & Bakhuizen, 1968). Dosis yang lazim digunakan adalah sehari 2,5 g daun yang direbus sehingga diperoleh cairan 1 cangkir. Dilaporkan bahwa akar (kandungan g-piron) dapat digunakan pada diabetes (*Wahyono et al*, 1989). Hasil penelitian lain terhadap kumis kucing menyebutkan bahwa tidak menutup kemungkinan golongan senyawa yang mempunyai efek antiradang adalah flavonoid lipofil (*Geurin*, 1989).

### 2.2.3.5 Toksisitas

Nilai LD 50 kumis kucing pada manusia adalah sebesar >5g/Kg BB (Yam, 2013).

## 2.2.4 Saga

### 2.2.4.1 Klasifikasi

Saga (*Abrus precatorius*) merupakan perdu merambat, membelit dengan panjang 6-9 m. Batang bulat, berkayu, percabangan simpodial, bila masih muda warnanya hijau dan setelah tua berwarna hijau kecoklatan. Tanaman ini dikenal dengan berbagai istilah seperti: Thaga (Aceh); Seugew (Gayo); Saga (Batak); Ailalu Picar (Ambon); Pikal (Haruku); Pikolo (Saparua); Seklawan (Buru); Idisi ma lako (Loda Halmahera); Idihi ma lako (pagu-Halmahera); Idi-idi ma lako (Ternate Tidore); PunoI (Arafuru); Kalepip (Kalana) (Sri, 1991).

Gambar dan taksonomi saga (*Abrus precatorius*) adalah sebagai berikut:



Gambar 2.4: Saga (Plantamor, 2012).

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Sub-Divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledoneae
Ordo	: Fabales
Famili	: Fabaceae

Genus : Abrus  
Spesies : *Abrus precatorius*  
(Sri, 1991).

#### 2.2.4.2 Morfologi Tanaman

Saga memiliki daun majemuk, berselang-seling, menyirip ganjil, anak daun 8-18 pasang, bentuk daun bulat telur, ujung meruncing dan pangkalnya bulat, tepi daun rata dengan panjang 6-25 mm dan lebar 3-8 mm, berwarna hijau. Bunga majemuk, berbentuk tandan, bagian bawah berkelamin dua, bagian atas hanya terdiri dari bunga jantan, kelopak bunga bergerigi pendek, berbulu, berwarna hijau, benang sari menyatu pada tabung, panjang tangkai sari  $\pm 1$  cm, berwarna putih, warna kepala sari kuning, tajuk bunga bersayap, berkuku pendek, lebar  $\pm 1$  cm, pangkal bunga berlekatan pada tabung sari, berwarna ungu muda hingga kemerah-merahan. Buah polong, panjangnya 2-5 cm, jumlah buah 3-6 buah dan berwarna hijau. Bentuk biji bulat telur, keras, panjangnya 6-7 mm dan tebalnya 4-5 mm, warnanya merah bernoda hitam. Akar tunggang dan berwarna coklat kotor (BPOM RI, 2008).

#### 2.2.4.3 Kandungan Saga

Biji saga mengandung abrin yang merupakan protein toksik. Abrin dibagi menjadi dua jenis, Abrin A dan Abrin C (Wei *at al*, 1974). Kandungan senyawa lain yang terdapat dalam biji saga adalah isoflavoquinone dan abruquinone (Limmatvapirat *et al*, 2004).

#### 2.2.4.4 Khasiat

Saga digunakan dalam pengobatan tradisional Cina untuk mengobati malaria. Di afrika timur biji saga digunakan sebagai obat untuk penyakit kelamin (Sundari *et al*, 1993). Khasiat lain dari saga antara lain untuk mengobati leukoderma, luka, alopesia, asma, leprosi, demam, ulcer, tumor, laringitis, hepatitis, dan bronkitis (Limmatvapirat *et al*, 2004; Sudaroli and Chatterjee, 2012).

#### 2.2.4.5 Toksisitas

Uji toksisitas akut biji saga terhadap mencit telah dilakukan oleh Sudaroli dan Chatterjee (2012). Dari studi tersebut didapatkan nilai LD50 saga sebesar 2500 mg/kg. Kandungan senyawa saga, yaitu abrin memiliki dosis letal pada manusia berkisar antara 0.1–1 µg/kg (Dickers *et al*, 2003).

#### 2.2.5 Mesoyi

##### 2.2.5.1 Klasifikasi

Mesoyi atau masoi (*Massoia aromatica* Becc.) merupakan pohon yang masih sekerabat dengan kayu manis. Di Papua dikenal sebagai aikor atau aikori, mangsoi (Sunda); mesoyi, masogi, mesoyi (Jawa); dan masoji (Madura). Gambar dan taksonomi mesoyi (*Massoia aromatica* Becc.) adalah sebagai berikut :



Gambar 2.5: Mesoyi (Plantamor, 2012).

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Laurales
Famili	: Lauraceae
Genus	: <i>Massoia</i>
Spesies	: <i>Massoia aromatica</i> Becc (Depkes RI, 1980).



#### 2.2.5.2 Morfologi Tanaman

Pohon dengan tinggi mencapai 5-15 m. Batang tegak, berbentuk bulat, percabangan simpodial, permukaan kasar, dan berwarna coklat. Daun tunggal, tersebar, berbentuk lonjong, bagian tepi rata, ujung dan pangkal runcing, panjang 5-10 cm, lebar 3-6 cm, bertangkai pendek, dan berwarna hijau. Bunga majemuk, berbentuk malai, keluar dari ketiak daun, kelopaknya berbentuk cawan, ujung bercangap, dan berukuran kecil; benang sari berjumlah banyak dan halus; kepala putik dua sampai tiga; serta mahkota lepas, ujung melengkung kedalam, dan berwarna putih. Buah termasuk buah buni, berbentuk bulat telur, panjang 5-8 mm, ketika masih muda berwarna hijau dan setelah tua berwarna ungu. Biji berbentuk bulat telur, keras, dan berwarna putih. Akar tunggang dan berwarna kuning kotor (Zuhud *et al*, 2013).

#### 2.2.5.3 Kandungan Kimia

Kulit batang masoyi berisi minyak atsiri yang mengandung sinamiladehida, sinamilasetat, asam sinamat, safrol, dan eugenol. Kandungan minyak atsiri tidak kurang dari 0,5%. Dengan destilasi didapatkan 6,5-8,0% minyak atsiri yang terdiri dari 75% eugenol, safrol, dan campuran berbagai macam terpen. Minyak menguap dari batang mengandung pinen, limonen, dipenten, eugenol, dan safrol (Dwiatmaka dan Jumpowati, 1999)

#### 2.2.5.4 Khasiat

Kulit batang masoyi berkhasiat sebagai obat sakit kepala, keputihan, kejang perut. Daun masoyi berkhasiat sebagai penghangat tubuh (Iskandar dan Ismanto, 1999).

#### 2.2.5.5 Toksisitas

Penelitian toksisitas tumbuhan masoyi belum dilakukan sehingga data LD50 untuk tumbuhan ini tidak ditemukan.

## 2.2.6 Sintok

### 2.2.6.1 Klasifikasi

Sintok secara luas dikenal dengan nama huru sintok (Jawa), huru sitok (Sunda), dan maang sangit atau madang lawang (Sumatera). Gambar dan taksonomi sintok (*Cinnamomum sintoc* BI) adalah sebagai berikut:



Gambar 2.6: Sintok (Plantamor, 2012).

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Sub Kelas	: Magnoliidae
Ordo	: Laurales
Famili	: Lauraceae
Genus	: <i>Cinnamomum</i>
Spesies	: <i>Cinnamomum sintoc</i> BI (Depkes RI, 1980).

### 2.2.6.2 Morfologi Tanaman

*Cinnamomum sintoc* dapat mencapai tinggi 27 m, dengan diameter 30 cm, kulit kayu halus berwarna coklat terang sedangkan bagian dalamnya berwarna coklat kemerahan dan memiliki bau seperti buah pala. Ranting kokoh, berbentuk silinder dengan diameter 1,5 – 2,5 mm, tidak berbulu, kering dan kehitaman. Daun *opposite*

atau *subopposite*, kering kecoklatan, tidak berbulu, berbentuk ellips sampai ovatus – ellips, dengan ujung daun lancip. Buahnya berbentuk ellipsoid atau obovoid (Kuang, 2011).

#### 2.2.6.3 Kandungan Sintok

Kulit batang sintok mengandung L-Limonene, 1,8-Cineole, L-Linalool, Isopulegol, Camphor, Borneol, 4-Terpineol,  $\alpha$ -Terpineol, Bornil asetat, Safrole, Thymol, Eugenol,  $\alpha$ -Copaene, Methyleugenol, Trans-caryophyllene,  $\beta$ -Caryophyllene, Aromadendrene,  $\gamma$ -Muurolene,  $\alpha$ -Curcumene,  $\alpha$ -Muurolene, Germacrene,  $\delta$ -Cadinene, Myristicin,  $\alpha$ -Calacorene, Spathulenol, Caryophyllene oksida, Globulol, Viridiflorol, Isomyristicin,  $\delta$ -Cadinol,  $\alpha$ -Cadinol, Junifer Camphor, Asam Eugenoat, Benzyl benzoate, Derivat eugenol, dan Asam Heksadekanoat (Iskandar dan Supriyatna, 2008).

#### 2.2.6.4 Khasiat dan Kegunaan

Sintok memiliki aktivitas analgesik, antipiretik, diaforetik, anti inflamasi, anti hipoglikemik, anti kolesterolemik, antioksidan, antiulcerogenik, sedatif, antikonvulsan, antialergenik, antibakteri, dan antifungi (Ravindran *et al*, 2004).

#### 2.2.6.5 Toksisitas

Sintok dan minyak cinnamon merupakan bahan yang tidak toksik dan dikategorikan sebagai senyawa yang aman. ADI yang direkomendasikan WHO dan FAO untuk sintok sebesar 700  $\mu$ g/kg berat badan saat digunakan sebagai bahan aditif makanan. Pada manusia LD<sub>50</sub> senyawa cinnamaldehida terhadap mencit sebesar 132 mg/kg BB (intravena), 6110 mg/kg BB (intraperitoneal), dan 2225 mg/kg BB (oral). LD<sub>50</sub> intravena untuk dekokta kayu manis sebesar 18,48  $\pm$  1,80 g/kg pada mencit. LD<sub>50</sub> oral untuk minyak cinnamon sebesar 5,36 ml/kg pada mencit (Ravindran *et al*, 2004).

## 2.3 Tinjauan tentang Asam Urat

### 2.3.1 Definisi Asam Urat

Asam urat adalah produk akhir atau produk buangan yang dihasilkan dari metabolisme/pemecahan purin. Asam urat sebenarnya merupakan antioksidan dari manusia dan hewan, tetapi bila dalam jumlah berlebihan dalam darah akan mengalami pengkristalan dan dapat menimbulkan gout. Asam urat mempunyai peran sebagai antioksidan bila kadarnya tidak berlebihan dalam darah, namun bila kadarnya berlebih asam urat akan berperan sebagai prooksidan (Francis, 2000). Asam urat merupakan asam lemah organik dengan pKa 5,8 berbentuk kristal berwarna putih dengan rumus kimia  $C_3H_2N_4O_3$ . Kristal ini terbentuk di dalam tubuh sebagai hasil metabolisme purin menjadi asam urat. Jika terbentuk kristal asam urat pada sendi dan jaringan sekitarnya, maka akan terjadi peradangan dengan rasa nyeri pada persendian. Sering kali pada pergelangan kaki, kadang-kadang pada sendi, tangan, lutut, pundak, dan jari tangan. Keadaan ini yang biasa disebut dengan *gout*. Gout adalah suatu penyakit metabolisme, yang ditandai oleh tingginya kadar asam urat (hiperurisemia) (Dipiro *et al.*, 2011). Dapat disimpulkan bahwa penderita gout pasti mengalami hiperurisemia, sedangkan penderita hiperurisemia belum tentu mengalami gout.

Asam urat yang dihasilkan dari purin berasal dari tiga sumber, yaitu purin makanan, konversi asam nukleat menjadi purin nukleosida, dan sintesis *de novo* basa purin (Dipiro *et al.*, 2011). Asam urat pada serum manusia normal berkisar 3-6 mg/dL. Nilai normal asam urat pada serum laki-laki adalah  $5,1 \pm 1,0$  mg/dL sedangkan pada perempuan adalah  $4,0 \pm 1,0$  mg/dL. Nilai ini dapat mengalami peningkatan sampai 9-10 mg/dL pada seorang dengan keadaan gout (Price, 2006). Manusia tidak memiliki urikase yang dimiliki hewan, suatu enzim yang menguraikan asam urat menjadi allantoin yang larut dalam air. Asam urat yang terbentuk setiap hari di buang melalui saluran pencernaan atau ginjal. Pada keadaan normal, jumlah asam urat terakumulasi pada laki-laki kurang lebih 1200 mg dan pada perempuan 600 mg. Jumlah akumulasi ini meningkat beberapa kali lipat pada penderita gout.

Berlebihnya akumulasi ini dapat berasal dari produksi berlebihan atau ekskresi yang kurang. Meskipun asupan purin berlebih, dalam keadaan normal, ginjal dapat mengekskresikannya. Pada kebanyakan pasien gout (75-90%), klirens asam urat oleh ginjal sangat menurun (Wood, 1999).

### 2.3.2 Hiperurisemia

Hiperurisemia adalah keadaan dimana terjadi peningkatan kadar asam urat darah diatas normal. Seseorang dikatakan kelebihan asam urat jika kadar asam urat dalam serum orang dewasa lebih dari 7,0 mg/dL pada pria dan 6,0 mg/dL pada wanita (Dipiro *et al.*, 2011). Keadaan hiperurisemia akan meningkatkan risiko timbulnya arthritis gout, nefropati gout, atau batu ginjal (Hidayat, 2009).

### 2.3.3 Etiologi dan Patofisiologi

Asam urat merupakan produk akhir penguraian purin manusia. Pada metabolisme purin, xantin dan hipoxantin dioksidasi menjadi asam urat oleh enzim xantin oksidase. Rata-rata manusia memproduksi sekitar 600 sampai 800 mg asam urat setiap hari. Ekskresi asam urat salah satunya dipengaruhi oleh pH urin. Pada pH dibawah pKa asam urat akan membentuk molekul tak terion sehingga sulit larut air. Asam urat diekskresikan lewat ginjal setiap hari, sisanya diekskresikan lewat feses. Eliminasi melalui jalur enterik (25-35%) dan jalur renal (65-75%). Kadar asam urat bervariasi setiap hari. Adanya gangguan dalam proses ekskresi akan menyebabkan penumpukan asam urat. Hiperurisemia dapat muncul karena produksi asam urat berlebih dan atau pengurangan ekskresi asam urat (Wortmann, 2000).

#### a. Peningkatan produksi asam urat

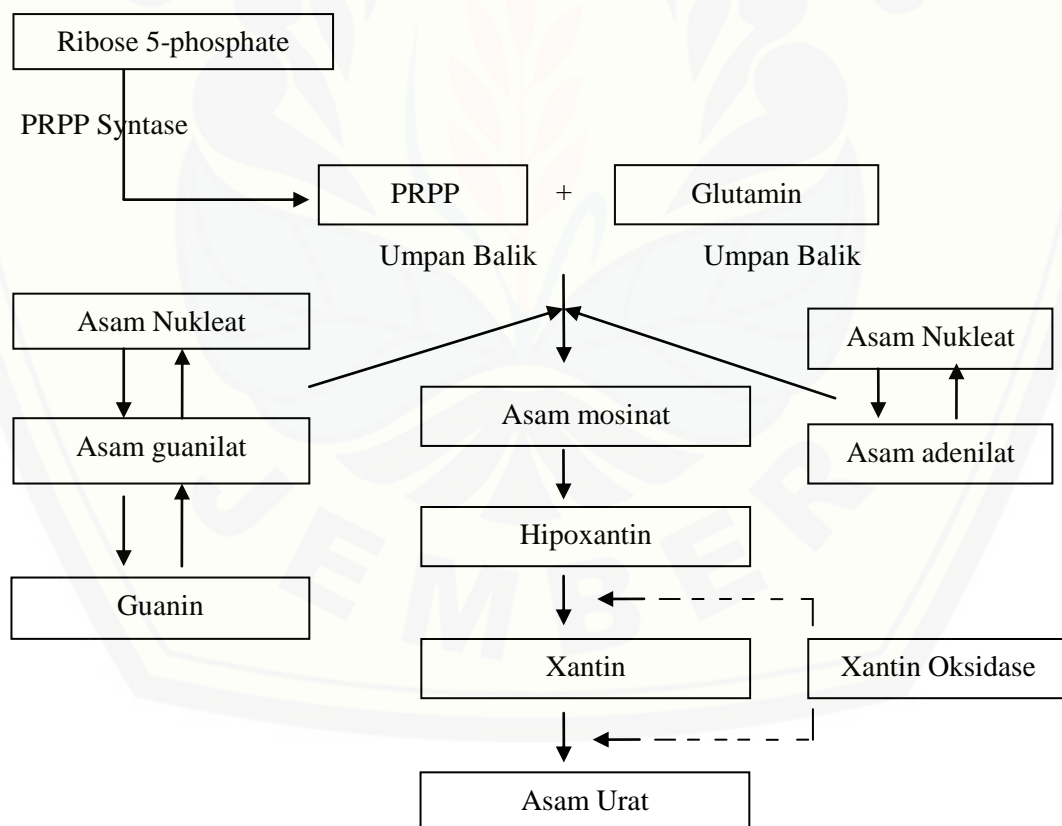
Peningkatan produksi asam urat terjadi akibat abnormalitas enzim pemetabolisme purin dan enzim xantin oksidase seperti ditunjukkan pada Gambar 2.3. Dua abnormalitas dari dua enzim yang menghasilkan produksi asam urat berlebih adalah sebagai berikut:

- 1) Peningkatan aktivitas *Phosphoribosylpyrophosphate (PRPP) synthetase*.

Peningkatan enzim ini menyebabkan peningkatan konsentrasi PRPP. PRPP adalah kunci sintesis purin, berarti juga asam urat.

2) Defisiensi *Hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase* (HGPRT).

Defisiensi HGPRT meningkatkan metabolisme guanin dan hipoxantin menjadi asam urat. HGPRT bertanggung jawab atas konversi guanin menjadiasam guanilat dan asam inosinat menjadi hipoxantin. Dua konversi inimemerlukan PRPP sebagai kosubstrat dan penting untuk digunakan kembali pada reaksi yang terlibat dalam sintesis asam nukleat. Kekurangan enzim HGPRT menyebabkan metabolisme guanin dan hipoxantin meningkat, dan PRPP berinteraksi dengan glutamin pada langkah pertama dari jalur purin (Dipiro *et al.*, 2011)



Gambar 2.7 Skema Pembentukan asam urat. (HGPRT, *hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase*; PRPP, *phosphoribosyl pyrophosphate*) (Dipiro *et al.*, 2011)

b. Penurunan ekskresi asam urat

Sebagian besar pasien (80% sampai 90%) yang menderita gout disebabkan karena penurunan ekskresi asam urat ginjal dengan alasan yang tidak diketahui (idiopatik hiperurisemia). Normalnya, asam urat tidak terakumulasi ketika produksi asam urat seimbang dengan ekskresinya. Asam urat dihilangkan dalam dua cara. Sekitar dua-pertiga asam urat yang diproduksi setiap hari diekskresikan melalui urin. Sisanya dieliminasi melalui saluran pencernaan setelah degradasi enzimatik oleh bakteri kolon (Dipiro *et al.*, 2011). Penurunan ekskresi asam urat menyebabkan hiperurisemia sehingga meningkatkan pembentukan monosodium urat. Hampir semua asam urat dalam plasma secara bebas disaring di glomerulus. Selain filtrasi, konsentrasi asam urat yang muncul dalam urin juga ditentukan oleh beberapa proses transportasi di tubulusginjal. Seperti filtrasi di glomerulus, reabsorpsi tubulus, sekresi tubulus, dan reabsorpsi pasca sekresi (Dipiro *et al.*, 2011).

Sekitar 90% dari asam urat yang tersaring direabsorpsi dalam tubulus proksimal, oleh mekanisme transpor aktif dan pasif. Ada keterkaitan yang erat antara reabsorpsi natrium tubulus proksimal dan reabsorpsi asam urat, sehingga kondisi yang meningkatkan reabsorpsi natrium (misalnya dehidrasi) juga menyebabkan peningkatan reabsorpsi asam urat (Dipiro *et al.*, 2011).

Penyebab kurangnya ekskresi asam urat tidak diketahui, tetapi faktor seperti obesitas, hipertensi, hiperlipidemia, menurunnya fungsi ginjal, konsumsi alkohol dan obat-obatan tertentu memegang peranan. Beberapa obat-obatan yang dapat menyebabkan hiperurisemia dan gout adalah diuretik dan tiazid. Obat ini menghalangi ekskresi asam urat pada tubulus distal, sehingga menyebabkan hiperurisemia. Kejadian ini jarang menyebabkan gout akut, tetapi mendorong terbentuknya *tophi* di sekitar sendi yang bermasalah (Depkes, 2006).

Perlu diketahui berkaitan dengan patofisiologi gout adalah kelarutan asam urat berkurang pada cuaca yang dingin dan pH yang rendah. Hal ini membuat cairan

dalam sel keluar sehingga menimbulkan rasa sakit pada cuaca dingin. Esterogen merupakan hormon yang dimiliki oleh perempuan dan kadarnya akan menurun setelah menopause. Esterogen membantu pengeluaran asam urat dalam tubuh, sehingga perempuan menopause prevalensinya lebih tinggi (Depkes, 2006).

#### 2.3.4 Faktor Risiko

Faktor resiko terjadinya gout adalah karena riwayat keluarga, usia, jenis kelamin, pola makan, gangguan ginjal, dan penggunaan obat diuretik (Depkes, 2006). Selain itu diabetes dan konsumsi alkohol juga memicu terjadinya gout. Berikut penjelasannya:

##### a). Riwayat keluarga

Salah satu faktor penyebab gout adalah idiopatik. Hal ini mungkin karena genetik atau riwayat keluarga. Depkes (2006) melaporkan sebanyak 18% penderita gout mempunyai sejarah keluarga dengan hiperurisemia.

##### b). Jenis kelamin

Menurut Dipiro *et al.* (2011), insiden gout pada laki-laki lebih besar daripada wanita, hal ini karena laki-laki tidak memiliki hormon esterogen yang dapat membantu ekskresi asam urat. Perempuan menopause lebih rentan terkena penyakit ini karena hormon esterogen telah berkurang.

##### c). Makanan tinggi purin

Perubahan gaya hidup tradisional ke gaya hidup modern merupakan pemicu utama gout arthritis. Manampiring dan Bodhy (2011) melaporkan bahwa prevalensi asam urat pada penduduk pantai dan di daerah Manado-Minahasa yang cukup tinggi karena kebiasaan mengonsumsi ikan dan alkohol. Ikan laut merupakan salah satu sumber purin tinggi. Mengonsumsi makanan tinggi purin akan mengakibatkan insiden gout, karena purin merupakan prekursor terbentuknya asam urat (Hidayat, 2009).



d). Hipertensi

Penderita hipertensi akan mengalami penurunan aliran glomerulus dan penurunan tekanan arterioler aferen glomerulus yang dapat menyebabkan ekskresi renin, dimana ekskresi renin memicu reabsorpsi natrium dan resistensi perifer meningkat dan penurunan aliran darah pada ginjal. Hal ini akan menyebabkan ginjal dalam kondisi *steady state* (penyetelan ulang natriuresis tekanan) sehingga dengan kondisi meningkatnya tekanan darah ekskresi urat melalui ginjal menurun. Hal ini yang menyebabkan penderita tekanan darah tinggi memiliki risiko menderita hiperurisemia (Purwantingsih, 2009).

e). Konsumsi alkohol

Alkohol merupakan senyawa yang mengandung purin yang dapat memicu enzim tertentu dalam liver yang memecah protein dan menghasilkan lebih banyak asam urat (Price & Wilson, 2005). Penelitian yang dilakukan Ishizaka *et al.* (2005) di Jepang menunjukkan bahwa sesudah injeksi etanol terjadi peningkatan produksi nukleosida dan asam urat melalui perubahan metabolisme ATP dimana terjadi peningkatan degradasi adenosin trifosfat menjadi adenosin monofosfat yang merupakan prekursor asam urat. Konversi alkohol menjadi asam laktat akan menurunkan ekskresi asam urat melalui mekanisme inhibisi kompetitif ekskresi asam urat oleh tubulus proksimal karena penghambatan transportasi urat oleh laktat.

f). Gangguan ginjal

Selain itu asam urat direabsorpsi di ginjal, sehingga jika terjadi kerusakan pada ginjal konsentrasi asam urat dalam darah akan meningkat karena tidak direabsorpsi. Semakin lama timbunan asam urat berada dalam darah akan menyebabkan hiperurisemia dan berbagai komplikasi antara lain, batu urat dalam ginjal (Purwantingsih, 2009).

g). Diabetes

Pada penderita diabetes yang tidak terkontrol dengan baik biasanya terdapat kadar benda-benda keton (hasil buangan metabolisme lemak) yang tinggi. Benda-

Benda keton yang meninggi akan menyebabkan asam urat juga ikut meninggi karena komplikasi vaskuler (Purwantingsih, 2009).

h). Obat-obat tertentu

Kebiasaan minum obat jenis diuretika seperti tiazid atau furosemid dapat meningkatkan kadar asam urat serum. Pemakaian obat-obatan ini akan meningkatkan ekskresi cairan tubuh, namun menurunkan ekskresi asam urat pada tubulus ginjal sehingga terjadi peningkatan kadar asam urat dalam darah (Purwantingsih, 2009).

### 2.3.5 Gambaran Klinis

Terdapat empat tahap perjalanan klinis dari penyakit gout yang tidak diobati.

a) Hiperurisemia asimtomatik

Tahap ini merupakan tahap awal dari perkembangan klinis gout. Kadar asam urat pada pasien meningkat sampai 9-10 mg/dL. Dalam tahap ini pasien tidak menunjukkan gejala apapun selain peningkatan kadar asam urat. Hanya 20% dari pasien hiperurisemia asimtomatik yang berlanjut menjadi serangan gout akut (Price & Wilson, 2005).

b) Artritis gout akut

Pada tahap kedua ini terjadi pembengkakan dan nyeri yang luar biasa, biasanya pada sendi ibu jari kaki dan sendi metatarsofalangeal. Artritis bersifat monoartikular dan menunjukkan tanda-tanda peradangan lokal. Sendi-sendi lain dapat terserang, termasuk sendi jari-jari tangan, lutut, mata kaki, pergelangan tangan, dan siku. Serangan gout akut biasanya pulih tanpa pengobatan, tetapi dapat memakan waktu 10 sampai 14 hari (Price & Wilson, 2005).

c) Interkritis

Pada tahap interkritis tidak terjadi gejala apa pun. Tahap ini berlangsung dari beberapa bulan sampai tahun. Kebanyakan orang mengalami serangan gout berulang dalam waktu kurang dari 1 tahun jika tidak diobati (Price & Wilson, 2005).

#### d) Gout Kronik

Timbunan asam urat yang terus bertambah dalam beberapa tahun dan tidak memulai pengobatan dapat mengakibatkan gout kronik. Peradangan kronik akibat kristal-kristal asam urat mengakibatkan nyeri, sakit, kaku, dan pembesaran dan penonjolan sendi yang bengkak. Tofi terbentuk pada masa gout kronik akibat insolubilitas relatif asam urat. Secara klinis tofi ini mungkin sulit dibedakan dengan nodul rematik. Pada masa kini tofi jarang terlihat dan akan menghilang dengan terapi yang tepat (Price & Wilson, 2005).

#### 2.3.6 Patogenesis Gout

Kadar asam urat dalam serum merupakan hasil keseimbangan antara produksi dan ekskresi. Ketika terjadi ketidakseimbangan dua proses tersebut maka akan terjadi keadaan hiperurisemia, yang menimbulkan hipersaturasi asam urat yaitu kelarutan asam urat di serum yang telah melewati ambang batasnya, sehingga merangsang timbunan urat dalam bentuk garamnya terutama monosodium urat di berbagai tempat/jaringan. Kristal MSU (monosodiumurat) mudah diendapkan pada sendi perifer tangan dan kaki karena kelarutan sodium urat menurun pada temperatur yang lebih rendah (Hidayat, 2009).

Awal serangan gout akut berhubungan dengan perubahan kadar asam urat serum, meninggi atau menurun. Pada kadar asam urat yang stabil jarang muncul serangan. Pengobatan dengan alopurinol pada awalnya dapat menjadi faktor yang mengurangi serangan gout akut. Penurunan asam urat serum dapat merangsang pelepasan MSU di sinovium. Pelepasan kristal MSU akan merangsang proses inflamasi dengan mengaktifkan sel makrofag, netrofil, dan sel radang lain juga teraktivasi, yang akan menghasilkan mediator-mediator kimiawi yang juga berperan pada proses inflamasi (Hidayat, 2009).

## 2.4 Uji Toksisitas

### 2.4.1 Jenis Uji Toksisitas

Manusia selalu berinteraksi dengan berbagai macam bahan atau senyawa kimia baik yang alami maupun yang buatan. Senyawa-senyawa tersebut ada yang tidak berbahaya namun ada juga yang berbahaya. Toksikan dapat terdistribusi ke berbagai bagian tubuh karena adanya penyerapan oleh saluran pencernaan, paru-paru, dan kulit (Lu, 1995). Banyak tanaman dan hewan menghasilkan zat-zat beracun baik untuk tujuan defensif dan ofensif. Racun alami binatang, tanaman dan bakteri terdiri dari berbagai jenis bahan kimia, yang dapat menyebabkan berbagai efek beracun dan dapat menyebabkan keracunan pada manusia (Timbrell, 2002). Toksisitas dapat didefinisikan sebagai segala sesuatu yang memiliki efek berbahaya dari zat kimia atau obat pada organism target (Hayes, 2008).

Dalam hakekatnya maksud obat tradisional diteliti kembangkan adalah untuk dimanfaatkan sebagai obat untuk manusia, karenanya uji toksisitas obat tradisional harus mampu mengungkapkan keamanannya terkait dengan maksud penggunaannya (Menkes RI, 2014). Sebelum percobaan toksikologi dilakukan sebaiknya telah ada data mengenai identifikasi, sifat obat dan rencana penggunaannya. Data ini dapat dipakai untuk mengarahkan percobaan toksisitas yang akan dilakukan (Ganiswara, 1995 ; Radji, 2004). Uji toksisitas terdiri atas 2 jenis yaitu toksisitas umum (akut, subakut/subkronis, kronis) dan toksisitas khusus (teratogenik, mutagenik, dan karsinogenik). Dalam uji toksisitas perlu dibedakan obat tradisional yang dipakai secara singkat dan yang dipakai dalam jangka waktu lama (Menkes RI, 2014).

Pengujian toksisitas biasanya dibagi menjadi tiga kelompok yaitu :

- 1) Uji toksisitas akut

Uji ini dilakukan dengan memberikan zat kimia yang sedang diujisebanyak satu kali, atau beberapa kali dalam jangka waktu 24 jam.

- 2) Uji toksisitas jangka pendek (sub kronik)

Uji ini dilakukan dengan memberikan bahan tersebut berulang-ulang, biasanya setiap hari atau lima kali dalam satu minggu, selama jangka waktu

kurang lebih 10% dari masa hidup hewan, yaitu 1-3 bulan untuk tikus dan 1 atau 2 tahun untuk anjing.

3) Uji toksisitas jangka panjang (kronik)

Percobaan jenis ini mencakup pemberian obat secara berulang selama 3-6 bulan atau seumur hewan, pemberian obat secara berulang selama 3-6 bulan atau seumur hewan, misalnya 18 bulan untuk mencit, 24 bulan untuk tikus, dan 7-10 tahun untuk anjing dan monyet (Radji, 2004).

#### 2.4.1 Uji Toksisitas Subkronis

Uji toksisitas subkronis oral adalah suatu pengujian untuk mendeteksi efek toksik yang muncul setelah pemberian sediaan uji dengan dosis berulang yang diberikan secara oral pada hewan uji selama sebagian umur hewan, tetapi tidak lebih dari 10% seluruh umur hewan. Prinsip dari uji toksisitas subkronis oral adalah sediaan uji dalam beberapa tingkat dosis diberikan setiap hari pada beberapa kelompok hewan uji dengan satu dosis per kelompok selama 28 atau 90 hari, bila diperlukan ditambahkan kelompok satelit untuk melihat adanya efek tertunda atau efek yang bersifat reversible (Darelenco and Manfred, 1995).

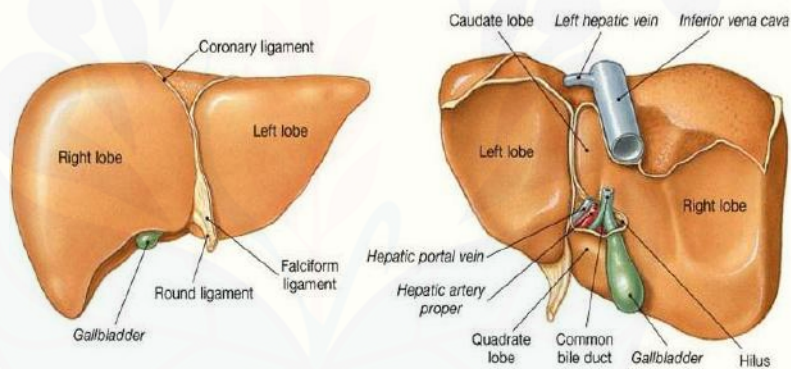
Selama waktu pemberian sediaan uji, hewan harus diamati setiap hari untuk menentukan adanya toksisitas. Hewan yang mati selama periode pemberian sediaan uji, bila belum melewati periode rigor mortis (kaku) segera diotopsi, dan organ serta jaringan diamati secara makropatologi dan histopatologi (FDA, 2000). Pada akhir periode pemberian sediaan uji, semua hewan yang masih hidup diotopsi selanjutnya dilakukan pengamatan secara makropatologi pada setiap organ dan jaringan. Selain itu juga dilakukan pemeriksaan hematologi, biokimia klinis dan histopatologi (Darelenco and Manfred, 1995).

Tujuan uji toksisitas subkronis oral adalah untuk memperoleh informasi adanya efek toksik zat yang tidak terdeteksi pada uji toksisitas akut; informasi kemungkinan adanya efek toksik setelah pemaparan sediaan uji secara berulang

dalam jangka waktu tertentu; informasi dosis yang tidak menimbulkan efek toksik (*No Observed Adverse Effect Level* / NOAEL); dan mempelajari adanya efek kumulatif dan efek reversibilitas zat tersebut (BPOM R1, 2014).

## 2.5 Hati

Hati merupakan organ parenkim yang berukuran terbesar dan memegang peranan penting dalam proses metabolisme tubuh. Selain itu, hati memiliki banyak fungsi antara lain untuk menyimpan dan menyaring darah, membentuk protein plasma seperti albumin, menghasilkan cairan empedu, sebagai tempat penyimpanan vitamin A dan zat besi, dan mampu mendetoksikasi berbagai obat dan toksik menjadi inaktif atau larut air (Guyton *et al*, 1997).

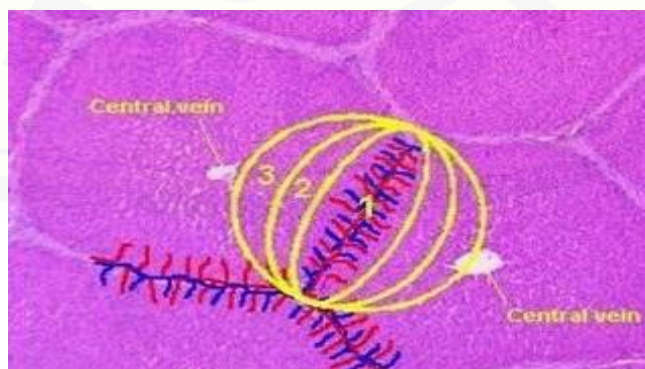


Gambar 2.8: Anatomi Hati (Abdel *et al*, 2010)

Hati tampak berpola heksagonal dengan ukuran bervariasi pada potongan melintang. Sel-sel parenkimnya tersusun radial terhadap vena sentral dan dipisahkan oleh sinusoid. Dinding sinusoid dilapisi selapis endotel yang tidak kontinu sehingga memungkinkan plasma darah langsung berhubungan dengan sel-sel hati, sehingga terjadi pertukaran metabolit antara darah dan parenkim hati (Fawcett, 2002 ; Underwood, 1999). Selain endotel, pada sinusoid juga terdapat sel kupffer yang merupakan sel makrofag fagositik seperti yang ditunjukkan pada gambar 2.10. Sel ini berfungsi memfagositosis eritrosit tua dan membersihkan darah dari basilus kolon

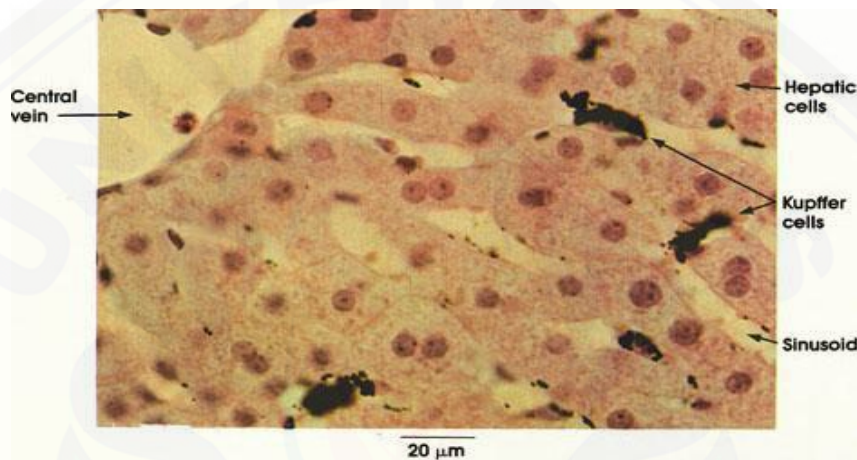
(Guyton *et al*, 1997 ; Fawcett, 2002). Celah yang memisahkan sel-sel endotel dengan hepatosit disebut ruang perisinusoidal (ruang disse), yang berisi mikrovili dan hepatosit. Ruang disse ini terdapat sel stelata atau sel penimbunan lemak (sel ito) yang mampu menyimpan vitamin A yang diberikan dari luar. Sel ito diduga berperan dalam pembentukan fibrosis hati dengan cara sintesis kolagen (Underwood, 1999).

Konsep terbaru dari unit fungsional hati terkecil adalah asinus hati yang terdiri atas sel-sel parenkim sekitar arterioli, venul dan duktus biliaris terminal serta terletak di antara dua vena sentralis. Konsep asiner ini dapat menjelaskan gangguan patofisiologis penyakit hati. tiga zona dalam asinus hati adalah zona-1, daerah ellipsoid yang mengelilingi arterioli hepatica dan venul porta terminal; zona-2 ditengah; zona-3, dekat vena sentral. aktivitas metabolisme sel-sel tersebut juga berbeda. Zona-1 banyak dijumpai enzim metabolisme oksidatif dan glukoneogenesis, zona-3 banyak terdapat enzim glikolisis, metabolisme obat dan lipid. Sedangkan pada zona-2 memiliki zona campuran. Sel-sel hepatosit dalam ketiga zona secara intrinsic memiliki potensi yang sama untuk mengubah struktur dan fungsinya sebagai respons atas perubahan lingkungan-mikronya. Susunan zona ini bertanggung jawab dalam kerusakan selektif hepatosit akibat berbagai agen toksik atau berbagai keadaan penyakit. pada keadaan toksik, penimbunan lipid dimulai dari sel-sel hepatosit zona-3. Zona-3 juga merupakan daerah yang paling mudah terkena cedera akibat insufisiensi vaskuler sehingga terjadi nekrosis sel hati (Guyton *et al*, 1997 ; Fawcett, 2002 ).



Gambar 2.9: Pembagian zona lobulus hati (Lake, 2006).

Hati merupakan organ yang sel-selnya mengalami pembaharuan yang lambat, namun mempunyai kemampuan regenerasi yang mengagumkan. Kehilangan jaringan akibat zat-zat toksik atau pembedahan memacu suatu mekanisme dimana sel-sel hati mulai membelah dan hal ini terus berlangsung sampai massa jaringan semula tercapai (Junqueira *et al*, 1997).



Gambar 2.10: Anatomi mikroskopis hati (Bergman, 2011).

## 2.6. Proses Metabolisme Obat di Hati

Tujuan metabolisme obat adalah mengubah obat yang non-polar (larut lemak) menjadi polar (larut air) agar dapat diekskresikan melalui ginjal atau empedu. Reaksi metabolisme terdiri dari reaksi fase I dan reaksi fase II. Reaksi fase I terdiri dari oksidasi, reduksi, dan hidrolisis, yang mengubah obat menjadi lebih polar, dengan akibat menjadi inaktif, lebih inaktif atau kurang aktif. Sedangkan reaksi fase II merupakan reaksi konjugasi dengan substansi endogen seperti asam glukuronat, asam sulfat, asam asetat, atau asam amino, dan akibatnya hampir selalu menjadi tidak aktif. Obat dapat mengalami reaksi fase I saja, atau reaksi fase II saja, atau reaksi fase I diikuti reaksi fase II (Setiawati *et al*, 2007).

Reaksi metabolisme yang terpenting adalah oksidasi oleh enzim sitokrom P<sub>450</sub> (CYP) dalam retikulum endoplasmic (mikrosom) hati. Ada sekitar 50 jenis isoenzim



CYP yang aktif pada manusia, tetapi hanya beberapa yang penting untuk metabolisme obat diantaranya CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP1A1/2, dan CYP2E1. CYP450 3A4/5 merupakan enzim sitokrom P<sub>450</sub> yang paling banyak (30%) dan memetabolisme sebagian besar (50%) obat. Isoenzim ini juga terdapat di epitel usus halus dan di ginjal. jadi CYP450 3A4/5 berperan sangat penting dalam metabolisme dan eliminasi lintas pertama berbagai obat. Dengan demikian induksi dan inhibisinya membawa dampak yang besar dalam menurunkan atau meningkatkan efek dari banyak obat akibat penurunan atau peningkatan bioavailabilitas dan kadarnya dalam darah (Setiawati *et al*, 2007).

Selanjutnya, reaksi fase II yang terpenting adalah glukuronidasi melalui enzim UDP-glukuronil-transferase (UGT), yang terutama terjadi dalam mikrosom Hati, tetapi juga di jaringan ekstrahepatik (usus halus, ginjal, paru, kulit). Reaksi konjugasi yang lain (asetilasi, sulfasi, konjugasi, dengan glutathione) terjadi dalam sitosol (Setiawati *et al*, 2007).

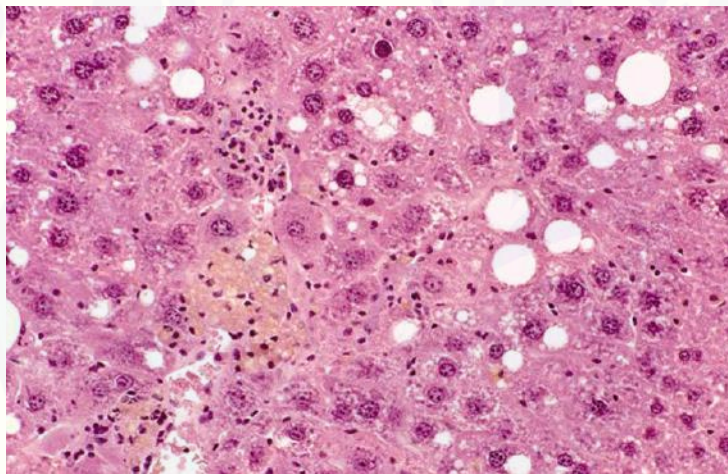
## 2.7 Kerusakan Hati Akibat Obat

### 2.7.1. Mekanisme Kerusakan Hati Akibat Obat

Kerusakan hati karena zat toksik dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti jenis zat kimia yang terlibat, dosis yang diberikan, dan lamanya paparan zat tersebut. (Moslen, 2001 ; Darmansjah *et al*, 2007). Kerusakan hati dapat terjadi segera atau setelah beberapa minggu sampai beberapa bulan. Kerusakan dapat berbentuk nekrosis hepatosit, kolestasis, atau timbulnya disfungsi hati secara perlahan-lahan. Obat-obatan yang menyebabkan kerusakan hati pada umumnya diklasifikasikan sebagai hepatotoksik yang dapat diduga dan yang tak dapat diduga, tergantung dari mekanisme dengan cara mana mereka menyebabkan kerusakan hati (Robins *et al*, 1995 ; Crawford, 2005).

Kerusakan hati oleh obat yang dapat diduga, menyebabkan reaksi hati yang berulang-ulang. Kriterianya adalah setiap individu mengalami kerusakan hati bila

diberikan dalam dosis tertentu, beratnya kerusakan hati bergantung dosis, kerusakan biasanya dapat diadakan pada hewan percobaan, lesi hepatic yang terjadi biasanya jelas, mempunyai interval waktu yang singkat antara pencernaan obat dan reaksi melawan. Banyak reaksi obat yang toksik terjadi karena konversi oleh hati terhadap obat menjadi metabolit berupa kimia reaktif yang konvalen yang mengikat protein nukreofilik pada hepatosit hingga terjadi nekrosis. Selain itu, pada reaksi oksidasi sitokrom P<sub>450</sub> juga dihasilkan metabolit dengan rantai bebas yang dapat terikat kovalen ke protein dan ke asam lemak tak jenuh membran sel (Sherlock, 1990). sehingga menyebabkan akumulasi lipid dan kerusakan membran seperti yang ditunjukkan pada gambar 2.11



Gambar 2.11: Lesi yang diakibatkan oleh zat-zat toksik, tampak terlihat terjadinya akumulasi penimbunan lemak pada sel Kupffer dan adanya perubahan proliferasi pada saluran sel sinusoid (Birnbbaum, 2014).

Kerusakan hati oleh obat yang tidak dapat diduga disebut juga idiosinkrasi. Meskipun jarang, kadang-kadang hal ini timbul karena reaksi hipersensitivitas yang disertai demam, bercak kulit, eosinofilia. Agen atau metabolitnya berlaku sebagai hapten untuk membentuk antigen yang sensitif. Beberapa tandanya adalah insidens yang sangat rendah (lebih kecil dari 1%) pada individu yang menggunakan obat,

kerusakan tidak tergantung dari dosis, berminggu-minggu sampai berbulan-bulan berlalu antara pencernaan obat dan reaksi melawan. Lesi ini tidak dapat dibuat pada binatang percobaan sehingga lesi ini sering tidak dapat diketahui pada penelitian toksikologi dan percobaan klinik awal (Robins *et al*, 1995).

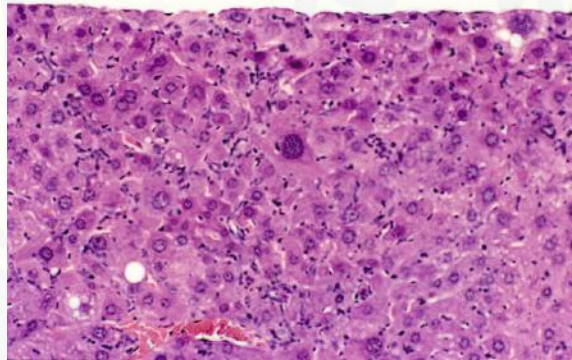
### 2.7.2. Pola Morfologi Kerusakan Hati

Perubahan struktur hati yang terjadi pada kerusakan hati dapat berupa:

#### 1) Inflamasi (hepatitis)

Yaitu jejas pada hati karena masuk nya sel radang akut atau kronik.

Reaksi granuloma dapat dicetuskan oleh benda asing, organism, atau obat-obatan (akibat toksik langsung).

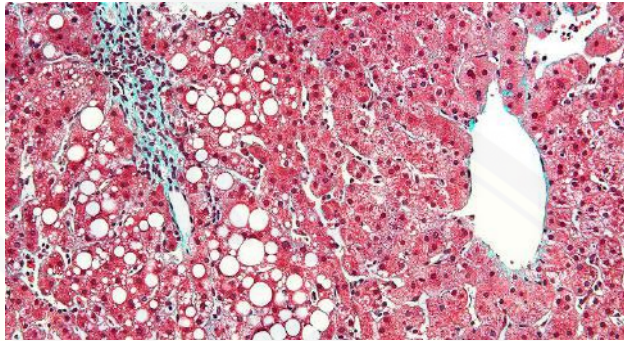


Gambar 2.12: Inflamasi hati ((Birnbaum, 2014).

#### 2) Degenerasi dan penimbunan intraseluler.

Cedera karena toksik dapat menyebabkan pembengkakan dan edema hepatosit. Pada degenerasi hidropik tampak sel-sel yang sitoplasmanya pucat, bengkak dan timbul vakuola-vakuola di dalam sitoplasma, karena penimbunan cairan. Hepatotoksik dan obat juga dapat menyebabkan penimbunan tetesan lipid (steatosis). Hepar secara mikroskopis terlihat gambaran vakuol lemak kecil dalam sitoplasma di sekitar inti (mikrovesikular steatosis), yang dapat berlanjut membentuk vakuol besar yang mendesak inti ke tepi sel (makrovesikular steatosis). Dalam hepar, penimbunan lemak ringan dapat tidak berpengaruh pada penampakan makro. Bila penimbunan progresif,

hepar membesar dan bertambah kuning, pada keadaan ekstrim, hepar dapat seberat tiga sampai enam kg dan berubah menjadi hepar yang kuning, lunak, dan berminyak.

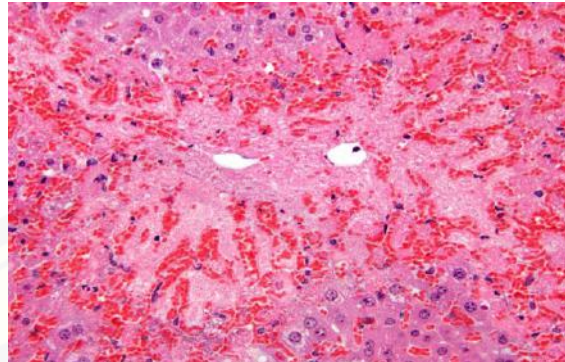


Gambar 2.13: Penimbunan lemak pada hati (Birnbbaum, 2014).

### 3) Nekrosis

Kematian sel atau jaringan pada organisme hidup. Inti menjadi lebih padat (piknotik) yang dapat hancur bersegmen-segmen (karioresis) kemudian sel menjadi eosinofilik. Lesi mungkin bersifat:

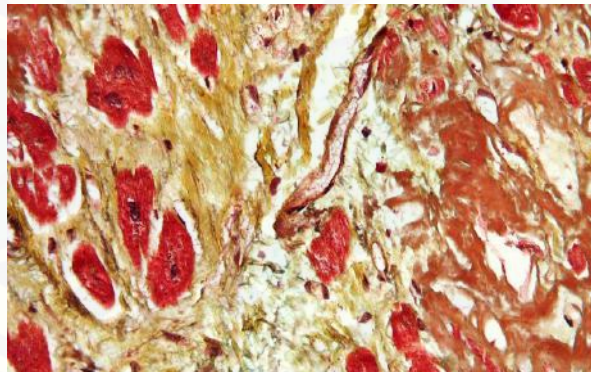
- a) Nekrosis fokal, adalah kematian sebuah sel atau kelompok kecil sel dalam satu lobus.
- b) Nekrosis zonal, adalah kerusakan sel hepar pada satu lobus. Nekrosis zonal dapat dibedakan menjadi nekrosis sentral, midzonal, dan perifer.
- c) Nekrosis masif, yaitu nekrosis yang terjadi pada daerah yang luas.
- d) Nekrosis pembentukan jembatan (bridging necrosis), yaitu dengan jejas inflamasi yang lebih berat, nekrosis hepatosit dapat menjangkau lobus yang berdekatan dengan cara porta ke porta, porta ke central, atau central ke central.



Gambar 2.14: Nekrosis Hati (Birnbaum, 2014)

#### 4) Fibrosis

terjadi sebagai respons terhadap radang atau akibat langsung toksin. Fibrosis yang berkepanjangan menyebabkan sirosis. Pada sirosis, morfologi hepar tampak makronoduler, mikronoduler, atau campuran. Bila berlangsung progresif, hepar menjadi berwarna coklat, tidak berlemak, mengecil, terkadang berat hepar kurang dari satu kg. (Robins *et al* 1995).



Gambar 2.15: Fibrosis hati (Birbair *et al*, 2013).

## 2.8 SGPT dan SGOT

SGPT (*Serum Glutamate Pyruvate Transaminase*) merupakan enzim yang berperan sebagai katalisator perubahan dari asam amino alanin dan alfa ketoglutarat menjadi piruvat dan glutamat. Enzim ini dalam keadaan normal berada dalam jaringan tubuh terutama hati. Sering disebut juga ALT (*Alanin Aminotransferase*). Nilai SGPT normal pada manusia yaitu laki-laki sampai dengan 42 U/L dan wanita sampai dengan 32 U/L (Murray *et al*, 2009). Nilai normal pada mencit dengan berat 20-30 g adalah 25-200 U/L (Hall, 2007). Adapun pustaka lain menyebutkan rentang nilai normal SGPT mencit adalah 17-77 U/L (Sass, 2009)

SGOT (*Serum Glutamate Oxaloacetate Transaminase*) adalah enzim transaminase sering juga disebut AST (*Aspartat Aminotransferase*) merupakan katalisator perubahan dari asam amino aspartat dan alfa ketoglutarat menjadi oksaloasetat dan glutamat. Enzim ini berada pada serum dan jaringan terutama hati dan jantung. Pelepasan enzim yang tinggi ke dalam serum menunjukkan kerusakan terutama pada jaringan jantung dan hati. Nilai normal SGOT pada manusia, laki-laki sampai dengan 37 U/L dan wanita sampai dengan 31 U/L (Sutedjo, 2007). Untuk rentang kadar SGOT dalam darah mencit normal adalah 54-298 U/L (Sass, 2009). Pustaka lain menyebutkan nilai normalnya adalah 70-400 U/L (Hall, 2007).

SGPT dan SGOT merupakan enzim transaminase yang berperan dalam katalis reaksi enzimatik dalam metabolisme protein. SGPT hati lebih tinggi dari ginjal, sedangkan SGOT ada dalam jantung, sel darah, dan otot skeletal. Sekitar 80% SGOT berada dalam mitokondria hepatosit, sedangkan SGPT sebagian besar non-mitokondrial. Pada jejas hepatoseluler ringan dimana hepatosit rusak, SGPT dan SGOT akan dilepaskan ke dalam serum. Hal ini, menyebabkan peningkatan aktivitas enzim dalam serum darah sehingga meningkatkan rasio SGOT:SGPT (Widjianti, 2004).

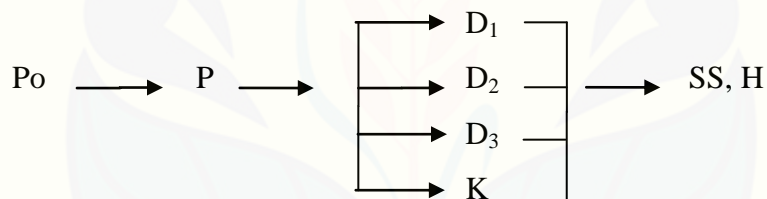
### BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

#### 3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian *true experimental laboratories*. Peneliti mengukur pengaruh perlakuan (intervensi) pada kelompok eksperimen dengan cara membandingkan kelompok tersebut dengan kelompok kontrol

#### 3.2 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan adalah *Post test Only Control Group Design*. Rancangan penelitian dapat dilihat pada Gambar 3.1.



Gambar 3.1 Skema rancangan penelitian uji toksisitas subkronik jamu asam urat

Keterangan :

D<sub>1</sub> : Dosis 1 (1800 mg/kgBB)

D<sub>2</sub> : Dosis 2 (3600 mg/kgBB)

D<sub>3</sub> : Dosis 3 (7200 mg/kgBB)

K : Kontrol (Aquadest)

Po : Populasi

P : Perlakuan

SS : Pengukuran aktivitas SGPT-SGOT darah

H : Pemeriksaan Histopatologi Hati

### **3.3 Sampel dan Hewan Uji**

#### **3.3.1 Sampel**

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah jamu asam urat x.

#### **3.3.2 Hewan Uji**

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit putih galur Balb-C berumur 8-12 minggu dengan berat badan berkisar 20-25 mg. Jumlah hewan sebanyak 40 ekor yang dibagi dalam 4 kelompok. Pada penelitian ini digunakan 40 ekor mencit, 10 ekor untuk masing-masing kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol. masing-masing kelompok dosis menggunakan hewan minimal 10 ekor yang terdiri dari 5 ekor mencit jantan dan 5 ekor mencit betina untuk setiap kelompok dosis. (BPOM RI, 2014).

### **3.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional**

#### **3.4.1 Variabel Bebas**

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pemberian berbagai dosis jamu asam urat per-oral

#### **3.4.2 Variabel Terikat**

Variabel terikat pada penelitian ini adalah kadar SGPT dan SGOT pada pengukuran sampel darah dan gambaran histopatologi hati.

#### **3.4.3 Variabel Terkendali**

Variabel terkontrol dalam penelitian ini adalah, umur, jenis kelamin dan jenis mencit.



### **3.5 Alat dan Bahan**

#### **3.5.1 Alat**

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah timbangan hewan, kandang mencit, neraca elektrik, sonde lambung, alat bedah, papan fiksasi, sarung tangan, gunting, pisau, penjepit, tabung reaksi, rak tabung reaksi, alat sentrifugasi, pipet mikro, Biolyzer 100 Analyticon® untuk pemeriksaan kadar SGPT dan SGOT, alat untuk pembuatan preparat histopatologi (mikrotom, *object glass*, *cover glass*) dan alat-alat lain yang mendukung penelitian.

#### **3.5.2 Bahan Penelitian**

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah jamu asam urat X no reg pom 053244231, pakan standar mencit, aquadest, reagen SGPT-SGOT fluitest®, bahan untuk preparat histopatologi.

### **3.6 Lokasi dan Waktu Penelitian**

#### **3.6.1 Lokasi**

Tempat penelitian di laboratorium Farmasi Klinik dan Komunitas, Fakultas Farmasi Universitas Jember.

#### **3.6.2 Waktu Penelitian**

Penelitian dilakukan pada bulan Januari 2016 - selesai.

### **3.7 Prosedur Penelitian**

#### **3.7.1 Persiapan Hewan Uji**

Sejumlah minimal 40 ekor mencit dibagi kedalam 4 kelompok, Masing-masing kelompok minimal terdiri dari 10 ekor mencit yang terdiri dari 5 jantan dan 5 betina. Mencit dipelihara dalam kandang di Laboratorium Farmasi Klinik dan Komunitas Fakultas Farmasi Universitas Jember. Sebelum diberi perlakuan mencit diaklimatisasikan selama 1 minggu agar dapat menyesuaikan diri dengan lingkungan baru.

### 3.7.2 Preparasi Sediaan Uji

Pembuatan sediaan uji untuk pemejanaan selama 1 minggu sebanyak 4 sachet (29 g) jamu X dilarutkan dalam 157 ml air panas, sediaan kemudian didinginkan dengan cara didiamkan pada suhu ruang. Setelah itu disaring untuk mengeliminasi partikel yang tidak larut dan dilakukan perlakuan pada hewan coba.

### 3.7.3 Perlakuan Hewan Uji

Selama perlakuan mencit diberi makan dan minum *ad libitum* masa percobaan dilakukan selama 28 hari, keempat kelompok mencit diberi prosedur sebagai berikut :

- a. Kelompok Kontrol : mencit diberi aquadest
- b. Kelompok Perlakuan 1 : mencit diberi jamu asam urat 1800 mg/kgBB
- c. Kelompok Perlakuan 2 : mencit diberi jamu asam urat 3600 mg/kgBB
- d. Kelompok Perlakuan 3 : mencit diberi jamu asam urat 7200 mg/kgBB

Pada hari ke 29 seluruh mencit dikorbankan. sebelum dikorbankan, mencit dipuaskan selama 12-18 jam. Kemudian dilakukan pembedahan dan pengambilan organ hati dan darah dari jantung untuk diukur aktivitas SGPT dan SGOT dan pengamatan histopatologi.

### 3.7.4 Pengukuran Aktivitas SGPT dan SGOT

Pengukuran aktivitas SGPT dan SGOT yang dilakukan menggunakan metode spektrofotometri

#### a. Pengukuran aktivitas SGPT

Prinsip pengukuran aktivitas SGPT dengan metode spektrometri yaitu adanya enzim SGPT dalam serum yang diperiksa akan mengubah substrat anilin dan  $\alpha$ -ketoglutarat menjadi glutamate dan piruvat. Piruvat yang terbentuk akan dijadikan substrat oleh enzim laktat dehidrogenase yang akan direduksi menjadi laktat dengan adanya NADH yang akan teroksidasi menjadi  $\text{NAD}^+$ . NADH mempunyai puncak absorbansi pada panjang gelombang 340 nm sedangkan bentuk teroksidasinya yaitu  $\text{NAD}^+$ , tidak memberikan absorbansi. Penurunan absorbansi pada panjang gelombang

ini menjadi patokan dalam pengukuran absorbansi pada panjang gelombang ini menjadi patokan dalam pengukuran aktivitas SGPT (Wilkinson *et al.*, 1972). Reaksi pembentukannya adalah sebagai berikut :



metode pengukuran aktivitas yang digunakan yaitu metode kinetik yang direkomendasikan oleh *International Federation of Clinical Chemistry (IFCC)*.

Reagen GPT: R1 Buffer { Buffer tris pH 7,5 (100,00 mmol/L), L-alanin (500,00 mmol/L), Laktat dehidrogenase (1, 20 Ku/L)} ; R2 Substrat { $\alpha$ -ketoglutarat (15,00 mmol/L) , NADH (0,18 mmol/L)}

Sampel darah hewan coba diambil melalui intrakardial sebanyak 1 mL kemudian disentrifugasi pada kecepatan 9000 round per minute (rpm), 4<sup>0</sup>C selama 15 menit. setelah di sentrifugasi, serum darah dipipet sebanyak 50  $\mu$ L untuk dianalisis.

Reagensia reaksi GPT dibuat dengan cara mencampurkan R1 dan R2 dengan perbandingan 5:1 kedalam tabung reaksi. Serum sampel sebanyak 50  $\mu$ L untuk direaksikan dengan 500  $\mu$ L reagensia reaksi GPT (1:10) dalam tabung reaksi. Setelah itu aktivitas SGPT diukur dengan spektrofotometer dan digunakan aquades sebagai blanko. pembacaan absorbansi dilakukan pada panjang gelombang 340 nm data dibaca Unit/Liter (U/L). Suatu enzim SGPT didefinisikan sebagai jumlah enzim yang diperlukan untuk meng-katalisis reaksi transaminasi 1  $\mu$ mol alanin dalam 1 menit.

Digunakan rumus :

$$U/L = \Delta A / \text{menit} \frac{1000 \times V}{\epsilon \times d \times v}$$

V : volume campuran reaksi (mL)

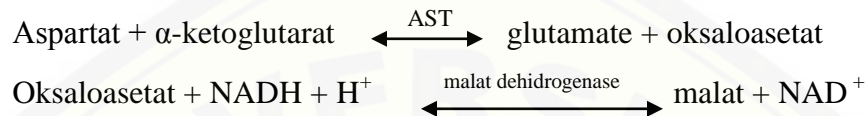
$\epsilon$  :  $\epsilon \text{ NADH}_{340 \text{ nm}} = 6,22 \text{ (cm}^2 \times \mu\text{mol}^{-1}\text{)}$

d : panjang kuvet (cm)

v : jumlah volume serum yang ditambahkan (mL)

#### b. Pengukuran Aktivitas SGOT

Prinsip pengukuran aktivitas SGOT dengan metode spektrometri juga sama dengan prinsip pengukuran aktivitas SGPT. perbedaannya hanya terletak pada substrat dan enzim yang terlibat. Reaksi pembentukannya adalah:



Oksaloasetat yang terbentuk akan dijadikan substrat oleh enzim malat dehidrogenase yang akan direduksi menjadi malat dengan adanya NADH yang juga akan teroksidasi menjadi  $\text{NAD}^+$ . NADH mempunyai puncak absorbansi pada panjang gelombang 340 nm sedangkan bentuk teroksidasinya yaitu  $\text{NAD}^+$ , tidak dapat memberikan absorbansi. Penurunan absorbansi pada panjang gelombang ini menjadi patokan dalam pengukuran aktivitas SGOT.

Prosedur kerja pengukuran aktivitas SGOT dalam serum darah sampel memiliki kesamaan dengan prosedur kerja pengukuran aktivitas SGPT yang sudah dijelaskan sebelumnya kecuali pada reagen yang digunakan.

Reagen GOT : R1 Buffer { Buffer TRIS pH 7,8 (80,00 mmol/L), L-aspartat (200,00 mmol/L), L Malat dehidrogenase (MDH) (0,60 KU/L)} ; R2 substrat {  $\alpha$ -ketoglutarat (12,00 mmol/L), NADH (0,18 mmol/L)}.

Sampel darah hewan coba diambil melalui intrakardial sebanyak 1 mL kemudian disentrifugasi pada kecepatan 9000 round per minute (rpm),  $4^{\circ}\text{C}$  selama 15 menit. setelah disentrifugasi, serum darah dipipet sebanyak 50  $\mu\text{L}$  untuk dianalisis. Reagensia reaksi GOT dibuat dengan cara mencampurkan R1 dan R2 dengan perbandingan 5:1 kedalam tabung reaksi. Serum sampel sebanyak 50  $\mu\text{L}$  untuk direaksikan dengan 500  $\mu\text{L}$  reagensia reaksi GOT (1:10) dalam tabung reaksi. Setelah itu aktivitas SGOT diukur dengan spektrofotometer dan digunakan aquades sebagai blanko. pembacaan absorbansi dilakukan pada panjang gelombang 340 nm data dibaca Unit/Liter (U/L). Suatu unit enzim SGOT didefinisikan sebagai jumlah enzim

yang diperlukan untuk meng-katalisis reaksi transaminasi 1  $\mu\text{mol}$  aspartat dalam 1 menit.

Digunakan rumus :

$$U/L = \Delta A / \text{menit} \frac{1000 \times V}{\epsilon \times d \times v}$$

- V : volume campuran reaksi (mL)  
 $\epsilon$  :  $\epsilon \text{ NADH}_{340 \text{ nm}} = 6,22 \text{ (cm}^2 \times \mu\text{mol}^{-1}\text{)}$   
d : panjang kuvet (cm)  
v : jumlah volume serum yang ditambahkan (mL).

### 3.7.5 Pemeriksaan Histopatologi Hati

#### 1). Bahan

Bahan utama berupa potongan jaringan hewan yang telah difiksasi dengan *Buffer Neutral Formalin* (BNF) 10%. Larutan yang diperlukan adalah, ethanol absolute, xylol, parafin, glyserin 99,5%, albumin, larutan hematoksilin, lithium carbonat, larutan eosin, DPX (*Distyrene Plasticizer Xylene*), dan larutan dekalsifikasi (untuk jaringan tulang).

#### 2). Alat

Papan fiksasi, pisau scalpel, pinset, saringan, tissue casset, mesin prosesor otomatis, mesin vaccum, mesin bloking, *freezer* (-20°C), mesin microtome, pisau microtome, water bath 46 ° C, kaca obyek, kaca penutup, rak khusus untuk pewarnaan, oven 60°C.

#### 3). Cara Kerja

1. Setelah jaringan organ difiksasi, jaringan ditiriskan dan dipotong dengan ketebalan 0,3 – 0,5 mm dan disusun ke dalam *tissue cassette*, kemudian

sejumlah *tissue cassette* dimasukkan ke dalam keranjang khusus (basket).

2. Keranjang (basket) berisi jaringan organ dimasukkan ke dalam mesin prosesor otomatis untuk didehidrasi.
3. Setelah proses dehidrasi dilakukan, kemudian dilanjutkan dengan penghilangan udara dari jaringan dengan menggunakan mesin vakum yang di dalamnya terdapat tabung untuk menyimpan keranjang yang diisi parafin cair dengan temperatur 59 - 60°C divakum selama 30 menit. Keranjang diangkat, *tissue cassette* dikeluarkan dan disimpan pada temperatur 60° C untuk sementara waktu sebelum pencetakan dilakukan dengan parafin cair.
4. Cetakan dari bahan stainless steel dihangatkan di atas api Bunsen, lalu ke dalam setiap cetakan dimasukkan jaringan sambil diatur dan sedikit ditekan. Sementara itu ditempat lain telah disiapkan parafin cair dalam tempat khusus, sehingga dicapai suhu 60 °C. Parafin cair tersebut dituangkan ke dalam jaringan sampai seluruh jaringan terendam parafin. Parafin dibiarkan membeku di atas mesin pendingin. Selanjutnya blok parafin dilepas dari cetakan dan disimpan di freezer (-20°C) sebelum dilakukan pemotongan.
5. Blok parafin yang mengandung jaringan, kemudian dipotong dengan menggunakan mesin mikrotom dengan ketebalan berkisar 3 – 4 µm. Potongan tersebut diletakkan secara hati-hati di atas permukaan air dalam waterbath bersuhu 46°C. Pada kesempatan ini bentuk irisan dirapikan, kemudian diletakkan di atas kaca obyek yang telah diolesi albumin yang berfungsi sebagai bahan perekat. Kaca obyek dengan jaringan di atasnya disusun di dalam rak khusus dan dimasukkan ke dalam inkubator bersuhu 60°C sampai preparat siap untuk diwarnai.
6. Preparat yang akan diwarnai diletakkan pada rak khusus dan dicelupkan secara berurutan ke dalam larutan dengan waktu sebagai berikut:
  - 1) Xylol 3 menit
  - 2) Xylol 3 menit

- 3) Ethanol absolute 3 menit
- 4) Ethanol absolute 3 menit
- 5) Ethanol 90% 3 menit
- 6) Ethanol 80% 3 menit
- 7) Bilas dengan air keran 1 menit
- 8) Larutan hematoksilin 6 – 7 menit
- 9) Bilas dengan air keran 1 menit
- 10) Larutan pembiru 1 menit
- 11) Air keran 1 menit
- 12) Larutan eosin 1 - 5 menit
- 13) Bilas dengan air keran 1 menit
- 14) Ethanol 80 % 10 celupan
- 15) Ethanol absolute 1 menit
- 16) Xylol 3 menit
- 17) Xylol 3 menit
- 18) Xylol 3 menit

Preparat diangkat satu persatu dari larutan xylol dalam keadaan basah, diberi satu tetes cairan perekat (DPX) dan selanjutnya ditutup dengan kaca penutup (*cover glass*).

#### 4). Pengamatan

Pengamatan preparat jaringan hati dilakukan di bawah mikroskop dengan pembesaran 400x. Pengamatan dilakukan dengan memeriksa morfologi jaringan hati dari sampel yang diberi jamu dan membandingkannya dengan morfologi jaringan hati dari kelompok kontrol. Perbedaan morfologi pada masing-masing jaringan diperiksa lebih lanjut untuk mengetahui adanya kerusakan pada jaringan hati serta tingkat keparahannya (Handari, 1983)

### 3.8 Analisis Data

#### 3.8.1 Analisis statistik SGPT dan SGOT

Data yang diperoleh dari semua kelompok sampel kemudian dilakukan analisis statistik. Data diuji dengan dengan program SPSS pada taraf kepercayaan 95% meliputi uji normalitas dan homogenitas. Apabila nilai  $p < 0,05$  maka digunakan uji *Kruskall-Wallis* yang dilanjutkan menggunakan uji *Mann-Whitney* untuk mengetahui perbedaan antar perlakuan.

#### 3.8.2 Analisis Gambaran Histopatologi Hati

Preparat histologis hati diamati di bawah mikroskop cahaya dalam lima lapangan pandang yang berbeda, dengan perbesaran 400 kali. Setiap lapangan pandang dihitung 20 sel secara acak sehingga dalam 1 preparat tersebut teramati 100 sel hati. Kemudian dihitung rerata bobot skor perubahan histopatologi hepar dari lima lapangan pandang dari masing-masing mencit dengan model Skoring *Histopathology Manja Roenigk*. Jenis kerusakan hepar yang diamati meliputi degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik dan nekrosis.

Tingkat Perubahan	Nilai
Normal	1
Degenerasi Parenkimatososa	2
Degenerasi Hidropik	3
Nekrosis	4

Tabel 3.1 Kriteria penilaian derajat histopatologi sel hepar model Skoring *Histopathology Manja Roenigk*.

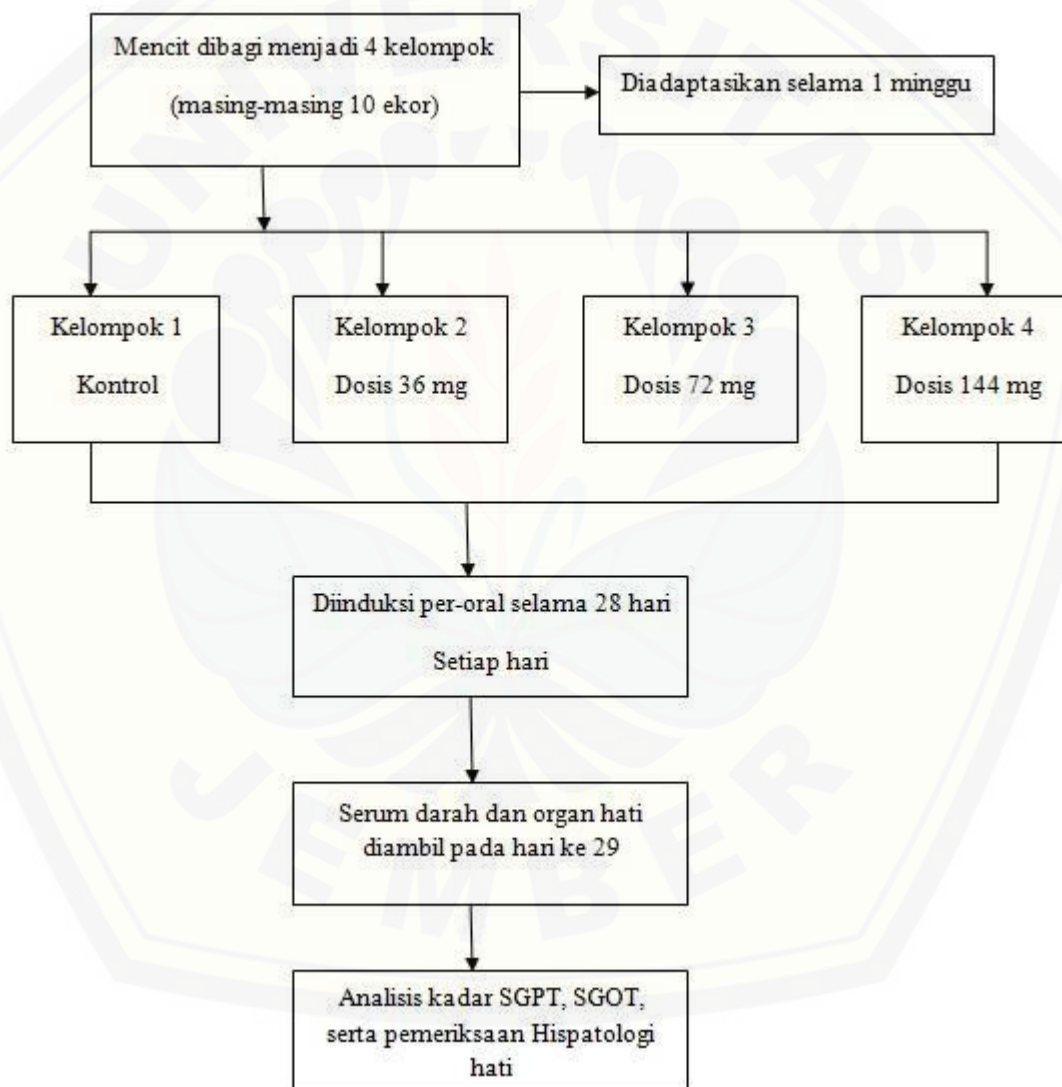
Setiap preparat dihitung nilai rerata skornya dengan cara mengalikan jumlah sel dengan kategori kerusakan yang sesuai. Berdasarkan kriteria tersebut maka skor minimal yang mungkin didapat adalah 100, jika semua sel yang ditemukan dalam



keadaan normal. Skor maksimal 400 jika semua sel dalam keadaan nekrosis (Maulida *et al*, 2013). Kemudian data dilakukan uji menggunakan uji *Kruskal-Wallis* dan jika didapatkan nilai  $p < 0,05$ , maka dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*.

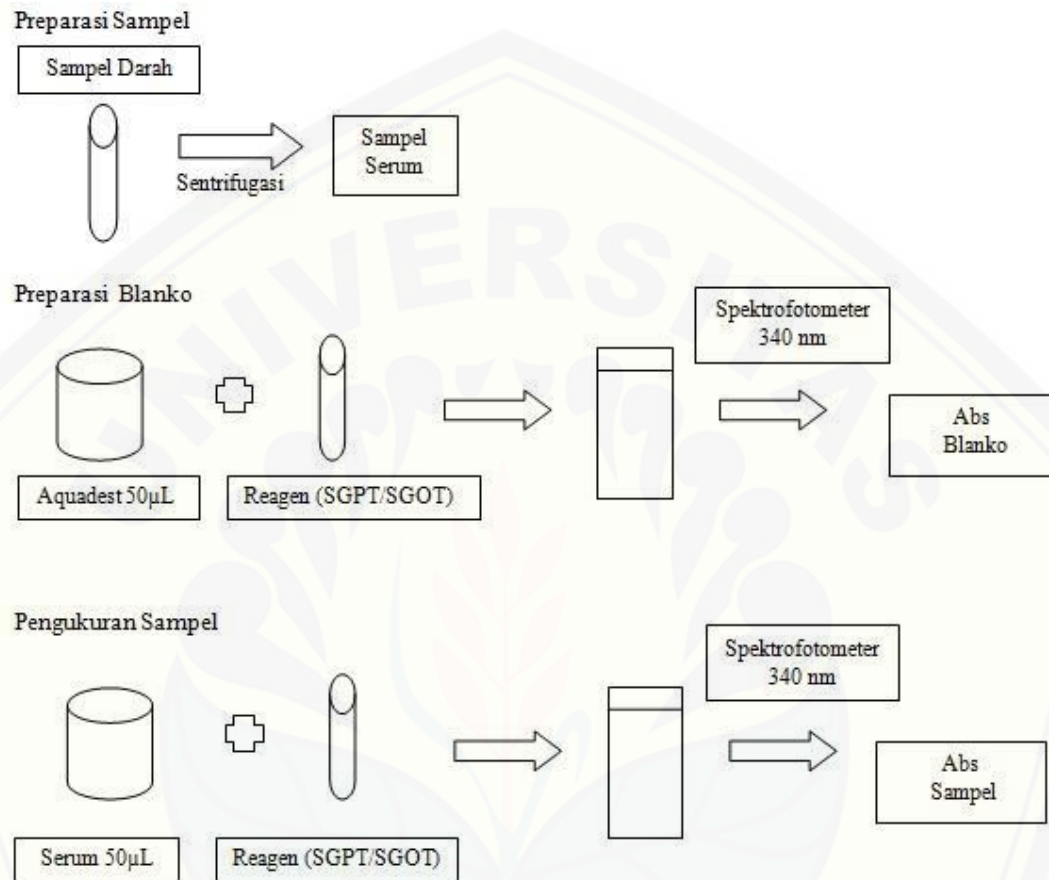
### 3.9 Skema Kerja Penelitian

#### 3.9.1 Perlakuan Hewan Coba



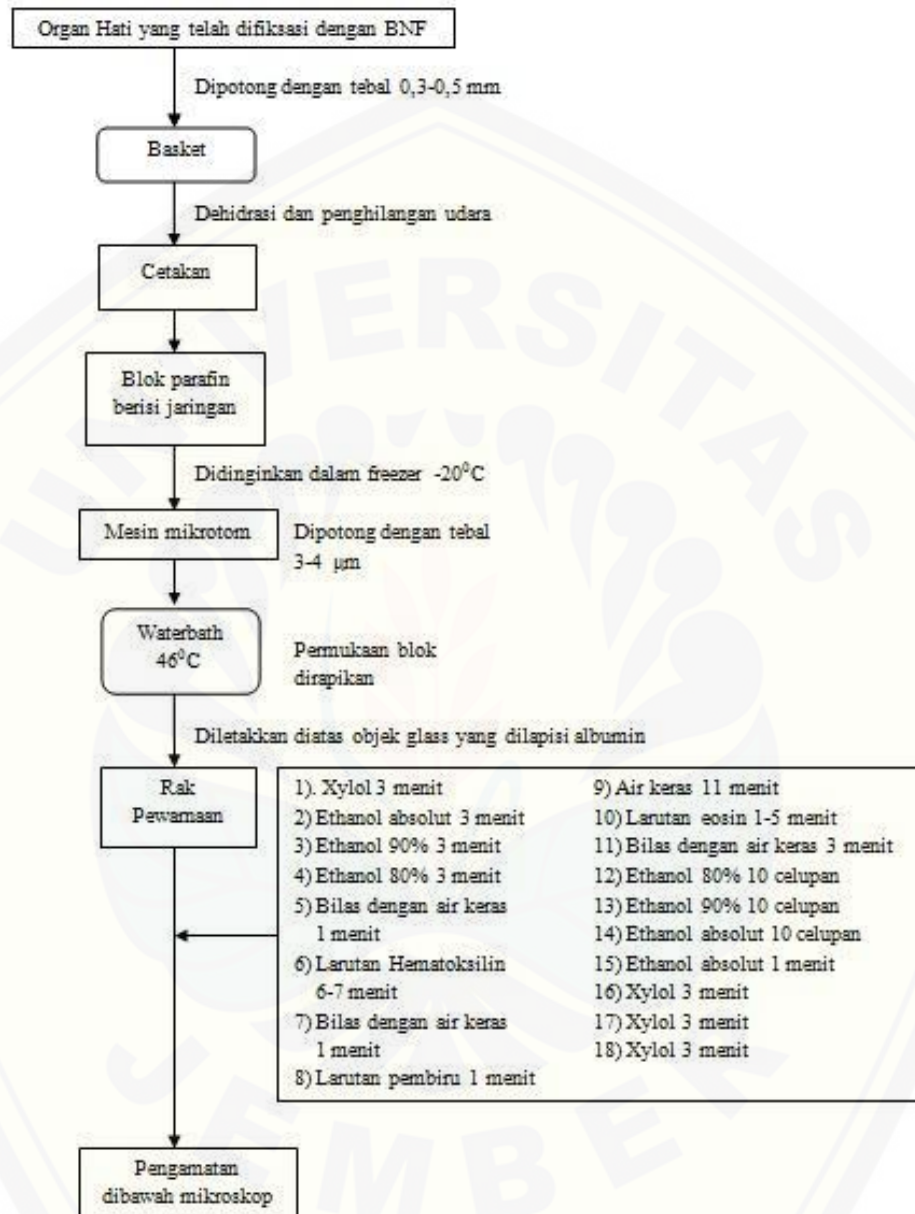
Gambar 3.2 Skema Perlakuan Hewan Coba

## 3.9.2 Pemeriksaan SGPT dan SGOT



Gambar 3.3 Skema pemeriksaan SGPT dan SGOT

## 3.9.3 Pemeriksaan Histopatologi Hati



Gambar 3.4 Skema Pemeriksaan Histopatologi hati

## BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa :

1. Pemberian jamu asam urat pada mencit selama 28 hari dapat meningkatkan kadar SGPT dan SGOT serum, namun masih dalam rentang normal.
2. Pemberian jamu asam urat pada mencit selama 28 hari dapat menyebabkan perubahan histologi pada hati berupa degenerasi hidropik dan nekrosis

### 5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian diatas,peneliti memberikan saran sebagai berikut:

1. Perlu dilakukan uji toksisitas akut pada jamu asam urat untuk menentukan dosis letal (LD50) jamu.
2. Perlu dilakukan penelitian efek konsumsi jamu asam urat terhadap organ-organ lain atau biokimia tubuh.

**DAFTAR PUSTAKA**

- Abdel, M., Sherif, R.Z. 2010. Liver Anatomy. *Surgical Clinic of North America*. 90 (4) : 643- 53
- Adedapo, A.A., Omoleye.,O.A. Gabriel, O. 2007. Studies on the toxicity of an aqueous extract of the leaves of *Abrus precatorius* in rats. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*. 74:31–36 (2007).
- Adnyana, K.I., Finna, S., Muhammad, I. 2013. From Ethnopharmacology To Clinical Study of *Orthosiphon Stamineus* Benth. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. Vol 5, Issue 3, 2013. ISSN-0975-1491.
- Ahmed, M.A.S. 2013. The Protective Effect of Ginger (*Zingiber officinale*) Against Adriamycin- Induced Hepatotoxicity in Rats: Histological Study. *Life Science Journal*. 10(1).
- Akinloye, O.A., Oluwaobi, T.S., Adeyemi, S.A., Kehinde, B.A., Funke, T.E. 2014. Anticlastogenic and Hepatoprotective Properties of Ginger (*Zingiber officinale*) Extract Against Nitrobenzene-Induced Toxicity in Rats. *ROM. J. BIOCHEM*. 51, 1, 3–15.
- Al-Nahain, A., Rownak, J., Mohammed, R. 2014. *Zingiber officinale*: A Potential Plant against Rheumatoid Arthritis. *Arthritis*. Article ID 159089, 8 pages
- Backer, C.A., & Bakhuizen, R.C.B., 1968. *Flora of Java* Vol II & III. P.Noordhoff: Groningen.
- Badan Pengawasan Obat dan Makanan. 2008. *Obat Asli Indonesia* Jakarta: Departemen Kesehatan. Hal 3
- Badan Pengawasan Obat dan Makanan. 2014. *Pedoman Uji Toksisitas Nonklinik Secara In Vivo*. Jakarta: Departemen Kesehatan. Hal 29
- Badan Pengawasan Obat dan Makanan. 2014. *Pedoman pelaksanaan uji klinik obat tradisional*. 1st ed. Jakarta: Departemen Kesehatan. Hal 1-12

- Brooks, G. 2001, *Mikrobiologi Kedokteran*. diterjemahkan oleh Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Jakarta: Salemba Medika. Hal 32-39.
- Bergman, R.A., Adel, K., Paul, M. H. 2011. *Liver: Phagocytic Kupffer Cells* [www.anatomyatlases.org/MicroscopicAnatomy/Section10/Plate10219](http://www.anatomyatlases.org/MicroscopicAnatomy/Section10/Plate10219). [ 3 Juni 2015]
- Birbrair, A., Zhang, T., Wang, Z.-M., Messi, M. L., Mintz, A., Delbono, O. 2013. Type-1 pericytes participate in fibrous tissue deposition in aged skeletal muscle. *AJP: Cell Physiology*; 305 (11)
- Birnbaum, S.L. 2014. *Toxicologic Lesions of the Mouse Liver*. [www.niehs.nih.gov/research/resources/liverpath/toxicologic/index.cfm](http://www.niehs.nih.gov/research/resources/liverpath/toxicologic/index.cfm) [3 Juli 2015]
- Birnbaum, S.L. 2014. *Toxicologic Lesions of the Mouse Liver*. [www.niehs.nih.gov/research/resources/liverpath/necrotic/index.cfm#inflamnecro](http://www.niehs.nih.gov/research/resources/liverpath/necrotic/index.cfm#inflamnecro) [3 Juli 2015]
- Birnbaum, S.L. 2014. *Toxicologic Lesions of the Mouse Liver*. [www.niehs.nih.gov/research/resources/liverpath/degenerative/index.cfm#fattychangemet](http://www.niehs.nih.gov/research/resources/liverpath/degenerative/index.cfm#fattychangemet) [3 Juli 2015]
- Chunlaratthanaphorn, S., Nirush, L., Umarat, S., Amornnat, T., Anongnad, N. 2007. Acute and subchronic toxicity study of the water extract from dried fruits of *Piper nigrum* L. in rats. *Songklanakarin J. Sci. Technol. Suppl 1* : 109-124.
- Crawford, J.M. 2005. *Liver and Biliary Tract*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. Page : 880-881,903.
- Darmansjah I., Wiria, M.S.S. 2007. *Dasar toksikologi*. dalam Gunawan SG, Setiabudy R, Nafrialdi, Elysabeth. *Farmakologi dan terapi*. 5th ed. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Hal : 820-825.
- Darelanko, M. J., and Mannfred, A. 1995. *Handbook of Toxicology 2nd edition*. Florida: CRC Press.
- Departemen Kesehatan RI. 1989. *Materi Medika Indonesia Jilid 4*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Hal 40-41; 85; 90.

- Departemen Kesehatan RI. 2006. *Pharmaceutical Care untuk Pasien Penyakit Arthritis Rematik*. Jakarta: Direktorat Jendral Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan.
- Dickers, KJ., Bradberry, SM., Rice, P., Griffiths, GD., Vale, JA. 2003. Abrin Poisoning. *Toxicol Rev* 2003; 22 (3): 137-142
- Dipiro J.T., Talbert R.L., Yee G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G., Posey, L.M. 2011. eds. *Pharmacotherapy: A Pathophysiological Approach*, 7th edition. New York, NY: McGraw Hill. Page 1739.
- Dwiatmaka, Y. dan Jumpowati, MDB. 1999. Identifikasi Mikroskopik Batang dan Sebuk Kulit Batang serta Pemeriksaan KLT Minyak Atsiri Kulit Batang Masoyi (*Mossoia aromatica Becc.*). *Warta Tumbuhan Obat Indonesia*. Vol. 5 No. 2.
- Fawcett, D.W.M. 2002. *Buku Ajar Histologi*. edisi VII, alih bahasa J. Tambayong. Jakarta:EGC. Hal: 583-680, 694-701.
- Flore, M.S.H. 1981. *Atlas of Human Histology*. 5th ed Philadelphia: Lea and Febiger.
- Francis H. M. 2000. *Asam Urat*. Alih Bahasa: Suseno Akbar. Yogyakarta: Salemba Medika. Hal 48-58
- Ganiswara. 1995. *Farmakologi dan Terapi*. edisi 4. Jakarta: Universitas Indonesia Press. Hal : 755-766.
- Geurin, J.C., Reveillere, H.P., 1989. Orthosiphon stamineus as a potent source of methylripario chromene A. *J. Nat. Prod.* Vol 52. No. p.171-173
- Guyton, A.C., Hall J.E., 2006. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Alih Bahasa: Irawati. dan Ramadani D. Edisi 11. Jakarta: EGC.
- Hanafiah, K. A. 2005. *Rancangan Percobaan : Teori dan Aplikasi*. Jakarta: PT Raja Grafindo Persada. Hal 67.
- Handari, S. S., 1983. *Metode Pewarnaan*. Jakarta: Bhratara Karya Aksara. hal : 48-72,
- Hayes, A.W. 2008. *Principles and Methods of Toxicology*. Student Ed. Raven Press, New York. Page : 1,4,11-19. 126

- Hall, R.L. 2007. *Clinical pathology of laboratory animals. In Animal Model in Toxicology*. 2nd edition. USA: CRC Press. p.789–828
- Hidayat, R. 2009. Gout dan Hiperurisemia. *Medicinus*; 22(1): 47-50.
- Ishizaka, N., Ishizaka, Y., Toda, E., Nagay, R., and Minoru, Y. 2005. Association Between Serum Uric Acid, Metabolic Syndrome and Carotid Atherosclerosis in Japanese Individual. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 25: 1038-1044.
- Iskandar, M.I. dan Ismanto, A. 1999. *Tinjauan Beberapa Sifat dan Manfaat Tumbuhan Masoyi (Massoia aromaticum Becc.)*. Warta Tumbuhan Obat Indonesia. Volume 5 Nomor 2.
- Jones, T.C., Hunt, R.D., King, N.W. 1997. *Veterinary Pathology*. Ed ke-6. USA : Williams and Walkins.
- Junqueira, L.C., Carneiro J. 1997. *Histologi Dasar*. 3th ed. Jakarta: EGC. Hal : 354, 402-409
- Kuang, S.W. 2011. Taxonomic revision of *Cinnamomum* (Lauraceae) in Borneo. *Blumea* 56:241–264
- Lake, J.R. 2006. *Comprehensive Clinical Hepatology*. USA: Elsevier Health Sciences.
- Lu, F.C. 1991. *Toksikologi Dasar Asas, Organ Sasaran dan Penilaian Risiko*. Alih Bahasa: Nugroho, E., Edisi kedua. Jakarta: UI Press. Hal : 86-97; 206-236; 295-301.
- Ma, X., Peng, J.H., Hu, Y.Y. 2014. Chinese herbal medicine-induced liver injury. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2, 170–175.
- Maheswari, K., Marymmal, R., Venkatanarayan, R. 2008. Hepatoprotective activity of *Orthosiphon stamineus* on liver damages caused by paracetamol in rats, *Jordan J Biol Sci.* 1(3):105-08.
- Manampiring, A.E. dan Bodhy, W. 2011. *Prevalensi Hiperurisemia pada Remaja Obese di Kota Tomohon*. Manado: Universitas sam Ratulangi. Hal 20-24
- Mascolo, N., Jain, R., Jain, S. C., Capasso, F. 1989. Ethnopharmacologic investigation of ginger (*Zingiber officinale*). *J Ethnopharmacol.* 27:29-40.



- Maulida, A., Syafruddin, I., Salomo, H. 2013. *Pengaruh Pemberian Vitamin C dan E Terhadap Gambaran Histologis Hepar Mencit (Mus Musculus L.) yang dipajankan Monosodium Glutamat (Msg)*. Medan : Departemen Biologi, Fakultas MIPA, Universitas Sumatera Utara.
- Menteri Kesehatan Republik Indonesia. 1992. *Peraturan Menteri Kesehatan Nomor : 246/Menkes/PER/V/1992 tentang tentang Izin Usaha Industri Obat Tradisional dan Pendaftaran Obat Tradisional*. Jakarta : Departemen Kesehatan.
- Menteri Kesehatan Republik Indonesia. 2010. *Peraturan Menteri Kesehatan Nomor : 003/Menkes/PER/I/2010 tentang Sainifikasi Jamu dalam Penelitian Berbasis Pelayanan Kesehatan*. Jakarta : Departemen Kesehatan.
- Menteri Kesehatan Republik Indonesia. 2013. *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia tentang Sentra Pengembangan dan Penetapan Obat tradisional nomor 90* Jakarta : Departemen Kesehatan.
- Mitchell, R.N., Kumar, V., Abbas, A.K., Fausto, N. 2008. *Adaptasi Sel, Jejas Sel, dan Kematian Sel*. Dalam: Buku Saku Dasar Patologis Penyakit. EGC. Jakarta. hal 9.
- Moslen, M.T. 2001. *Toxic Responses of The Liver*. 6th ed. New York: McGraw Hill. Page : 476-484.
- Mulyaningsih, B., Pramono, S., dan Suhardjono, D. 1999. Uji Toksisitas Minyak Atsiri Jahe (*Zinniger Officinale*) sebagai Antifilariasis Pada Hewan Uji Mencit dan Tikus. *Berkala Ilmu Kedokteran 1999*, XXXI(2)
- Murray, R. K., Granner, .K. & Rodwell, V. W. 2009. *Biokimia Harper*. Edisi 27. Alih Bahasa : Brahma U. Pendit. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Mycek, M.j., Harvey, R.A, Champe, P.C. 2001. *Farmakologi ulasan bergambar. 2nd ed*. Jakarta: Widya Medika. hal 21
- Paimin, F.B., Murhananto., 1998. *Budidaya Pengolahan Perdagangan Jahe*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Peter, V. K. 2012. *Handbook of Herbs and Spice vol 2*. England: WoodHead Publishing. Page 382.

- Plantamor. 2012. Jahe (*Zingiber officinale* Rosc.). <http://www.plantamor.com/index.php?plant=1306>. (7 desember 2016).
- Plantamor. 2012. Lada (*Piper nigrum* L.). <http://www.plantamor.com/index.php?plant=1011>. (7 desember 2016).
- Plantamor. 2012. Masoyi (*Massoia aromatica* Becc.). <http://www.plantamor.com/index.php?plant=824>. (7 desember 2016).
- Plantamor. 2012. Kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth.). [www.plantamor.com/index.php?plant=925](http://www.plantamor.com/index.php?plant=925). (7 desember 2016).
- Plantamor. 2012. Saga (*Abrus precatorius* L.). <http://www.plantamor.com/index.php?plant=1791>. (7 desember 2016).
- Plantamor. 2012. Sintok (*Cinnamomum sintok* Bl.). <http://www.plantamor.com/index.php?plant=335>. (7 desember 2016).
- Plengsuriyakarn, T., Viyanant, V., Eursitthichai, V., Tesana, S., Chaijaroenkul, W., Itharat, A. 2012. Cytotoxicity, toxicity, and anticancer activity of *Zingiber officinale* Roscoe against cholangiocarcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 13(9):4597-606.
- Purwantiningsih., Haki, A.R., and Purwantini, I. 2010. Anti-hyperuricemic activity of the Kepel *Stelechocarpus burahol* Leaves Extract and Xanthine Oxidase Inhibitory Study. *International Journal Pharmacy & Pharm. Science*; 2(2): 122-127.
- Price, S. A., and Wilson, L. M. 2005. *Patofisiologi Konsep Klinik Proses – Proses Penyakit*. Alih Bahasa : Brahm Pendit. Jakarta: EGC. Hal : 1402-1405
- Radji, M & Harmita. 2004. *Buku Ajar Analisis Hayati*. Depok: Departemen Farmasi FMIPA UI. Hal : 47-55; 72-75; 77-85.
- Ravindran, PN. 2000. *Black Pepper*. Harwood Academic Publishers.
- Ravindran, PN., Babu, KN., and Shylaja, M. 2004. *Cinnamon and Cassia: The Genus Cinnamomum*. London: CRC Press
- Ravindran, PN., and Babu, K. Nirmal. 2004. *Ginger: The Genus Zingiber*. London: CRC Press.

- Redbook FDA. 2000. Chapter IV.C.9.b.: *Guidelines for Developmental Toxicity Studies*. White Oak, Maryland: Department of Health and Human Services Food and Drug Administration.
- Riswan, S., dan Roemantyo, H.S. 2002. Jamu as Traditional Medicine in Java. *South Pasific Study*. Vol. 23 No. 1: 1-5
- Robins, S.L., Kumar, V. 1995. *Buku Ajar Patologi I* 4th ed. Alih Bahasa: Awal, P. Jakarta: EGC. Hal : 3, 18.
- Sari, L.O.R.K. 2006. Pemanfaatan Obat Tradisional dengan Pertimbangan Manfaat dan Keamanannya. *Majalah Ilmu Kefarmasian*; 3(1): 01-07.
- Sass, P.M. 2009. *Refefence Values for Lavorartory Animal : Normal Hematology Values*. [www.ahc.umn.edu/rar/refvalues.html](http://www.ahc.umn.edu/rar/refvalues.html) [10 April 2016]
- Setiawati, A., Suyatna, F.D., Gan, S. 2007. *Farmakologi dan Terapi 5th ed*. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Hal : 1-11.
- Shafaei, A., Esmaili, K., Farsi, E., Aisha, AFA., Majid, AMSA., Ismail, Z. 2015. Genotoxicity, acute and subchronic toxicity studies of nano liposomes of Orthosiphon stamineus ethanolic extract in Sprague Dawley rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. DOI 10.1186/s12906-015-0885-z. 15(360).
- Sherlock, S. 1990. *Penyakit Hati dan Sistem Saluran Empedu*. Jakarta: Widya Medika. Hal : 384-391.
- Singh, P., Ramesha, H., Sachin, B.A, Garikapati, V., Arvind, M., Korwar1, A.A., Vitthal, S. 2016. Potential Dual Role of Eugenol in Inhibiting Advanced Glycation End Products in Diabetes: Proteomic and Mechanistic Insights. *Scientific RepoRts*. 6:18798. DOI: 10.1038/srep18798.
- Spector, W.G. 2006. *Pengantar Patologi Umum*. Yogyakarta: Gadjah mada university.
- Sri, S.S. 1991. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia., Jilid I*. Jakarta: Balitbang Kesehatan. DepKes RI. 3-4; 456-457; 596

- Srinivasan, K.D.S. 2006. Influence of curcumin, capsaicin, and piperine on the rat liver drug-metabolizing enzyme system in vivo and in vitro. *J Physiol Pharmacol.* 84(12):1259-65.
- Sulaiman, A.H., 1990. *Gastroenterologi Hepatologi*. CV. Yogyakarta: Sagung Seto.
- Sulistianto, D.H., Martina, H., Noor, S.H. 2005. Pengaruh Pemberian Ekstrak Mahkota Dewa Phaleria Macrocarpa sheff Terhadap Struktur Histologis Hepar Tikus Putih (*Rattus nurvegicus* L) Setelah Perlakuan Dengan Karbon Tetraklorida (CCl<sub>4</sub>) Secara Oral. *BioSMART.* 6: (91-98).
- Sumiwi, A.D., Anas, S., Rizki I. 2007. Efek Toksisitas Subkronik Ekstrak Etanol Kulit Batang Sintok Pada Tikus Putih Galur Wistar. *Prosiding Seminar kongres ilmiah ISFI, UGM.*
- Sundari, D., Wien, M., Pudjiastuti. 1993. Beberapa Informasi Penelitian Khasiat Keamanan dan Fitokimia Tanaman Saga. *Warta Tumbuhan Indonesia* Vol. 2 No. 2.
- Sutedjo, A.Y. 2007. *Mengenal Penyakit Melalui Hasil Pemeriksaan Laboratorium*. Yogyakarta: Amara Books.
- Syaifoellah, H.M., 1987. *Fisiologi dan Pemeriksaan Biokimiawi Hati. Edisi II*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI.
- Tanti, A.S., Wahyuni, S.A., Da'i, M., Diah, T.A. 2015. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Meniran (*Phyllanthus niruri* L) selama 90 Hari Terhadap Fungsi Hati Tikus. *University Research Colloquium.* ISSN 2407-9189
- Thomas, C. 1998. *Histologi Buku Teks dan Atlas untuk Pelajaran Patologi Umum dan Khusus*, edisi 10, alih bahasa H. Tonang, L. Widjaya dan I. Libertus. Kedokteran EGC, Jakarta.
- Thompson, R.G. 1994. *General Veterinary Pathology. Second Edition*. Philadelphia: W.B. Saunders Company.
- Tilaar, M., Sangat, H., Riswan, S. 1992. *Kunyit (Curcuma domestica), The Queen of Jamu*. Dalam Proceed of the Conf on Medical Products from Tropical Rain Forest, May 13-15, 1991, FIRM, Kuala Lumpur, Malaysia.
- Tilaar, M., Wih, W.L & Ranti, A.S. 2010. *The Green Science of Jamu : Pendekatan Pragmatik untuk Kecantikan & Kesehatan*. Jakarta: Dian Rakyat.

- Timbrell, J.A. 2002. *Introduction to toxicology Ed. 3*. London: Taylor & Francis. Hal : 163-167.
- Tjitrosoepomo, G. 1994. *Taksonomi Tumbuhan Obat-obatan*. Yogyakarta: UGM Press.
- Trivedi, M., Archana, K., Urmila, D.V., Charmi, P.S., and Santani, D. 2011. Pharmacognostic, Phytochemical Analysis and Antimicrobial Activity of Two Piper Species. *ICJP*: ISSN 0976-8157
- Underwood, J.C.E. 1999. *Patologi Umum dan Sistemik vol 2*. 2nd ed. Jakarta: EGC. Hal : 470-471, 483.
- Utami, P. 2003. *Tanaman Obat untuk Mengatasi Rematik dan Asam Urat*, Jakarta: Agromedia Pustaka.
- Walker, R., dan Edward, C. 2003. *Clinical Pharmacy And Therapeutics, Edisi III*. Churchill Livingstone. USA . Page 198-205.
- Wahyuni, AS., & Sujono, TA. 2004. Studi Aktivitas Daya Analgetik Jamu Pegel Linu. *Jurnal Penelitian Sains & Teknologi*, Vol. 5, No. 1, 2004: 21 – 32.
- Wahyono, S., Peter, P., Victor, W., Thomas, H. 1991. Qualitative and Quantitative Analysis of the Phenolic Constituents from *Orthosiphon aristatus*. *Planta Med.* Vol 57. p.176-180.
- Wei, C.H., Hartman, F.C., Pfuderer, P., and Yang, W.K. 1974. Purification and Characterization of Two Major Toxic Proteins from Seeds of *Abrus precatorius*. *The Journal Of Biological Chemistry* Vol. 249, No. 10, Issue of May 25, pp. 3061-3067
- Wilkinson, B., & Walker, B. 1972. *Standarization of Clinical Enzyme Assays : a Reference Method for Aspartate and alanine Transaminases*. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC477570](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC477570). [12 Maret 2015 ]
- Widjiyanti, A. 2004. Pemeriksaan Laboratorium Penyakit Hati dan Saluran Empeu. *Medika*. 30:601-603.
- Wijayanti, I.K. 2012. *Ramuan Tradisional Lengkap Untuk Berbagai Penyakit*. Yogyakarta : Aulya Publishing.

- Wood, J. 1999. Gout and its Management, *The Pharmaceutical Journal* vol 262 June 5: 808-811.
- Wortmann, R.L. 2000. *Prinsip-prinsip Ilmu Penyakit Dalam Edisi 13*. Alih Bahasa : Prof. Dr. Ahmad H. Asdie, Sp. PD-KE. Jakarta: EGC Volume 5. Hal 275-280
- Yam, F.M., Lim, C.P., Lee, F.A., Yee, P.L. 2013. Antioxidant and Toxicity Studies of 50% Methanolic Extract of *Orthosiphon stamineus* Benth. *BioMed Research International*. Article ID 351602, 10 pages
- Zimmerman, H.J. 1978. *Hepatotoxicity*. Appleton Century Crofts : New York. p.46-51. 95-101, 103-110, 225-227
- Zoleta, J.M.R., Sumilang, M.N.F., Yap, E.M.A., Macapaar, R.S., Arnado, M.O., Regidor, AC. 2014. Effect of the Crude Extract from Balbas Pusa (*Orthosiphon stamineus*) Leaves on Urine Voidance of Male Albino Mice (*Mus musculus*). *Peer Reviewed Journal* Vol 1 January 2014, eISSN: 2094-9588 doi: <http://dx.doi.org/10.7828/apr.v1i1.518>.
- Zuhud, E.A.M., Siswoyo, E., Sandra, A., dan Adhiyanto. 2013. *Buku Acuan Umum Tumbuhan Obat Indonesia Jilid VI*. Jakarta: Dian Rakyat

## LAMPIRAN

### A. Hasil Penimbangan dan Perhitungan Dosis

#### A.1 Hasil Penimbangan Bobot Hewan Uji

No	Kontrol	Dosis I	Dosis II	Dosis III
1	20.0	19.0	21.5	21.0
2	19.0	20.0	23.5	19.5
3	19.5	19.5	19.0	20.0
4	20.5	21.5	21.0	19.0
5	21.5	20.5	20.5	20.0
6	20.5	24.0	20.5	25.0
7	20.0	23.0	22.5	20.0
8	24.5	19.0	23.0	22.0
9	23.5	23.5	22.0	23.0
10	20.0	23.0	21.5	22.5
11	21.0	19.0	19.0	19.0
12	22.0	20.0	21.0	20.0
13	20.5	21.0	21.0	20.5
14	20.0	22.5	23.0	21.0
15	22.5	22.0	20.0	23.0
16	21.0	23.5	25.0	24.0
$\bar{x}$	<b>21.0</b>	<b>21.3</b>	<b>21.5</b>	<b>21.0</b>
	<b>21.25</b>			

Keterangan: Bobot dalam gram

#### A.2 Perhitungan Dosis

Faktor konversi manusia ke mencit = 0,0026

Isi jamu = 7 gram

Aturan minum jamu = 2 x 1 sehari pagi dan sore  
 = 2 (7 gram) x 1 = 14 gram

Dosis dalam sehari untuk manusia = 14 gram

Konversi dosis manusia ke mencit

kelompok perlakuan 1 (dosis rendah)

$$14 \text{ gram} \times 0,0026 = 0,036 \text{ gram} = \mathbf{36 \text{ mg}}$$

$$36 \text{ mg} / 0,02 \text{ kg} = 1800 \text{ mg} / \text{kgBB}$$

kelompok perlakuan 2 (dosis sedang)

$$36 \text{ mg} \times 2 = \mathbf{72 \text{ mg}}$$

$$72 \text{ mg} / 0,02 \text{ kg} = 3600 \text{ mg} / \text{kgBB}$$

kelompok perlakuan 3 (dosis tinggi)

$$72 \text{ mg} \times 2 = \mathbf{144 \text{ mg}}$$

$$144 \text{ mg} / 0,02 \text{ kg} = 7200 \text{ mg} / \text{kgBB}$$

Volume pemberian dosis:

Total bahan yang ditimbang untuk satu minggu (7 hari) pemejanaan

$$\text{➤ } [(36 \text{ mg} \times 16) + (72 \text{ mg} \times 16) + (144 \times 16)] \times 7 \text{ hari} = \underline{28224 \text{ mg}} = 28,224 \text{ g}$$

$$\text{volume pemberian} = 0,1-1 \text{ ml dipilih } 0,2 \text{ ml}$$

**\*Volume Larutan Stok**

$$29988 \text{ mg} / V \text{ larutan stok} = 36 \text{ mg} / 0,2$$

$$V \text{ Larutan Stok} = (28224 \text{ ml} \times 0,2) / 36 = \mathbf{156,8 \text{ ml}}$$

❖ **Vdosis 1**

$$\underline{28224 \text{ mg}} / 156,8 \text{ ml} = 36 \text{ mg} / V_{\text{pemberian2}}$$

$$V_{\text{pemberian2}} = (156,8 \text{ ml} \times 36) / \underline{28224} = \mathbf{0,2 \text{ ml}}$$

❖ **Vdosis 2**

$$\underline{28224 \text{ mg}} / 156,8 \text{ ml} = 72 \text{ mg} / V_{\text{pemberian2}}$$

$$V_{\text{pemberian2}} = (156,8 \text{ ml} \times 72) / \underline{28224} = \mathbf{0,4 \text{ m}}$$

❖ **Vdosis3**

$$\underline{28224 \text{ mg}} / 156,8 \text{ ml} = 144 \text{ mg} / V_{\text{pemberian3}}$$

$$V_{\text{pemberian3}} = (156,8 \text{ ml} \times 144) / \underline{28224} = \mathbf{0,8 \text{ ml}}$$



**TABEL KONVERSI PERHITUNGAN DOSIS****(LAURENCE & BACHARACH, 1964)**

	Mencit 20 g	Tikus 200 g	Marmot 400 g	Kelinci 1,5 kg	Kucing 2 kg	Kera 4 kg	Anjing 12 kg	Manusia 70 kg
Mencit 20 g	1,0	7,0	12,25	27,8	29,7	64,1	124,2	387,9
Tikus 200 g	0,14	1,0	1,74	3,9	4,2	9,2	17,8	56,0
Marmot 400 g	0,08	0,57	1,0	2,25	2,4	5,2	10,2	31,5
Kelinci 1,5 kg	0,04	0,25	0,44	1,0	1,08	2,4	4,5	14,2
Kucing 2 kg	0,03	0,23	0,41	0,92	1,0	2,2	4,1	13,0
Kera 4 kg	0,016	0,11	0,19	0,42	0,45	1,0	1,9	6,1
Anjing 12 kg	0,008	0,06	0,1	0,22	0,24	0,52	1,0	3,1
Manusia 70 kg	0,0026	0,018	0,031	0,07	0,076	0,16	0,32	1,0

**B. Data Hasil Penelitian****B.1 Hasil Pengukuran Kadar SGPT dan SGOT****a) Hasil Pengukuran SGPT**


Nomor	Kontrol	Dosis I	Dosis II	Dosis III
1	29,46	38,15	39,48	48,31
2	27,32	30,12	39,46	42,73
3	26,83	31,09	44,32	49,34
4	21,14	33,73	42,64	47,87
5	25,84	32,89	41,15	47,79
6	21,26	36,16	38,12	45,56
7	23,33	36,23	40,69	49,07
8	38,11	38,33	43,71	41,19
9	20,74	35,39	41,24	43,81
10	22,27	34,29	41,23	47,55
Rata-rata ± SD	25,64 ± 5,32	34,33 ± 2,48	41,20 ± 1,92	46,32 ± 2,84

## b) Hasil Pengukuran SGOT

Nomor	Kontrol	Dosis I	Dosis II	Dosis III
1	30,05	44,29	51,95	62,33
2	28,23	47,36	50,51	60,89
3	26,97	43,16	53,82	64,91
4	24,08	46,83	59,15	62,85
5	27,82	40,27	55,27	69,01
6	23,13	49,17	58,54	61,10
7	25,56	41,24	58,11	62,67
8	41,55	42,39	59,90	63,38
9	21,94	44,13	54,12	60,29
10	23,97	47,23	53,97	65,71
Rata-rata ± SD	27,28 ± 5,94	44,60 ± 2,94	55,53 ± 3,22	63,31 ± 2,63

## B.2 Hasil Pemeriksaan Histopatologi Hati

**KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI**  
**UNIVERSITAS JEMBER**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI**  
BAGIAN BIOMEDIK  
**LABORATORIUM PATOLOGI ANATOMI**  
Jl. Kalimantan 37 Jember ☎ (0331) 333536, Fax. 331 991



---

Nomor	: 01/VI/Biomed/PA/2016	Tanggal pemeriksaan	: 20-06-2016
Nama	: Hewan Percobaan	Umur	: -
Jenis Kelamin	: Jantan dan betina	Pengirim	: sdr. M. Nuril Auda
Diagnosa klinis	: Jaringan Hepar Tikus		

**Laporan Hasil Pemeriksaan Patologi Anatomi**

**Gambaran makroskopis :**  
**Kelompok K jantan dan betina**  
2 Slide sayatan hepar

**Gambaran mikroskopis :**

Pada Slide K jantan dan betina terlihat struktur jaringan hepar yang tersusun dari lobulus lobulus dengan vena sentral dan *hepatocyte plate* yang teratur. Sinusoid, arteri dan vena portal tidak menunjukkan tanda tanda kelainan.

**Diagnosa/kesan :**  
Struktur hepar Normal

**Gambaran makroskopis :**  
**Kelompok D1 jantan dan betina**  
2 Slide sayatan jaringan hepar dengan perlakuan dosis 1

**Gambaran mikroskopis :**

Pada Slide D1 betina terlihat perubahan struktur *hepatocyte plate* menjadi ireguler pada seluruh zona. Sebagian besar sel hepatocyte mengalami blebbing (pembesaran), sitoplasma menjadi lebih bergranul dan sitoplasma bersih (*clear cytoplasm*), sebagian besar inti sel menjadi lebih prominen dan hiperkromatik. Terlihat peningkatan aktifitas sel kuffer dan sel radang dalam sinusoid.

Pada Slide D1 jantan terlihat perubahan struktur *hepatocyte plate* menjadi ireguler pada seluruh zona. Sebagian besar sel hepatocyte mengalami blebbing (pembesaran), sitoplasma menjadi lebih bergranul. Terlihat peningkatan aktifitas sel kuffer dan sel radang dalam sinusoid.

**Diagnosa/kesan :**  
Degenerasi derajat ringan (D1 betina dan jantan) disertai respon awal sel imun

1



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI  
UNIVERSITAS JEMBER  
**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI**  
BAGIAN BIOMEDIK  
LABORATORIUM PATOLOGI ANATOMI  
Jl. Kalimantan 37 Jember ☎ (0331) 333536, Fax. 331 991

Nomor : 01/VI/Biomed/PA/2016  
Nama : Hewan Percobaan  
Jenis Kelamin : Jantan dan betina  
Diagnosa klinis : Jaringan Hepar Tikus

Tanggal pemeriksaan : 20-06-2016  
Umur :-  
Pengirim : sdr. M. Nuril Auda

### Laporan Hasil Pemeriksaan Patologi Anatomi

#### Gambaran makroskopis :

**Kelompok D2 jantan dan betina**

2 Slide sayatan jaringan hepar dengan perlakuan dosis 2

#### Gambaran mikroskopis :

Pada Slide D2 betina terlihat perubahan struktur *hepatocyte plate* menjadi ireguler pada seluruh zona, terlihat peningkatan vaskularisasi di dalam vena. Terlihat di beberapa tempat sel *hepatocyte* mengalami blebbing (pembesaran), sitoplasma menjadi lebih padat pada seluruh zona (zona 3, 2 dan 1), nucleoli di dalam inti sel menjadi lebih prominen dan hiperkromatik. Terlihat peningkatan aktifitas sel kuffer dan sel radang dalam sinusoid dan di daerah portal terdapat fokus-fokus inflamasi.

Pada Slide D1 jantan terlihat perubahan struktur *hepatocyte plate* menjadi ireguler pada seluruh zona, Sebagian besar sel *hepatocyte* mengalami blebbing (pembesaran), sitoplasma menjadi lebih bergranul. Terlihat peningkatan aktifitas sel kuffer dan sel radang dalam sinusoid.

#### Diagnosa/kesan :

Degenerasi derajat ringan dengan respon inflamasi (D2 betina)

Degenerasi derajat ringan (D2 jantan) disertai respon awal sel imun



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI  
UNIVERSITAS JEMBER

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

BAGIAN BIOMEDIK  
LABORATORIUM PATOLOGI ANATOMI

Jl. Kalimantan 37 Jember ☎ (0331) 333536, Fax. 331 991

Nomor : 01/VI/Biomed/PA/2016  
Nama : Hewan Percobaan  
Jenis Kelamin : Jantan dan betina  
Diagnosa klinis : Jaringan Hepar Tikus

Tanggal pemeriksaan : 20-06-2016  
Umur :-  
Pengirim : sdr. M. Nuril Auda

### Laporan Hasil Pemeriksaan Patologi Anatomi

#### Gambaran makroskopis :

Kelompok D3 jantan dan betina

2 Slide sayatan jaringan hepar dengan perlakuan dosis 3

#### Gambaran mikroskopis :

Pada Slide D3 betina terlihat struktur *hepatocyte plate* baik, terlihat peningkatan vaskularisasi ringan di dalam vena dengan infiltrasi ringan sel-sel radang kronis (limfosit) di dalam interstisial sel *hepatocyte* dan di dalam sinusoid yang mengalami vasodilatasi. Di daerah portal juga terlihat fokus-fokus inflamasi.

Pada Slide D3 jantan terlihat perubahan struktur *hepatocyte plate* irreguler pada seluruh zona, sebagian besar sel *hepatocyte* mengalami blebbing (pembesaran), sitoplasma menjadi lebih bergranul. Terlihat beberapa fokus jaringan nekrosis disertai infiltrasi sel-sel radang kronis di interstisial sel *hepatocyte* pada zona 3 dan zona 2.

#### Diagnosa/kesan :

Degenerasi ringan dengan respon inflamasi (D3 betina)

Degerasi derajat sedang dengan fokus-fokus nekrosis disertai inflamasi (D3 Jantan)

Pemeriksa

( Prof. drg. Mei Syafriadi, MSc., PhD.)

## B.3 Data Hasil Skoring Histopatologi Hati

Kelompok	Sel Normal		Degenerasi Parenkim		Degenerasi Hidropik		Nekrosis		Total	
	N	Skor	N	Skor	N	Skor	N	Skor	N	Skor
K	100	100	-	-	-	-	-	-	100	100
K	100	100	-	-	-	-	-	-	100	100
K	100	100	-	-	-	-	-	-	100	100
K	100	100	-	-	-	-	-	-	100	100
K	100	100	-	-	-	-	-	-	100	100
K	100	100	-	-	-	-	-	-	100	100
Rata-rata ± SD									100 ± 0	
D1	55	55	-	-	44	132	1	4	100	191
D1	60	60	-	-	40	120	-	-	100	180
D1	68	68	-	-	31	93	1	4	100	165
D1	63	63	-	-	36	108	1	4	100	175
D1	65	99	-	-	35	105	-	-	100	170
D1	62	62	-	-	38	114	-	-	100	176
Rata-rata ± SD									176 ± 8,93	
D2	59	59	-	-	28	84	13	52	100	195
D2	65	65	-	-	24	72	11	44	100	181
D2	70	70	-	-	21	63	9	36	100	169
D2	63	63	-	-	25	75	12	48	100	186
D2	68	68	-	-	23	69	9	36	100	173
D2	66	66	-	-	26	78	8	32	100	176
Rata-rata ± SD									180 ± 9,46	

D3	57	57	-	-	12	36	31	124	100	217
D3	63	63	-	-	7	21	30	120	100	204
D3	65	65	-	-	9	27	26	104	100	196
D3	62	62	-	-	11	33	27	108	100	203
D3	66	66	-	-	9	27	25	100	100	193
D3	61	61	-	-	10	30	29	116	100	207
Rata-rata ± SD									203 ± 8,21	

Keterangan:

Sel Normal = x1  
 Degenerasi Parenkim = x2  
 Degenerasi Hidropik = x3  
 Nekrosis = x4

### C. Analisis Data

#### C.1 Data kadar SGPT dan SGOT

##### a) Uji Normalitas

#### Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
SGPT	.144	40	.036	.941	40	.037

a. Lilliefors Significance Correction

#### Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
SGOT	.127	40	.105	.919	40	.007

a. Lilliefors Significance Correction



b) Uji Homogenitas

**Test of Homogeneity of Variances**

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
SGPT	2.275	3	36	.096
SGOT	1.153	3	36	.341

c) Uji *Kruskal-wallis*

**Ranks**

	Dosis	N	Mean Rank
SGPT	Kontrol	10	6.45
	Dosis I	10	14.70
	Dosis II	10	26.20
	Dosis III	10	34.65
	Total	40	
SGOT	Kontrol	10	5.65
	Dosis I	10	15.35
	Dosis II	10	25.50
	Dosis III	10	35.50
	Total	40	

**Test Statistics<sup>a,b</sup>**

	SGPT	SGOT
Chi-Square	34.029	36.410
df	3	3
Asymp. Sig.	.000	.000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Dosis

d) Uji Mann Whitney

**Ranks**

	Dosis	N	Mean Rank	Sum of Ranks
SGPT	Kontrol	10	6.40	64.00
	Dosis I	10	14.60	146.00
	Total	20		

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	SGPT
Mann-Whitney U	9.000
Wilcoxon W	64.000
Z	-3.106
Asymp. Sig. (2-tailed)	.002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.001 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Dosis

**Ranks**

	Dosis	N	Mean Rank	Sum of Ranks
SGPT	Kontrol	10	5.55	55.50
	Dosis II	10	15.45	154.50
	Total	20		

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	SGPT
Mann-Whitney U	.500
Wilcoxon W	55.500
Z	-3.752
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.  
b. Grouping Variable: Dosis

**Ranks**

	Dosis	N	Mean Rank	Sum of Ranks
SGPT	Kontrol	10	5.50	55.00
	Dosis III	10	15.50	155.00
	Total	20		

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	SGPT
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	55.000
Z	-3.788
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.  
b. Grouping Variable: Dosis

**Ranks**

	Dosis	N	Mean Rank	Sum of Ranks
SGPT	Dosis I	10	5.60	56.00
	Dosis II	10	15.40	154.00
	Total	20		

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	SGPT
Mann-Whitney U	1.000
Wilcoxon W	56.000
Z	-3.718
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.  
b. Grouping Variable: Dosis

**Ranks**

	Dosis	N	Mean Rank	Sum of Ranks
SGPT	Dosis I	10	5.50	55.00
	Dosis III	10	15.50	155.00
	Total	20		

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	SGPT
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	55.000
Z	-3.790
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.  
b. Grouping Variable: Dosis

**Ranks**

	Dosis	N	Mean Rank	Sum of Ranks
SGPT	Dosis II	10	6.35	63.50
	Dosis III	10	14.65	146.50
	Total	20		

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	SGPT
Mann-Whitney U	8.500
Wilcoxon W	63.500
Z	-3.159
Asymp. Sig. (2-tailed)	.002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.001 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Dosis

**Ranks**

	Dosis	N	Mean Rank	Sum of Ranks
SGOT	Kontrol	10	5.65	56.50
	Dosis I	10	15.35	153.50
	Total	20		

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	SGOT
Mann-Whitney U	1.500
Wilcoxon W	56.500
Z	-3.672
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Dosis

**Ranks**

	Dosis	N	Mean Rank	Sum of Ranks
SGOT	Kontrol	10	5.50	55.00
	Dosis II	10	15.50	155.00
	Total	20		

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	SGOT
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	55.000
Z	-3.785
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Dosis

**Ranks**

	Dosis	N	Mean Rank	Sum of Ranks
SGOT	Kontrol	10	5.50	55.00
	Dosis III	10	15.50	155.00
	Total	20		

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	SGOT
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	55.000
Z	-3.788
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Dosis

Ranks				Test Statistics <sup>b</sup>	
Dosis	N	Mean Rank	Sum of Ranks		SGOT
SGOT Dosis I	10	5.50	55.00	Mann-Whitney U	.000
Dosis II	10	15.50	155.00	Wilcoxon W	55.000
Total	20			Z	-3.787
				Asymp. Sig. (2-tailed)	.000
				Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000 <sup>a</sup>

- a. Not corrected for ties.
- b. Grouping Variable: Dosis

Ranks				Test Statistics <sup>b</sup>	
Dosis	N	Mean Rank	Sum of Ranks		SGOT
SGOT Dosis I	10	5.50	55.00	Mann-Whitney U	.000
Dosis III	10	15.50	155.00	Wilcoxon W	55.000
Total	20			Z	-3.790
				Asymp. Sig. (2-tailed)	.000
				Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000 <sup>a</sup>

- a. Not corrected for ties.
- b. Grouping Variable: Dosis

Ranks				Test Statistics <sup>b</sup>	
Dosis	N	Mean Rank	Sum of Ranks		SGOT
SGOT Dosis II	10	5.50	55.00	Mann-Whitney U	.000
Dosis III	10	15.50	155.00	Wilcoxon W	55.000
Total	20			Z	-3.791
				Asymp. Sig. (2-tailed)	.000
				Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000 <sup>a</sup>

- a. Not corrected for ties.
- b. Grouping Variable: Dosis

C.2 Data Hispatologi Hati

a) Uji Kruskal-Wallis Skor Hepatosit hati

**Ranks**

Pe...	N	Mean Rank
Nilai 1	6	3.50
2	6	11.75
3	6	13.42
4	6	21.33
Total	24	

**Test Statistics<sup>a,b</sup>**

	Nilai
Chi-Square	19.558
df	3
Asymp. Sig.	.000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Perlakuan

b) Uji Mann-Whitney Skoring Histopatologi Hati

**Ranks**

Pe...	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Nilai 1	6	3.50	21.00
2	6	9.50	57.00
Total	12		

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	Nilai
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	21.000
Z	-3.077

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Perlakuan

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	Nilai
Asymp. Sig. (2-tailed)	.002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.002 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Perlakuan

**Ranks**

Pe...	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Nilai 1	6	3.50	21.00
3	6	9.50	57.00
Total	12		

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	Nilai
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	21.000
Z	-3.077
Asymp. Sig. (2-tailed)	.002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.002 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Perlakuan

**Ranks**

	Pe...	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Nilai	1	6	3.50	21.00
	4	6	9.50	57.00
Total		12		

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	Nilai
Mann-Whitney U	.000

- a. Not corrected for ties.
- b. Grouping Variable: Perlakuan

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	Nilai
Wilcoxon W	21.000
Z	-3.077
Asymp. Sig. (2-tailed)	.002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.002 <sup>a</sup>

- a. Not corrected for ties.
- b. Grouping Variable: Perlakuan

**Ranks**

	Pe...	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Nilai	2	6	5.75	34.50
	3	6	7.25	43.50
Total		12		

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	Nilai
Mann-Whitney U	13.500
Wilcoxon W	34.500
Z	-.722
Asymp. Sig. (2-tailed)	.470
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.485 <sup>a</sup>

- a. Not corrected for ties.
- b. Grouping Variable: Perlakuan

Ranks				Test Statistics <sup>b</sup>	
Pe...	N	Mean Rank	Sum of Ranks		Nilai
Nilai 2	6	3.50	21.00	Mann-Whitney U	.000
4	6	9.50	57.00	Wilcoxon W	21.000
Total	12			Z	-2.882
				Asymp. Sig. (2-tailed)	.004
				Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.002 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Perlakuan

Ranks				Test Statistics <sup>b</sup>	
Pe...	N	Mean Rank	Sum of Ranks		Nilai
Nilai 3	6	3.67	22.00	Mann-Whitney U	1.000
4	6	9.33	56.00	Wilcoxon W	22.000
Total	12			Z	-2.722
				Asymp. Sig. (2-tailed)	.006
				Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.004 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Perlakuan

D. Gambar Penelitian



Penyimpanan Kandang Hewan Uji



Pembedahan Hewan Uji



Sampel Darah Mencit



Organ Hati Dalam Buffer Formalin



Preparat Histologi Hati