

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN PEGAGAN
(*Centella asiatica* (L.) Urban) DOSIS TINGGI SEBAGAI BAHAN
ANTIFERTILITAS TERHADAP KADAR ENZIM GPT-GOT DAN
GAMBARAN HISTOLOGI HEPAR MENCIT (*Mus musculus*) BETINA**

SKRIPSI

Oleh:
UMI HAWWIN NADHIFAH
NIM. 06520036



**JURUSAN BIOLOGI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI (UIN)
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
2010**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN PEGAGAN
(*Centella asiatica* (L.) Urban) DOSIS TINGGI SEBAGAI BAHAN
ANTIFERTILITAS TERHADAP KADAR ENZIM GPT-GOT DAN
GAMBARAN HISTOLOGI HEPAR MENCIT (*Mus musculus*) BETINA**

SKRIPSI

Diajukan Kepada :

**Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang
Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan Dalam
Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)**

Oleh :

**UMI HAWWIN NADHIFAH
NIM. 06520036**

**JURUSAN BIOLOGI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI (UIN)
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
2010**

MOTTO



*“Al Qur’an adalah obat terbaik”
(HR. Ibnu Majah)*

Lembar Persembahan

Dengan menyebut Asma Allah yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang
Syukur Alhamdulillah hamba panjatkan kepada Allah SWT yang senantiasa melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya, memberikan segala nikmat kesehatan, kesabaran dan ilmu kepada hamba.

Alhamdulillahirobbil'alamiin...

Akhirnya perjalanan panjang ini telah kuselesaikan. Seiring dengan banyak rintangan, cobaan dan ujian yang Allah berikan telah berhasil kulalui. Kupelajari serta kuperoleh banyak ilmu hanya untuk mengetahui dan memahami segala keagungan-Mu.

Karya sederhana ini kupersembahkan untuk:

Ayahanda dan Ibunda tercinta:

Bapak Chabib dan Ibu Siti Munahayah

Yang senantiasa memberiku banyak cinta, do'a dan kasih sayang. Terimakasih banyak, semoga kita masih diberi kesempatan tuk berkumpul lagi menjadi keluarga yang utuh dan bahagia. Amin.

Kakak-kakakku tersayang:

Sabilul Alim, S. Ag dan Imam Nasrudin, S. Pt

Yang senantiasa memberiku nasehat dan masukan-masukan. Terimakasih banyak atas semua nasehatmu. Ku kan slalu berusaha menjadi adik yang baik tuk kalian.

Ibu Dosenku tercinta:

Ibu Dr. drh. Bayyinatul Muchtarromah, M. Si

Yang senantiasa membimbingku, memberikan ilmunya, arahan dan dorongan semangat kepadaku. Beribu terimakasih kuucapkan, atas semua ilmu, bimbingan, arahan dan dorongan semangat yang Ibu berikan hingga terselesainya karya sederhana ini.

Dosen Pembimbing Agamaku:

Bapak Dr. Ahmad Barizi, MA

Yang senantiasa pula membimbingku, memberikan ilmu, khususnya ilmu agama. Terimakasih banyak kuucapkan, atas semua ilmu dan bimbingan yang Bapak berikan.

Ketua jurusan Biologi:

Bapak Dr. Eko Budi Minarno, M. Pd

Yang senantiasa memberikan semangat dan dorongannya kepada seluruh mahasiswa Bio '06 untuk segera menyelesaikan studinya.

Koordinator laboratorium:

Mas Basyarudin, S.Si dan Kak Mahrus Ismail, S.Si

Yang selama penelitian sudah banyak membantuku.

Staf Administrasi Jurusan:

Mbak Lil Hanifah, S. Si

Yang sudah banyak memberikan info kepadaku.

Teruntuk:

Seseorang yang jauh disana

Yang slalu setia menungguku, meskipun sering marah-marah, kupersembahkan karya sederhana ini tuk mu.

Teman seperjuanganku:

Ari Nur Kristanti dan Eka Nur Azizah

Terimakasih banyak tuk mu teman, berkat bantuan dan dorongan semangat dari kalian berdua akhirnya aku bisa menyelesaikan karya sederhana ini. Ari...makasih banget ya...klo g da km mungkin skripsiku g da akhirnya.

Teman-teman Bio '06:

Hefni makasih dah bersedia mbantu nyuntik hormon. Arip makasih dah mbantuin bikin apusan vagina. Fida, Ani, Rima makasih dah bantuin mbedah. Mbak Zizah, Uyun, Firda, Ike dan teman-teman yang lain yang tak bisa kusebutkan namanya satu persatu. Trimakasih banyak ya rek...

KATA PENGANTAR



Assalaamu'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillahirobbil'alamiin, puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT, yang telah memberikan taufik serta hidayah-Nya kepada penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L) Urban) Dosis Tinggi Sebagai Bahan Antifertilitas terhadap Kadar Enzim GPT-GOT dan Gambaran Histologi Hepar Mencit (*Mus musculus*) Betina”.

Shalawat beriring salam semoga tetap tercurahkan kepada junjungan kita Nabi Muhammad SAW, yang selalu kita nantikan syafa'atnya hingga hari kiamat. Penulis menyadari bahwa banyak kesalahan dalam penulisan skripsi ini, dalam penyelesaiannya penulis menyadari bahwa banyak pihak yang membantu. Untuk itu, iringan doa dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada:

1. Prof. Dr. Imam Suprayogo selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Prof. Sutiman Bambang Sumitro selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Dr. Eko Budi Minarno, M. Pd selaku Ketua Jurusan Biologi Fakultas Sains Dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Dr. drh. Bayyinatul Muchtarromah, M.Si selaku Dosen Pembimbing Fakultas, karena atas semua ilmu, bimbingan, arahan dan dorongan semangat yang Ibu berikan sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
5. Dr. Ahmad Barizi, MA selaku Dosen Pembimbing Agama, karena atas semua ilmu dan bimbingan yang Bapak berikan sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
6. Dr. Agus Mulyono, M.Kes selaku dosen pembimbing statistik, karena atas bimbingannya penulis dapat menyelesaikan analisis data dengan baik.
7. Seluruh Dosen dan Staf Administrasi Biologi yang telah banyak membantu penyusunan skripsi ini.
8. Koordinator Laboratorium Biosistematik Basyarudin, S.Si dan Koordinator Laboratorium Optik Mahrus Ismail, S.Si yang telah memberikan arahnya selama menjalankan penelitian.
9. Bapak Hadi Suyitno yang telah membantu proses pembuatan preparat histologi hepar.
10. Mbak Fitriyah, S.Si, Mbak Ima Nadzifah, S.Si, dan Mbak Elvi Nur Laili, S.Si yang telah banyak memberikan info, arahan, dan nasehat-nasehatnya.
11. Ayah ibu tercinta Bapak Chabib dan Ibu Siti Munahayah yang dengan sepenuh hati memberikan cinta, do'a dan kasih sayang serta dukungan moril maupun spiritual hingga penulisan skripsi ini dapat terselesaikan.

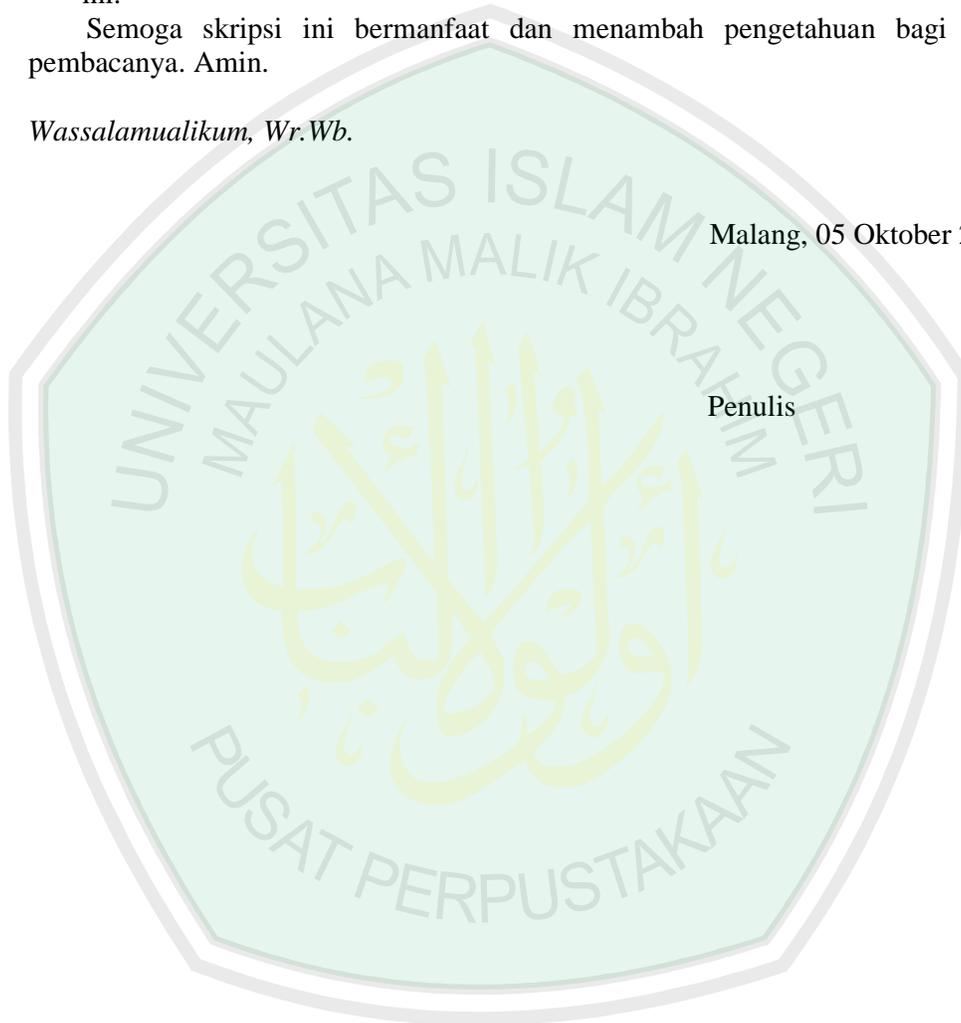
12. Teman seperjuangan di Laboratorium Biosistematik, Ari Nur Kristanti dan Eka Nur Azizah yang senantiasa membantu dan bekerjasama selama penelitian.
13. Sahabat-sahabatku tercinta jurusan Biologi 2006 yang tidak bisa disebutkan satu persatu yang turut memberikan semangat dalam menyelesaikan skripsi ini.

Semoga skripsi ini bermanfaat dan menambah pengetahuan bagi para pembacanya. Amin.

Wassalamualikum, Wr. Wb.

Malang, 05 Oktober 2010

Penulis



DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI.....	iii
DAFTAR TABEL.....	v
DAFTAR SINGKATAN.....	vi
DAFTAR GAMBAR.....	vii
DAFTAR LAMPIRAN.....	viii
ABSTRAK.....	ix
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	8
1.3 Tujuan.....	9
1.4 Hipotesis.....	9
1.5 Manfaat Penelitian.....	9
1.6 Batasan Masalah.....	10
BAB II KAJIAN PUSTAKA.....	11
2.1 Deskripsi Pegagan (<i>Centella asiatica</i> (L) Urban).....	11
2.1.1 Klasifikasi Pegagan (<i>Centella asiatica</i> (L) Urban).....	15
2.1.2 Kandungan Bahan Aktif Pegagan (<i>Centella asiatica</i> (L) Urban).....	15
2.2 Tinjauan Tentang Mencit.....	18
2.3 Hormon Reproduksi Betina.....	19
2.4 Kontrasepsi.....	20
2.4.1 Mekanisme Kerja Hormon Kontrasepsi.....	24
2.4.2 Efek-efek Hormon Kontrasepsi.....	28
2.4.3 Efek Hormon Kontrasepsi pada Hepar.....	31
2.5 Hepar.....	32
2.5.1 Histologi Hepar.....	32
2.5.2 Fungsi Hepar.....	36
2.6 Enzim Transaminase.....	37
BAB III METODE PENELITIAN.....	41
3.1 Rancangan Penelitian.....	41
3.2 Variabel Penelitian.....	41
3.3 Tempat dan Waktu.....	42
3.4 Populasi dan Sampel.....	42
3.5 Alat dan Bahan.....	42
3.6 Kegiatan Penelitian.....	43
3.6.1 Persiapan Hewan Coba.....	43
3.6.2 Pembagian Kelompok Sampel.....	43
3.6.3 Pembuatan Ekstrak.....	44
3.6.4 Pembuatan Sediaan Larutan Na CMC 0,5%.....	44

3.6.5 Penyerentakan Siklus Birahi.....	44
3.6.6 Penentuan Fase	45
3.6.7 Pemberian Perlakuan.....	45
3.6.8 Pengambilan Sampel.....	45
3.6.9 Pembuatan Preparat	46
3.6.10 Pembuatan Homogenat Hepar	48
3.6.11 Pengukuran GPT dan GOT	48
3.6.12 Pengamatan Preparat	49
3.7 Data dan Teknik Pengambilan Data	49
3.8 Analisis Data.....	50
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	51
4.1 Hasil Penelitian.....	51
4.1.1 Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Pegagan (<i>Centella asiatica</i> (L) Urban) Dosis Tinggi sebagai Bahan Antifertilitas terhadap Kadar Enzim GPT Hepar Mencit (<i>Mus musculus</i>) Betina	51
4.1.2 Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Pegagan (<i>Centella asiatica</i> (L) Urban) Dosis Tinggi sebagai Bahan Antifertilitas terhadap Kadar Enzim GOT Hepar Mencit (<i>Mus musculus</i>) Betina	53
4.2. Pembahasan	55
BAB V PENUTUP	73
5.1 Kesimpulan.....	73
5.2 Saran	73
DAFTAR PUSTAKA.....	75
LAMPIRAN.....	79

DAFTAR TABEL

Table 4.1 Ringkasan Anava Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Pegagan (<i>Centella asiatica</i> (L.) Urban) Dosis Tinggi sebagai Bahan Antifertilitas terhadap Kadar Enzim GPT Hepar Mencit (<i>Mus musculus</i>) Betina	53
Tabel 4.2 Ringkasan Anava Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Pegagan (<i>Centella asiatica</i> (L.) Urban) Dosis Tinggi sebagai Bahan Antifertilitas terhadap Kadar Enzim GOT Hepar Mencit (<i>Mus musculus</i>) Betina	55
Tabel 4.3 Data Kerusakan Sel Hepar setelah Pemberian Ekstrak Daun Pegagan (<i>Centella asiatica</i> (L.) Urban) Dosis Tinggi sebagai Bahan Antifertilitas	64

DAFTAR SINGKATAN

1. AST : Aspartat Transaminase
2. ALT : Alanin Transaminase
3. FSH : Follicle Stimulating Hormone
4. GPT : Glutamate Pyruvate Transaminase
5. GOT : Glutamate Oxalocetate Transaminase
6. KL : Korpus Luteum
7. LH : Luteinizing Hormone
8. SGOT : Serum Glutamate Oxalocetate Transaminase
9. SGPT : Serum Glutamate Pyruvate Transaminase



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Morfologi Pegagan (<i>Centella asiatica</i> (L.) Urban)	15
Gambar 2.2 Hati, hepar, porta hati, porta hepatis; pita pengikat yang memfiksasi hati dan pembuluh pembuluh darah disayat; tampak dorsal	33
Gambar 2.3 Histologi Hati	34
Gambar 4.1 Diagram nilai rata-rata perubahan kadar enzim GPT pada hepar mencit setelah pemberian perlakuan ekstrak daun pegagan	52
Gambar 4.2 Diagram nilai rata-rata perubahan kadar enzim GOT pada hepar mencit setelah pemberian perlakuan ekstrak daun pegagan	54
Gambar 4.3 Hasil foto preparat dan kerusakan hepar	63

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Diagram Kegiatan Penelitian	78
Lampiran 2. Kerangka Konsep Penelitian	79
Lampiran 3. Hasil Penelitian Pengukuran Kadar Enzim GPT-GOT Hepar Mencit Setelah Pemberian Perlakuan	80
Lampiran 4. Perhitungan Manual Statistik Hasil Penelitian Setelah Pemberian Perlakuan	81
Lampiran 5. Perhitungan Statistik Hasil Penelitian dengan SPSS	83
Lampiran 6. Standard Deviasi Kadar Enzim GPT-GOT Hepar Mencit Setelah Pemberian Perlakuan	85
Lampiran 7. Dokumentasi Penelitian	89

ABSTRAK

Nadhifah, Umi Hawwin. 2010. **Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) Dosis Tinggi Sebagai Bahan Antifertilitas Terhadap Kadar Enzim GPT-GOT Dan Gambaran Histologi Hepar Mencit (*Mus musculus*) Betina.** Skripsi, Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: Dr. drh. Bayyinatul Muchtarromah, M.Si dan Dr. Ahmad Barizi, MA

Kata Kunci: Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban), Kadar Enzim GPT-GOT, Hepar, Mencit (*Mus musculus*)

Metode kontrasepsi hormonal banyak mempunyai efek samping. Salah satu efek sampingnya adalah gangguan fungsi hati. Kerusakan hati dapat dideteksi dengan cara mengukur kadar enzim transaminase GOT-GPT hati. Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) diduga berpotensi sebagai bahan antifertilitas karena mengandung beberapa bahan aktif sebagai bahan antifertilitas. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui keefektifan pegagan dalam dosis tinggi sebagai bahan kontrasepsi alami tanpa adanya efek samping terhadap organ tubuh seperti hati.

Penelitian dilakukan di Laboratorium Biosistematik Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang bulan Februari-April 2010. Penelitian ini bersifat eksperimental menggunakan Rancangan Acak Lengkap dengan 6 kali ulangan. Apabila terdapat perbedaan nyata maka dilanjutkan dengan uji Beda Nyata Terkecil (BNT) 95%. Perlakuan yang digunakan adalah ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) dosis 0 mg/Kg BB (kontrol), 125 mg/Kg BB, 200 mg/Kg BB dan 275 mg/Kg BB. Hewan yang digunakan adalah mencit betina fertil sebanyak 24 ekor. Data hasil penelitian meliputi kadar enzim GPT-GOT hepar.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun pegagan dosis tinggi sebagai bahan antifertilitas tidak berpengaruh terhadap kadar enzim GPT-GOT hepar mencit. Rerata kadar enzim GPT-GOT cenderung meningkat, peningkatan tersebut masih berada dalam batas kadar normal. Pemberian ekstrak daun pegagan dapat menyebabkan kerusakan (nekrosis) pada histologi hati mencit hanya pada dosis 200 mg/Kg BB.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kontrasepsi adalah upaya untuk mencegah terjadinya kehamilan. Upaya itu dapat bersifat sementara, dapat pula bersifat permanen (Kusmarjadi, 2008). Selain untuk mencegah terjadinya kehamilan, kontrasepsi juga untuk menghindari penularan penyakit reproduksi (Parikesit, 2010). Metode penggunaan alat kontrasepsi oleh pasangan suami istri adalah untuk mewujudkan program nasional Keluarga Berencana yang bertujuan untuk memperbaiki kesehatan dan kesejahteraan keluarga, material dan spiritual serta mengurangi angka kelahiran untuk meningkatkan taraf hidup rakyat dan bangsa Indonesia (Zuhdi, 1997).

Dalam al Qur'an Allah SWT berfirman:

وَلِيَخْشَ الَّذِينَ لَوْ تَرَكُوا مِنْ خَلْفِهِمْ ذُرِّيَّةً ضِعْفًا خَافُوا عَلَيْهِمْ فَلْيَتَّقُوا اللَّهَ
وَلْيَقُولُوا قَوْلًا سَدِيدًا ﴿٩﴾

Artinya: *Dan hendaklah takut kepada Allah orang-orang yang seandainya meninggalkan dibelakang mereka anak-anak yang lemah, yang mereka khawatir terhadap (kesejahteraan) mereka. Oleh sebab itu hendaklah mereka bertakwa kepada Allah dan hendaklah mereka mengucapkan perkataan yang benar. (Q.S. An-Nisa'/4: 9).*

Ayat tersebut di atas memberi petunjuk supaya setiap keluarga (orang tua) memikirkan masa depan anak cucunya, jangan sampai menjadi generasi yang lemah fisik dan mentalnya. Lemah fisik bisa karena kurang pangan (gizi) dan karena perawatan kesehatan tidak sempurna. Lemah mental bisa karena kurang

pendidikan agama. Jadi keperluan anak dalam bidang materil dan spiritual harus seimbang, supaya masyarakat yang ditinggalkan oleh orang tua, adil dan makmur serta mendapat ridho Allah SWT (Hasan, 1996). Oleh karena itu pemerintah menjadikan program Keluarga Berencana sebagai upaya untuk meningkatkan taraf hidup rakyat dan bangsa Indonesia serta mewujudkan pembangunan nasional.

Namun sampai saat ini belum ada cara kontrasepsi yang sepenuhnya ideal. Ciri-ciri suatu kontrasepsi yang ideal meliputi daya guna, aman, murah, mudah didapat, reversibel dan efek sampingnya minimal. Kontrasepsi yang ideal dan memenuhi syarat diatas belum ada, yang ada saat ini adalah kontrasepsi yang memenuhi sebagian syarat atau hampir memenuhi syarat (Kusmarjadi, 2008). Menurut Soewolo (2005) syarat-syarat yang harus dipenuhi oleh suatu cara kontrasepsi yang baik adalah tidak berbahaya, dapat diandalkan, sederhana (sedapat-dapatnya dapat dipasang sendiri), murah, diterima banyak orang, dan dapat terus dipakai.

Salah satu metode kontrasepsi adalah kontrasepsi hormonal atau sering di sebut pil. Metode kontrasepsi tersebut banyak mempunyai efek samping, di antaranya adalah obesitas, jerawat, sakit kepala, keputihan, dan diare. Efek samping tersebut karena adanya penggunaan senyawa hormonal yang digunakan oleh pil ini. Apalagi hormon yang digunakan dalam metode kontrasepsi hormonal adalah steroid sintetik yang antara lain bernama 17-alfa-asetoksi-progesteron. Menurut beberapa penelitian pada hewan coba, bila pil ini digunakan dalam

jangka waktu yang lama maka akan menyebabkan tumor pada payudara (Hendri, 2007).

Kontrasepsi hormonal dari bahan sintetik dapat pula menimbulkan efek samping dari yang ringan sampai yang berat antara lain nausea, mastalgia, pendarahan antar haid, edema, hipertensi berat, kanker dan lain-lain. Dengan demikian kondisi dan kesehatan pemakai kontrasepsi oral dari bahan sintetik perlu diperhatikan, antara lain tidak boleh diberikan pada penderita tromboemboli, hipertensi berat, gangguan fungsi hati, varises, payah jantung dan lain-lain (Sa'roni, 2001).

Menurut Katzung (2002) hormon-hormon kontrasepsi juga mempunyai efek yang besar pada fungsi hati. Sebagian dari efek-efek ini cukup merusak. Efek pada protein serum berasal dari efek estrogen pada sintesis berbagai globulin- α_2 dan fibrinogen. Haptoglobin-haptoglobin serum yang juga berasal dari hati lebih ditekankan daripada dinaikkan oleh estrogen. Efeknya pada metabolisme karbohidrat dan lipid mungkin dipengaruhi oleh perubahan-perubahan dalam metabolisme hati. Menurut Suherman (1977) efek samping yang tergolong tidak ringan antara lain adalah gangguan pada hepar seperti *Cholestatic jaundice*. Penyakit ini dapat terjadi pada pemakaian pil jangka lama atau pada mereka yang pernah mengalami ikterus waktu hamil. Gangguan fungsi ekskresi hepar ini terutama berupa peninggian transaminase, diduga disebabkan estrogen, juga pada mereka yang tidak mengalami ikterus.

Pusat Informasi Penyakit Infeksi (2010) mengatakan bahwa kolestasis merupakan keadaan akibat kegagalan produksi dan atau pengeluaran empedu.

Lamanya menderita kolestasis dapat menyebabkan gagalnya penyerapan lemak dan vitamin A,D,E,K oleh usus, juga adanya penumpukan asam empedu, bilirubin dan kolesterol di hati. Adanya kelebihan bilirubin dalam sirkulasi darah dan penumpukan pigmen empedu pada kulit, membran mukosa dan bola mata disebut jaundice. Pada keadaan ini kulit penderita terlihat kuning, warna urin menjadi lebih gelap, sedangkan faeces lebih terang.

Kerusakan hepar dapat diakibatkan salah satunya adalah dengan masuknya obat atau zat kimia ke dalam tubuh. Kerusakan ini jarang terdeteksi dini. Gejala yang muncul minimal, seperti gangguan pencernaan dan kelelahan. Jauh sebelum kerusakan sebenarnya diketahui, kemungkinan banyak sel hepar sudah rusak, terjadinya akumulasi lemak dan jaringan parut, juga turunnya produksi enzim-enzim hepar dan empedu. Kerusakan hati dapat dideteksi dengan cara mengukur kadar enzim transaminase dalam hati. Seperti yang diungkapkan oleh Syifaiyah, (2008) bahwa adanya kerusakan sel-sel parenkim hati atau permeabilitas membran akan mengakibatkan enzim GOT (*Glutamate Oksaloasetat Transaminase*) dan GPT (*Glutamat Piruvat Transaminase*), arginase, laktat dehidrogenase dan gamma glutamil transaminase bebas keluar sel, sehingga enzim masuk ke pembuluh darah melebihi keadaan normal dan kadarnya dalam darah meningkat. Kedua enzim tersebut akan meningkat terlebih dulu dan peningkatannya lebih drastis bila dibandingkan dengan enzim-enzim lainnya. Oleh karena itu perlu dicari kontrasepsi oral dari bahan tumbuh-tumbuhan untuk memberikan pelayanan alternatif bagi mereka yang tidak cocok menggunakan kontrasepsi oral dari bahan sintetik, dan untuk menghindari efek samping yang tidak diinginkan.

Salah satu tumbuhan yang diduga berpotensi sebagai bahan antifertilitas adalah pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban). Berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Fitriyah (2009) dari segi fertilitas pegagan efektif menaikkan jumlah folikel primer, sekunder dan tertier yaitu pada dosis 75 mg/Kg BB, namun pada dosis 100mg/Kg BB dan 125 mg/Kg BB cenderung menurunkan jumlah folikel primer, sekunder, dan de Graff. Peningkatan jumlah folikel pada dosis tersebut dikarenakan hadirnya zat aktif didalam ekstrak pegagan terutama asiatikosida dan madekassosida yang memiliki peran penting dalam mempercepat sintesis kolagen. Kehadiran kolagen sangat penting untuk pembentukan sel-sel jaringan pengikat didalam korteks ovarium yang menjadi tempat berkembangnya folikel.

Arpia *et al.* (2007) menyatakan bahwa bahan aktif yang terkandung dalam *Centella asiatica* (L.) Urban mampu bekerja baik untuk meningkatkan tingkat granulasi jaringan, protein dan total kolagen. Bahan aktif Centella juga berpotensi untuk mempengaruhi jaringan-jaringan konektif pada pembuluh darah. Bahan aktif Centella, terutama dari golongan triterpenoid juga penting untuk penjagaan kualitas sel-sel granulosa, yang selanjutnya sel-sel granulosa ini sangat dibutuhkan untuk menjaga kualitas sel telur. Sebagaimana yang dinyatakan oleh Suheimi (2007) bahwa hal tersebut dikarenakan didalam sel-sel granulosa terdapat reseptor-reseptor hormon FSH dan LH yang dibutuhkan untuk perkembangan folikel.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Fitriyah (2009) tersebut dijelaskan bahwa pada dosis 100 mg/Kg BB dan 125 mg/Kg BB cenderung

menurunkan jumlah folikel primer, sekunder, tertier dan de Graff. Penurunan jumlah folikel tersebut, diduga karena adanya peranan zat aktif terhadap metabolisme hormonal, terutama terkait dengan metabolisme dan sintesis hormon reproduksi. Keberadaan zat aktif pada dosis tinggi disinyalir mampu menyebabkan *feedback negative* pada pelepasan hormon-hormon gonadotropin. Menurut Robinson (1995), triterpenoid adalah turunan lipid yang merupakan senyawa yang dianggap berperan sebagai senyawa-antara dalam biosintesis steroid, senyawa ini harus dibuat sekurang-kurangnya dalam jumlah kecil oleh semua makhluk yang mensintesis steroid. Dalam jumlah besar zat aktif triterpenoid yang merupakan turunan lipid diduga mampu menyebabkan penghambatan pelepasan LH dan FSH. Pada dosis tinggi, zat aktif triterpenoid diduga mampu memacu terbentuknya estrogen, sehingga kadar estrogen yang tinggi dalam darah akan mempengaruhi hipotalamus untuk mengurangi pelepasan LH dan FSH. Dengan demikian, folikel tertier tidak memiliki LH dan FSH yang cukup untuk melanjutkan perkembangan sampai tahapan de Graff.

Pegagan juga telah terbukti berkhasiat sebagai obat melalui beberapa penelitian ilmiah, salah satunya Pegagan (*Centela asiatica* (L.) Urban) dapat dimanfaatkan sebagai obat tradisional baik dalam bentuk bahan segar, kering maupun dalam bentuk ramuan (jamu). Di Australia telah dibuat obat dengan nama Gotu Kola yang bermanfaat sebagai anti pikun dan anti stres. Di Asia Tenggara pegagan telah banyak dimanfaatkan sebagai obat untuk penyembuhan luka, radang, reumatik, asma, wasir, tuberkulosis, lepra, disentri, demam dan penambah selera makan. Di India dan Sri langka, pegagan dimanfaatkan sebagai obat untuk

memperlancar sirkulasi darah, bahkan dianggap lebih bermanfaat dibandingkan dengan ginko biloba atau ginseng. Pegagan juga digunakan untuk mengobati sakit kulit, syphilis, rematik, epilepsi dan pengobatan lepra (Besung, 2009).

Allah SWT berfirman:

قُلْ أَنْظُرُوا مَاذَا فِي السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ وَمَا تُعْنِي الْآيَاتُ وَالنُّذُرُ عَنْ قَوْمٍ لَا يُؤْمِنُونَ ﴿١٠١﴾

Artinya: *Katakanlah: "Perhatikanlah apa yang ada di langit dan di bumi, tidaklah bermanfaat tanda kekuasaan Allah dan Rasul-rasul yang memberi peringatan bagi orang-orang yang tidak beriman". (Q.S. Yunus/10: 101).*

Berdasarkan ayat tersebut dapat diketahui bahwa segala sesuatu yang diciptakan Allah, baik yang ada di langit ataupun di bumi, hewan ataupun tumbuhan, merupakan tanda kekuasaan Allah yang tidak diciptakan dalam keadaan sia-sia dan dapat diambil manfaatnya bagi manusia yang beriman kepada-Nya.

Allah SWT telah memerintahkan manusia untuk memikirkan alam semesta dan mengambil berbagai hukum serta manfaat darinya, diantaranya adalah manfaat dari tumbuh-tumbuhan yang ada di bumi ini. Allah SWT berfirman dalam Q.S. Asy-syu'araa'/26: 7 yang berbunyi:

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ ﴿٧﴾

Artinya: *Dan Apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik?. (Q.S. Asy-syu'araa'/26: 7).*

Ayat di atas menjelaskan bahwa Allah menumbuhkan tumbuh-tumbuhan yang menghijau dan bermanfaat bagi manusia yang beriman kepada-Nya.

Berdasarkan ilmu Biologi, tumbuh-tumbuhan yang menghijau disebabkan karena banyak mengandung klorofil. Klorofil banyak ditemukan pada tumbuh-tumbuhan terutama di bagian daun. Begitu pula pada daun tumbuhan pegagan, banyak sekali mengandung klorofil serta mengandung sejumlah bahan aktif golongan triterpenoid saponin.

Berdasarkan pemaparan latar belakang di atas, maka perlu diadakan penelitian tentang pengaruh pemberian ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) dosis tinggi sebagai bahan antifertilitas terhadap kadar enzim GPT-GOT dan gambaran histologi hepar mencit (*Mus musculus*) betina, mengingat hati (hepar) merupakan kelenjar terbesar di dalam tubuh. Akibat keterbukaannya mengabsorpsi semua zat, yakni fungsi detoksifikasi serta metabolik lainnya, hati menduduki urutan pertama mendapat pengaruh toksik dari senyawa-senyawa asing. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui keefektifan pegagan dalam dosis tinggi sebagai bahan kontrasepsi alami tanpa adanya efek samping terhadap organ tubuh seperti hati.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan maka dapat diambil rumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah ada pengaruh pemberian ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) dosis tinggi sebagai bahan antifertilitas terhadap kadar enzim GPT-GOT hepar mencit (*Mus musculus*) betina?

2. Apakah ada pengaruh pemberian ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) dosis tinggi sebagai bahan antifertilitas terhadap gambaran histologi hepar mencit (*Mus musculus*) betina?

1.3 Tujuan

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) dosis tinggi sebagai bahan antifertilitas terhadap kadar enzim GPT-GOT hepar mencit (*Mus musculus*) betina.
2. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) dosis tinggi sebagai bahan antifertilitas terhadap gambaran histologi hepar mencit (*Mus musculus*) betina.

1.4 Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah tidak ada pengaruh pemberian ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) dosis tinggi sebagai bahan antifertilitas terhadap kadar enzim GPT-GOT dan gambaran histologi hepar mencit (*Mus musculus*) betina.

1.5 Manfaat Penelitian

Hasil dari penelitian ini diharapkan bermanfaat untuk:

1. Memberikan informasi kepada masyarakat tentang pemanfaatan tumbuhan khususnya pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) sebagai bahan antifertilitas.

2. Menambah pengetahuan tentang kandungan bahan aktif pegagan yang bermanfaat dalam pengembangan ilmu reproduksi.

1.6 Batasan Masalah

Batasan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Hewan coba yang digunakan adalah mencit betina fertil strain Balbc dengan umur \pm 4 bulan dengan berat badan 15 – 24 gr.
2. Ekstrak yang digunakan berasal dari bagian daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) yang dibuat dalam 3 dosis.
3. Parameter dalam penelitian ini meliputi kadar enzim GPT-GOT dan gambaran histologi hepar mencit (*Mus musculus*) betina.

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

2.1 Deskripsi Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban)

Nabi Muhammad SAW bersabda, “Al-Qur’an adalah obat terbaik,” (HR. Ibnu Majah) (Farooqi, 2005). Allah SWT juga telah memerintahkan hamba-Nya untuk menjadikan al-Qur’an dan Sunnah sebagai sumber pertama ilmu pengetahuan. Hal ini dikarenakan keduanya adalah langsung dari sisi Allah SWT dan dalam pengawasan-Nya, sehingga terjaga dari kesalahan, dan terbebas dari segala *vested interest* apapun, karena ia diturunkan dari Yang Maha Berilmu dan Yang Maha Adil. Sehingga tentang kewajiban mengambil ilmu dari keduanya, disampaikan Allah SWT melalui berbagai perintah untuk memikirkan ayat-ayat-Nya. Sebagaimana yang telah difirmankan-Nya dalam Q.S. Yusuf/12: 1-3 yang berbunyi:

الرَّ تِلْكَ ءَايَاتُ الْكِتَابِ الْمُبِينِ ﴿١﴾ إِنَّا أَنْزَلْنَاهُ قُرْءَانًا عَرَبِيًّا لَعَلَّكُمْ تَعْقِلُونَ ﴿٢﴾
نَحْنُ نَقُصُّ عَلَيْكَ أَحْسَنَ الْقَصَصِ بِمَا أَوْحَيْنَا إِلَيْكَ هَذَا الْقُرْءَانَ وَإِنْ كُنْتَ
مِنْ قَبْلِهِ لَمِنَ الْغَافِلِينَ ﴿٣﴾

Artinya: *Alif, laam, raa. ini adalah ayat-ayat kitab (Al Quran) yang nyata (dari Allah). Sesungguhnya Kami menurunkannya berupa Al Quran dengan berbahasa Arab, agar kamu memahaminya. Kami menceritakan kepadamu kisah yang paling baik dengan mewahyukan Al Quran ini kepadamu, dan Sesungguhnya kamu sebelum (kami mewahyukan) nya adalah Termasuk orang-orang yang belum mengetahui. (Q.S. Yusuf/12: 1-3).*

Allah SWT juga telah memerintahkan hamba-Nya untuk menjadikan Nabi SAW sebagai pemimpin dalam segala hal melalui Sunnahnya sebagai sumber pertama ilmu pengetahuan setelah al-Qur'an. Sebagaimana yang telah difirmankan-Nya dalam Q.S. Al Ahzab/33: 21 yang berbunyi:

لَقَدْ كَانَ لَكُمْ فِي رَسُولِ اللَّهِ أُسْوَةٌ حَسَنَةٌ لِّمَن كَانَ يَرْجُوا اللَّهَ وَالْيَوْمَ الْآخِرَ وَذَكَرَ
 اللَّهُ كَثِيرًا ﴿٢١﴾

Artinya: *Sesungguhnya telah ada pada (diri) Rasulullah itu suri teladan yang baik bagimu (yaitu) bagi orang yang mengharap (rahmat) Allah dan (kedatangan) hari kiamat dan Dia banyak menyebut Allah. (Q.S. Al Ahzab/33: 21).*

Allah SWT telah memerintahkan manusia untuk memikirkan alam semesta dan mengambil berbagai hukum serta manfaat darinya, diantaranya adalah manfaat dari tumbuh-tumbuhan yang ada di bumi ini. Allah SWT berfirman dalam Q.S. Asy-syu'araa'/26: 7 dan Q.S. Al Imran/3: 190-191 yang berbunyi:

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ ﴿٧﴾

Artinya: *Dan Apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik?. (Q.S. Asy-syu'araa'/26: 7).*

إِنَّ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ وَأَخْتِلَافِ اللَّيْلِ وَالنَّهَارِ لَآيَاتٍ لِأُولِي الْأَلْبَابِ
 الَّذِينَ يَذْكُرُونَ اللَّهَ قِيَمًا وَقُعُودًا وَعَلَىٰ جُنُوبِهِمْ وَيَتَفَكَّرُونَ فِي خَلْقِ ﴿١٩٠﴾

السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ رَبَّنَا مَا خَلَقْتَ هَذَا بَطْلًا سُبْحَانَكَ فَقِنَا عَذَابَ النَّارِ ﴿١٩١﴾

Artinya: *Sesungguhnya dalam penciptaan langit dan bumi, dan silih bergantinya malam dan siang terdapat tanda-tanda bagi orang-orang yang berakal. (yaitu) orang-orang yang mengingat Allah sambil berdiri atau duduk atau dalam keadan berbaring dan mereka memikirkan tentang penciptaan langit dan bumi (seraya berkata): "Ya Tuhan Kami, Tiadalah*

Engkau menciptakan ini dengan sia-sia, Maha suci Engkau, Maka peliharalah Kami dari siksa neraka. (Q.S. Al Imran/3: 190-191).

Berdasarkan ayat-ayat Al Qur'an di atas, dijelaskan bahwa banyak sekali tumbuhan bermanfaat yang diciptakan oleh Allah SWT, salah satu tumbuhan yang bermanfaat adalah pegagan. Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) merupakan tanaman liar yang banyak tumbuh di perkebunan, ladang, tepi jalan, pematang sawah ataupun di ladang yang agak basah (Besung, 2009). Tumbuhan ini hidup menjalar, mempunyai sulur berakar, daunnya seperti ginjal, melekat pada tangkai yang panjang dan bergerombol menjadi satu putaran batang, tangkai daun agak melebar di bagian bawah kadang-kadang berwarna kemerah-merahan, dan daunnya bisa dimakan sebagai obat (Kashiko, 2004).

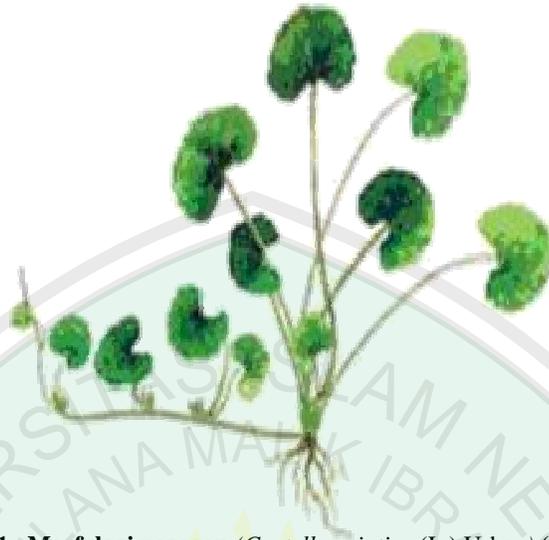
Pegagan tumbuh merayap menutupi tanah, tidak berbatang, tinggi tanaman antara 10-50 cm, memiliki daun satu helaian yang tersusun dalam roset akar dan terdiri dari 2-10 helai daun. Daun berwarna hijau berbentuk seperti kipas, buah pinggang atau ginjal, permukaan dan punggungnya licin, tepinya agak melengkung ke atas, bergerigi, dan kadang-kadang berambut, tulangnya berpusat di pangkal dan tersebar ke ujung serta berdiameter 1-7 cm. Tangkai daun berbentuk seperti pelepah agak panjang berukuran 5-15 cm tergantung dari kesuburan tempat tumbuhnya. Sepanjang tangkai daun beralur dan dipangkalnya terdapat daun sisik yang sangat pendek, licin, tidak berbulu, berpadu dengan pangkal tangkai daun (Winarto dan Surbakti, 2003).

Tangkai bunga pegagan sangat pendek, keluar dari ketiak daun, tersusun dalam karangan seperti payung, berwarna putih sampai merah muda atau agak kemerah-merahan. Jumlah tangkai bunga antara 1-5. Bentuk bunga bundar

lonjong, cekung, dan runcing ke ujung dengan ukuran sangat kecil. Kelopak bunga tidak bercuping serta tajuk bunga berbentuk bulat telur dan meruncing ke bagian ujung (Winarto dan Surbakti, 2003).

Buah pegagan berukuran kecil, panjang 2-2,5 mm, lebar 7 mm, berbentuk lonjong atau pipih, menggantung, baunya wangi, rasanya pahit, berdinding agak tebal, kulitnya keras, berlekuk dua, berusuk jelas, dan berwarna kuning. Sementara itu, akarnya rimpang dengan banyak stolon (akar membentuk rumpun), berkelompok dan lama-kelamaan meluas hingga menutupi tanah, merayap, dan berbuku-buku. Akar keluar dari buku-buku tersebut dan tumbuh menjurus ke bawah atau masuk ke dalam tanah. Akar berwarna agak kemerah-merahan. Perkembangbiakan pegagan bisa dari stolon dan bisa pula dengan biji (Winarto dan Surbakti, 2003).

Pegagan merupakan tumbuhan tropis yang tumbuh di dataran rendah sampai ketinggian 2500 dpl (di atas permukaan laut). Mempunyai rizoma pendek sebagai batang dan geragih-geragih jalar panjang, daun berupa ginjal atau kaki kuda, pinggiran berombak bergerigi. Bunga berbentuk payung berwarna kemerahan, bulat kuning coklat (Hardi, 2010).



Gambar 2.1. Morfologi pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) (Hardi, 2010).

2.1.1 Klasifikasi Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban)

Menurut Besung (2009) klasifikasi ilmiah pegagan adalah sebagai berikut:

Kerajaan Tanaman

Divisi Spermatophyta

Kelas Dicotyledone

Orda Umbellales

Famili Umbelliferae (Apiaceae)

Genus *Centella*

Spesies *Centella asiatica*

2.1.2 Kandungan Bahan Aktif Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban)

Berbagai tumbuhan dapat dimanfaatkan sebagai obat tradisional karena didalamnya mengandung sejumlah zat aktif yang mampu bekerja untuk

memperbaiki kondisi tubuh yang sakit. Peran tumbuhan untuk pengobatan memang tidak dijelaskan secara detail dalam al-Quran. Salah satu ayat al-Quran yang mengarah pada kandungan tumbuhan yang bermanfaat, sebagaimana yang difirmankan Allah dalam Q.S Al-An'am/6: 99 yang berbunyi:

وَهُوَ الَّذِي أَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَخْرَجْنَا بِهِ نَبَاتَ كُلِّ شَيْءٍ فَأَخْرَجْنَا مِنْهُ خَضِرًا نُخْرَجُ مِنْهُ حَبًّا مُتَرَاكِبًا وَمِنَ النَّخْلِ مِنَ النَّخْلِ قِنَوانٌ دَانِيَةٌ وَجَنَّاتٍ مِّنْ أَعْنَابٍ وَالزَّيْتُونَ وَالزُّمَّانَ مُشْتَبِهًا وَغَيْرَ مُتَشَبِهٍ أَنْظُرُوا إِلَى ثَمَرِهِ إِذَا أَثْمَرَ وَيَنْعِهِ إِنَّ فِي ذَٰلِكُمْ لَآيَاتٍ لِّقَوْمٍ يُؤْمِنُونَ ﴿٩٩﴾

Artinya: *Dan Dialah yang menurunkan air hujan dari langit, lalu Kami tumbuhkan dengan air itu segala macam tumbuh-tumbuhan Maka Kami keluarkan dari tumbuh-tumbuhan itu tanaman yang menghijau. Kami keluarkan dari tanaman yang menghijau itu butir yang banyak; dan dari mayang korma mengurai tangkai-tangkai yang menjulai, dan kebun-kebun anggur, dan (kami keluarkan pula) zaitun dan delima yang serupa dan yang tidak serupa. perhatikanlah buahnya di waktu pohonnya berbuah dan (perhatikan pulalah) kematangannya. Sesungguhnya pada yang demikian itu ada tanda-tanda (kekuasaan Allah) bagi orang-orang yang beriman. (Q.S Al-An'am/6: 99).*

Ayat di atas menjelaskan bahwa Allah menumbuhkan tumbuh-tumbuhan yang menghijau dan bermanfaat bagi manusia yang beriman kepada-Nya. Berdasarkan ilmu Biologi, tumbuh-tumbuhan yang menghijau disebabkan karena banyak mengandung klorofil. Klorofil banyak ditemukan pada tumbuh-tumbuhan terutama di bagian daun. Begitu pula pada daun tumbuhan pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban), banyak sekali mengandung klorofil serta mengandung sejumlah bahan aktif golongan triterpenoid saponin.

Tumbuhan mendapatkan makanan dari unsur-unsur esensial yang terdapat di udara bebas dan yang terkandung di dalam tanah, menyerap oksigen dan

karbondioksida. Dari tanah akar menyerap beberapa zat garam mineral yang ada di dalam air. Kemudian seluruh sel-sel tumbuhan melakukan proses yang sempurna dan seimbang pada proses penyerapan dan metabolisme. Namun, inti dari proses penyerapan makanan adalah fotosintesa sinar matahari. Kerja itu tidak akan dapat dilakukan tanpa adanya bagian hijau pada tumbuhan, sama saja apakah itu merupakan daun, batang atau cabangnya. Walau demikian, yang terjadi pada selain dedaunan dapat diabaikan karena biasanya jumlah daunlah yang paling banyak dan paling luas permukaannya yang menghadap ke matahari. Dapat dikatakan bahwa kehidupan tumbuhan dan kehidupan hewan saling berkaitan satu sama lain, saling menyesuaikan diri dengan proses fotosintesa sinar matahari pada dedaunan hijau (Mahran dan Mubasyir, 2006).

Pegagan lebih dikenal dengan sebutan *Centella* memiliki kandungan utama yaitu triterpenoid saponin termasuk *asiaticoside*, *thankuniside*, *isothankuniside*, *madecassoside*, *brahmoside*, *brahmic acid*, *brahminoside*, *madasiatic acid*, *meso-inositol*, *centelloside*, *carotenoids*, *hydrocotylin*, *vellarine*, tanin serta garam mineral seperti kalium, natrium, magnesium, kalsium dan besi (Besung, 2009). Pegagan mengandung berbagai bahan aktif dan yang terpenting adalah triterpenoid saponin, termasuk *asiaticoside*, *centelloside*, *madecassoside*, dan asam asiatik. Komponen yang lain adalah minyak volatil, flavonoid, tanin, fitosterol, asam amino, dan karbohidrat (Besung, 2009).

Pegagan (*Centella asiatica* [L.] Urban) memiliki kandungan triterpenoid saponin (*asiaticoside*) yang dapat merevitalisasi pembuluh darah sehingga peredaran darah ke otak menjadi lancar. Pegagan dapat dipakai sebagai

perangsang saraf memori sehingga dipakai sebagai pengganti ginkgo biloba (Febrianika, 2008).

Centella asiatica (L.) Urban mengandung berbagai bahan aktif dan yang terpenting adalah *triterpenoid saponin*. *Triterpenoid saponin* meliputi *asiaticoside*, *centelloside*, *madecassoside*, dan asam asiatic. Komponen yang lain adalah minyak volatil, flavonoid, tanin, fitosterol, asam amino, dan karbohidrat (Besung, 2009). Kandungan *triterpenoid saponin* pada pegagan berfungsi untuk meningkatkan aktivasi makrofag (Besung, 2009).

2.2 Tinjauan tentang Mencit (*Mus musculus*)

Allah SWT berfirman dalam Q.S. An Nuur/24: 45 yang berbunyi:

وَاللَّهُ خَلَقَ كُلَّ دَابَّةٍ مِّن مَّاءٍ ۖ فَمِنْهُمْ مَّن يَمْشِي عَلَىٰ بَطْنِهِۦ وَمِنْهُمْ مَّن يَمْشِي عَلَىٰ
رِجْلَيْنِ وَمِنْهُمْ مَّن يَمْشِي عَلَىٰ أَرْبَعٍ ۗ يَخْلُقُ اللَّهُ مَا يَشَاءُ ۗ إِنَّ اللَّهَ عَلَىٰ كُلِّ شَيْءٍ قَدِيرٌ



Artinya: Dan Allah telah menciptakan semua jenis hewan dari air, maka sebagian dari hewan itu ada yang berjalan di atas perutnya dan sebagian berjalan dengan dua kaki sedang sebagian (yang lain) berjalan dengan empat kaki. Allah menciptakan apa yang dikehendaki-Nya, Sesungguhnya Allah Maha Kuasa atas segala sesuatu. (Q.S. An Nuur/24: 45).

Berdasarkan ayat di atas Allah SWT menggambarkan tentang sebagian dari hewan berjalan. Ada yang berjalan dengan perutnya, ada yang berjalan dengan kakinya, seperti hewan berkaki dua atau berkaki empat. Fenomena keanekaragaman ini menampakkan keunikan dari segi perbedaan antar spesies dan antar kelompok atau kelas (Rosidi, 2008).

Mencit (tikus putih kecil) merupakan hewan berkaki empat dan merupakan hewan pengerat. Hewan pengerat merupakan hewan yang memenuhi persyaratan sehingga paling banyak digunakan sebagai hewan coba di berbagai penelitian laboratorium. Hewan yang digunakan harus sehat, asal jenis hewan diketahui, jenis kelamin, usia, dan bobot tubuh harus jelas dan seragam. Biasanya digunakan hewan muda dewasa (Yunianto, 2007).

Dalam sebuah hadits Nabi Muhammad SAW bersabda:

عن أبي هريرة قال: قال رسول الله صلى الله عليه وسلم فقدت أمة من بني إسرائيل لا يدري ما فعلت ولا أراها إلا الفار ألا ترونها إذا وضع لها ألبان الأبل لم تشربه وإذا وضع لها ألبان الشاء شربته قال أبو هريرة فحدثن هذا الحديث كعباً

Artinya: *Suatu kaum dari Bani Israil telah hilang lenyap tanpa diketahui sebab apa yang dikerjakan dan tidak terlihat kecil (dalam bentuk) tikus. Tidaklah kamu lihat jika (tikus itu) diberi susu unta ia tidak meminumnya, tetapi jika diberi susu kambing ia meminumnya.* (HR. Bukhari dan Muslim) (Az-Zabidi, 1997).

Hadits tersebut di atas menjelaskan tentang salah satu sifat dari tikus. Tikus merupakan hewan yang bisa memilih makanan yang lebih disukainya (Az-Zabidi, 1997).

2.3 Hormon Reproduksi Betina

Ovarium mensintesis 3 macam hormon, yaitu: estrogen, progesteron, dan relaxin. Estrogen dan progesteron merupakan hormon steroid, sedangkan relaxin merupakan polipeptida (Partodihardjo, 1992). Estrogen merupakan hormon yang berperan penting pada kerja sel granulosa, sel teka, dan sel luteal ovarium. Hormon estrogen ini juga berperan pada reseptor FSH dan LH (Suhaemi, 2006).

Reseptor FSH pada sel granulosa berperan dalam perkembangan folikel. Hormon FSH bersifat obligatori bagi seleksi dan perkembangan folikel dominan. System sinyal reseptor FSH berperan penting dalam pertumbuhan dan diferensiasi folikel dominan melalui kemampuannya membentuk cairan folikel, proliferasi sel, dan ekspresi reseptor LH (Suhaemi, 2007).

Hormon progesteron yang terdapat pada ovarium terbentuk pada bagian folikel, sel-sel ovarium dan korpus luteum (KL). Korpus luteum (KL) adalah jaringan tubuh yang banyak membentuk progesteron. Menurut Husnurizal (2008) penurunan kadar progesteron ini akan merangsang hipofisis anterior melepaskan FSH dan LH, kedua hormon ini bertanggung jawab dalam proses folikulogenesis dan ovulasi, sehingga terjadi pertumbuhan dan pematangan folikel. Folikel-folikel tersebut akhirnya menghasilkan hormon estrogen yang mampu memanifestasikan gejala birahi.

Dalam uterus progesteron mempunyai tiga pengaruh nyata yang meliputi: Pertama; untuk menghambat kontraksi myometrium. Kedua; progesteron merangsang tumbuhnya kelenjar-kelenjar susu uterus pada endometrium. Ketiga; pada spesies tertentu implantasi selalu diikuti oleh proses perkembangan sel-sel permukaan endometrium yang menerima blastocyt yang disebut deciduoma (Partodihardjo, 1992).

2.4 Kontrasepsi

Kontrasepsi adalah upaya untuk mencegah terjadinya kehamilan. Kontrasepsi sangat berkaitan dengan diadakannya program keluarga berencana

(KB). Dipandang dari segi hukum Islam, melakukan KB dengan menjarangkan kelahiran adalah mubah (diperbolehkan oleh Islam). Itupun bila ada hajat atau keperluan pribadi antara suami istri yang bersangkutan dalam rangka mencapai tujuan KB. Namun harus didahului dengan penelitian atau riset oleh suatu Tim Ahli di bidangnya (kesehatan, kependudukan, perekonomian, sosial, pendidikan dan agama). Bila hasil penelitian itu menentukan bahwa KB memang benar-benar perlu dilakukan, maka bolehlah dilaksanakan dalam arti di daerah mana dan sampai jangka waktu yang diperlukan (Madjid, 1992).

Untuk pelaksanaan KB boleh dipergunakan obat-obatan atau alat-alat dan cara-cara yang tidak membahayakan suami istri baik rohani maupun jasmani, seperti: pil, kondom dan azl (Madjid, 1992).

Allah SWT berfirman dalam Q.S. Al-Anfaal/8: 53 dan Q.S. at-Thalaaq/65:

7 yang berbunyi:

ذَلِكَ بِأَنَّ اللَّهَ لَمْ يَكُ مُغَيِّرًا نِعْمَةً أَنْعَمَهَا عَلَىٰ قَوْمٍ حَتَّىٰ يُغَيِّرُوا مَا بِأَنْفُسِهِمْ
وَأَنَّ اللَّهَ سَمِيعٌ عَلِيمٌ ﴿٥٣﴾

Artinya: *Yang demikian itu (siksaan) adalah karena Sesungguhnya Allah sekali-kali tidak akan merubah sesuatu nikmat yang telah dianugerahkan-Nya kepada suatu kaum, hingga kaum itu merubah apa-apa yang ada pada diri mereka sendiri, dan Sesungguhnya Allah Maha mendengar lagi Maha mengetahui.* (QS. Al-Anfaal/8: 53).

لِيُنْفِقَ ذُو سَعَةٍ مِّن سَعَتِهِ ۗ وَمَن قُدِرَ عَلَيْهِ رِزْقُهُ فَلْيُنْفِقْ مِمَّا آتَاهُ اللَّهُ ۚ لَا يُكَلِّفُ
اللَّهُ نَفْسًا إِلَّا مَاءً آتَاهَا ۚ سَيَجْعَلُ اللَّهُ بَعْدَ عُسْرٍ يُسْرًا ﴿٥٤﴾

Artinya: *Hendaklah orang yang mampu memberi nafkah menurut kemampuannya. dan orang yang disempitkan rezkinya hendaklah*

memberi nafkah dari harta yang diberikan Allah kepadanya. Allah tidak memikulkan beban kepada seseorang melainkan sekedar apa yang Allah berikan kepadanya. Allah kelak akan memberikan kelapangan sesudah kesempitan. (QS. at-Thalaaq/65: 7).

Dari ayat-ayat tersebut di atas, ada beberapa petunjuk yang perlu kita laksanakan dalam kaitannya dengan KB:

a. Menjaga Kesehatan Isteri (Ibu si Anak)

Kesehatan ibu si anak perlu dipelihara atau dijaga dengan baik. Maksudnya kesehatan jiwanya diperhatikan karena beban jasmani dan rohani selama dia hamil, melahirkan, menyusui, dan merawat anak selanjutnya. Berkenaan dengan ini al-Qur'an memberikan petunjuk supaya si ibu menyusukan anaknya selama dua tahun. Selama dua tahun (selama menyusui), si ibu biasanya tidak hamil. Hal ini berarti kehamilan itu sudah dapat dijarangkan paling kurang dua setengah tahun. Dengan demikian si ibu tidak menderita.

b. Memikirkan atau Mempertimbangkan Kepentingan Anak

Setelah anak lahir, maka kesehatan jasmani dan rohaninya perlu mendapat perhatian secara wajar, di samping kepentingan pendidikannya di masa mendatang. Air susu ibu perlu diberikan supaya bayi sehat. Di samping bayi sehat, kehamilan pun dapat diperjarang.

c. Memperhitungkan Biaya Hidup Berumah Tangga

Untuk memenuhi keperluan keluarga, baik moril maupun materiil menjadi tanggung jawab suami (ayah si anak), kendatipun dalam soal moril ibu ikut berperan aktif dalam mendidik anak. Seorang suami, sudah dapat memperhitungkan pendapatannya setiap hari atau bulannya, dan berapa orang

yang dapat dibiayai dari hasil pencariannya itu. Jangan sampai si ibu, anak dan suami sendiri sebagai bapak rumah tangga menderita. Yang menjadi pertimbangan bukan hanya biaya untuk sandang, pangan dan papan (rumah) saja, tetapi juga biaya pendidikan dan kesehatan serta keperluan lainnya, sehingga dapat hidup secara wajar dalam suatu rumah tangga.

d. Mempertimbangkan Suasana Keagamaan dalam Rumah Tangga

Biasanya orang bisa saja lalai dan lupa terhadap kewajibannya kepada Allah, kalau dihipit oleh penderitaan hidup. Kalau sudah lupa kepada Allah, maka tipis harapan si bapak dan si ibu dapat menghidupkan suasana keagamaan dalam rumah tangga. Sedangkan ketentraman dan ketenangan jiwa hanya dapat dicapai dengan jalan mengamalkan ajaran agama.

Dalam hadits Nabi disebutkan:

انك ان تذرورتك أغنياً خير من ان تذرهم عائلة يتكفون الناس (متفق عليه)

Artinya: *Sesungguhnya lebih baik bagimu, meninggalkan ahli warismu dalam keadaan berkecukupan daripada meninggalkan mereka menjadi beban atau tanggungan orang banyak* (HR. Muttafaq Alaih) (Hasan, 1996).

Dari hadits tersebut dapat dipahami, bahwa suami isteri sepantasnya mempertimbangkan tentang biaya rumah tangga selagi keduanya masih hidup dan sepeninggalnya nanti. Jangan sampai si anak menderita, apalagi menjadi beban bagi orang lain. Dengan demikian, pengaturan kelahiran anak hendaknya dipikirkan bersama oleh suami isteri (Hasan, 1996).

Menurut Noor, et.al (2002) Imam Al-Ghazali berpendapat, bahwa pengaturan (pencegahan) kehamilan pada dasarnya dibolehkan tanpa memandang

faktor-faktor pendorongnya. Mengenai faktor pendorong sesuatu yang makruh, maka menjadi makruh pula hukumnya. Hal tersebut sesuai dengan firman Allah SWT dalam Q.S. An-Nahl/16: 58-59 yang berbunyi:

وَإِذَا بُشِّرَ أَحَدُهُم بِالْأُنثَىٰ ظَلَّ وَجْهُهُ مُسْوَدًّا وَهُوَ كَظِيمٌ ﴿٥٨﴾ يَتَوَارَىٰ مِنَ الْقَوْمِ
 مِنْ سُوءِ مَا بُشِّرَ بِهِ ۚ أَيُمْسِكُهُ عَلَىٰ هُونٍ ۗ أَمْ يَدُسُّهُ فِي التُّرَابِ ۗ أَلَا سَاءَ مَا
 يَحْكُمُونَ ﴿٥٩﴾

Artinya: *Dan apabila seseorang dari mereka diberi kabar dengan (kelahiran) anak perempuan, hitamlah (merah padamlah) mukanya, dan Dia sangat marah (58). Ia Menyembunyikan dirinya dari orang banyak, disebabkan buruknya berita yang disampaikan kepadanya. Apakah Dia akan memeliharanya dengan menanggung kehinaan ataukah akan menguburkannya ke dalam tanah (hidup-hidup) ?. ketahuilah, Alangkah buruknya apa yang mereka tetapkan itu (59).* (Q.S. An-Nahl/16: 58-59).

Hadits sahih yang diriwayatkan oleh Jabir ra., “Kami melakukan azl pada masa Rasulullah, sedang ketika itu al-Qur’an diturunkan.” Imam Ali ra. berkata, “Tidak bisa disebut mau’udah (penguburan terselubung), kecuali setelah melalui tujuh tahapan,” dan disini dibacakan firman Allah QS. al-Mu’minun ayat 12-14. Al-Hanafiyah berpendapat, mencegah kehamilan dibolehkan dengan syarat memperoleh izin dari isteri, karena kebersamaan hak keduanya terhadap anak (Noor, et. al., 2002).

2.4.1 Mekanisme Kerja Hormon Kontrasepsi

Pemakaian estrogen dan progestin dapat mengganggu fertilitas dengan berbagai cara dan jelas bahwa campuran keduanya menghambat ovulasi. Berbagai efek hormon-hormon ovarium terhadap fungsi gonadotropik dan hipofisis yang

menonjol antara lain estrogen adalah inhibisi sekresi FSH dan dari progesteron adalah inhibisi pelepasan LH. Pengukuran FSH dan LH dalam sirkulasi menunjukkan bahwa kombinasi estrogen progesteron menekan kedua hormon. Jelas bahwa ovulasi dapat dicegah baik dengan inhibisi stimulus ovarium maupun pencegahan pertumbuhan folikel (Herman, 1996).

Pemakaian terus menerus progestin dalam dosis yang cukup menghentikan siklus selama pemberian dan dapat menyebabkan atropi ovarium serta endometrium. Kontrasepsi progestin tunggal menekan bervariasi FSH, LH dan ovulasi yang menjelaskan tingkat etikasinya yang lebih rendah dan pada kombinasinya. Dosis besar estrogen yang digunakan sebagai kontrasepsi setelah senggama menghambat fertilisasi dan nidasi dengan berbagai cara. Motilitas saluran telur mungkin berubah seperti halnya endometrium dan penghentian dosis besar estrogen yang menginduksi perdarahan (Herman, 1996).

Mekanisme kerja estrogen dalam kontrasepsi adalah sebagai berikut:

1. Ovulasi

Estrogen menghambat ovulasi melalui efek pada hipotalamus, yang kemudian mengakibatkan supresi pada FSH dan LH kelenjar hipofise. Penghambatan tersebut tampak dari tidak adanya estrogen pada pertengahan siklus, tidak adanya puncak-puncak FSH dan LH pada pertengahan siklus dan supresi post-ovulasi peninggian progesteron dalam serum dan pregnandiol dalam urine yang terjadi dalam keadaan normal. Ovulasi pun tidak selalu dihambat oleh estrogen dalam pil oral kombinasi (yang berisi estrogen 50 mcg atau kurang), karena estrogen mungkin hanya efektif 95-98% dalam menghambat ovulasi.

Ovulasi juga bisa terhambat karena efek progesteron pada lendir cervix dan lingkungan endometrium serta tuba. Produksi hormon-endogenous memang dihambat, tetapi tidak seluruhnya. Masih ada sedikit estrogen yang dihasilkan ovarium seperti pada fase folikuler dini siklus haid.

2. Implantasi

Implantasi dari *blastocyst* yang sedang berkembang terjadi 6 hari setelah fertilisasi, dan ini dapat dihambat bila lingkungan endometrium tidak berada dalam keadaan optimal. Kadar estrogen atau progesteron yang berlebihan atau pun kurang, atau keseimbangan estrogen-progesteron yang tidak tepat, menyebabkan pola endometrium yang abnormal sehingga tidak baik untuk implantasi. Implantasi dari ovum yang telah dibuahi juga dapat dihambat dengan estrogen dosis tinggi yang diberikan sekitar pertengahan siklus pada sanggama yang tidak dilindungi, dan ini disebabkan karena terganggunya perkembangan endometrium yang normal. Efek inilah rupanya yang menjadi dasar bagi metode kontrasepsi pasca sanggama atau post-coital.

3. Transpor gamet atau ovum

Pada percobaan binatang, transpor gamet atau ovum dipercepat oleh estrogen dan ini disebabkan karena efek hormonal pada sekresi dan peristaltik tuba serta kontraktilitas uterus.

4. Luteolisis

Luteolisis adalah degenerasi dari korpus luteum, yang menyebabkan penurunan yang cepat dari produksi estrogen dan progesteron oleh ovarium, yang selanjutnya menyebabkan dibuangnya jaringan endometrium. Untuk

kelangsungan kehamilan yang baik diperlukan fungsi korpus luteum yang baik. Degenerasi dari korpus luteum menyebabkan penurunan kadar progesteron serum dan selanjutnya mencegah implantasi yang normal, merupakan efek yang mungkin disebabkan oleh pemberian estrogen dosis tinggi pasca sanggama.

Mekanisme kerja progesterone dalam kontrasepsi adalah sebagai berikut:

1. Ovulasi

Ovulasi sendiri mungkin dapat dihambat karena terganggunya fungsi poros hipotalamus-hipofisis-ovarium dan karena modifikasi dari FSH dan LH pada pertengahan siklus yang disebabkan oleh progesteron.

2. Implantasi

Implantasi mungkin dapat dicegah bila diberikan progesteron pra-ovulasi. Ini yang menjadi dasar untuk membuat IUD yang mengandung progesteron. Pemberian progesteron-eksogenous dapat mengganggu kadar puncak FSH dan LH, sehingga meskipun terjadi ovulasi produksi progesteron yang berkurang dari corpus luteum menyebabkan penghambatan dari implantasi. Pemberian progesteron secara sistemik dan untuk jangka waktu yang lama menyebabkan endometrium mengalami keadaan “istirahat” dan atropi.

3. Transpor Gamet atau Ovum

Pengangkutan ovum dapat diperlambat bila diberikan progesterone sebelum terjadi fertilisasi.

4. Lendir serviks yang kental

Dalam 48 jam setelah pemberian progesteron, sudah tampak lendir serviks yang kental, sehingga motilitas dan daya penetrasi dari spermatozoa sangat

terhambat. Lendir serviks yang tidak cocok dengan sperma adalah lendir yang jumlahnya sedikit, kental dan seluler serta kurang menunjukkan *ferning dan spinnbarkeit*.

2.4.2 Efek-efek Hormon Kontrasepsi

Di samping mencegah kehamilan, berbagai efek baik yang tidak diharapkan maupun yang bermanfaat terhadap kesehatan mungkin timbul akibat pemakaian kontrasepsi, misalnya metode barrier membantu melindungi terhadap penyakit akibat hubungan seksual termasuk HIV dan kanker serviks, kontrasepsi oral kombinasi estrogen dan progesteron mengurangi kista payudara ganas, kista ovarium kambuhan, anemia (kekurangan zat besi) tetapi sekaligus juga peningkatan resiko terutama penyakit kardiovaskular (Herman, 1996).

Dari efek yang tidak diharapkan yang paling diperhatikan adalah efek samping kardiovaskular dan induksi atau promosi tumor. Kebanyakan data efek samping kontrasepsi oral diperoleh secara retrospektif dan tanpa kontrol yang memadai. Lagi pula umumnya sediaan yang digunakan mengandung jumlah estrogen dan progestin yang lebih besar dari pada yang banyak digunakan pada saat ini, sehingga banyak pandangan mengenai efek samping kontrasepsi oral sekarang merupakan ekstrapolasi dan data terdahulu. Oleh karena itu penilaian rasio resiko dan manfaat sangat penting agar diperoleh metode kontrasepsi yang efektif dengan risiko sekecil mungkin (Herman, 1996).

Sampai sekarang dikenal tiga macam pil kontrasepsi: 1. Tipe kombinasi, terdiri atas campuran derivat estrogen dan progestin. 2. Tipe sekuensial, terdiri atas 15-16 pil berisi derivat estrogen saja dan 6-5 pil berisi derivat estrogen dan

progestin. 3. Pil yang berisi derivat progestin saja. Yang paling banyak dipakai saat ini ialah tipe kombinasi karena tipe ini dianggap paling aman khasiat kontrasepsinya. Tipe sekuensial sering menimbulkan kegagalan sebagai kontraseptif, karena kadang-kadang pada pertengahan siklus justru terjadi perangsangan LH (Luteinizing Hormone) hingga terjadi ovulasi. Di USA tipe ini sekarang telah ditarik dari peredaran dengan alasan kurang efektif. Di samping itu ada dugaan bahwa resiko untuk mendapat tromboembolisme dan kecenderungan untuk timbulnya adenocarcinoma endometrium pada tipe ini lebih besar. Tipe ke 3 juga sering menimbulkan kegagalan, karena ovulasi masih dapat terjadi dan menstruasi yang tak teratur (Suherman, 1977).

Karena lebih banyaknya pemakaian tipe kombinasi, maka sekarang ini kepustakaan tentang efek samping sebagian besar mengenai pil tipe kombinasi. Efek samping akibat pil ini sangat bervariasi, dari yang ringan sampai yang berat. Keluhan yang paling sering timbul biasanya mirip dengan keluhan pada kehamilan muda dan dikategorikan sebagai efek samping yang ringan antara lain: mual, kadang-kadang sampai muntah, vertigo, sakit kepala, dan bertambahnya berat badan. Keadaan tersebut di atas diduga disebabkan derivat estrogen. Dosis estrogen yang relatif kecil dapat menyebabkan *breakthrough bleeding*. Penurunan *mood* dan inisiatif serta rasa cepat lelah cukup sering terjadi dan diduga karena pengaruh progestin (Suherman, 1977).

Lebih lanjut menurut Suherman (1977) efek samping yang tergolong tidak ringan dapat dibedakan sebagai berikut:

a. Alergi dan gangguan kulit

Gangguan kulit yang terjadi salah satunya adalah timbulnya jerawat. Pil ini dapat menambah pigmentasi pada daerah kulit yang terkena sinar matahari. Di samping itu ada dugaan bahwa estrogen dapat menghambat pembentukan jaringan kolagen baru dalam suatu skin autograft.

b. Gangguan hepar

Cholestatic jaundice dapat terjadi pada pemakaian pil jangka lama atau pada mereka yang pernah mengalami ikterus waktu hamil. Gangguan fungsi ekskresi hepar ini terutama berupa peninggian transaminase, diduga disebabkan estrogen, juga pada mereka yang tak mengalami ikterus.

c. Sistem kardiovaskuler

Peninggian tekanan darah sering dilaporkan mudah terjadi pada mereka yang pernah mengalami hipertensi pada kehamilan. Mekanisme kenaikan tekanan darah ini sebenarnya belum diketahui dengan jelas, hal ini mungkin berhubungan dengan peninggian aktivitas substrat renin yang diduga sebagai akibat derivat estrogen. Pelebaran pembuluh darah vena dapat meningkat pada penderita varises yang pada pemeriksaan histologi terlihat perubahan struktur dan histokimia dari tunika intima dan media.

d. Darah

Hemoglobin tak jelas dipengaruhi, tetapi *serum iron* dan *serum iron binding capacity* meningkat. Ada dugaan bahwa keadaan ini lebih mungkin

disebabkan oleh pengaruh progestin dari pada estrogen. Kalsium dan fosfat mula-mula dapat meninggi, tetapi umumnya kemudian menurun kembali. Laju endapan darah dapat meninggi meskipun sifatnya ringan. Rupa-rupanya derivat progestin dapat merubah bentuk eritrosit.

e. Pembekuan darah

Beberapa faktor pembekuan darah antara lain fibrinogen. Penyebabnya adalah komponen estrogen sintetik atau semi sintetik, terutama pada dosis 100 ug atau lebih. Viskositas darah dan daya agregasi trombosit berkurang. Efek hipoprotrombinemik dari coumarin dapat menurun selama pemakaian pil, diduga penyebabnya adalah estrogen.

2.4.3 Efek Hormon Kontrasepsi pada Hepar

Menurut Katzung (2002) hormon-hormon kontrasepsi juga mempunyai efek yang besar pada fungsi hati. Sebagian dari efek-efek ini cukup merusak. Efek pada protein serum berasal dari efek estrogen pada sintesis berbagai globulin- α_2 dan fibrinogen. Haptoglobin-haptoglobin serum yang juga berasal dari hati lebih ditekan daripada dinaikkan oleh estrogen. Efeknya pada metabolisme karbohidrat dan lipid mungkin dipengaruhi oleh perubahan-perubahan dalam metabolisme hati.

Perubahan-perubahan penting pada eksresi dan metabolisme obat hepatis juga terjadi. Jumlah estrogen yang terlihat selama kehamilan atau yang digunakan dalam agen-agen kontrasepsi oral dapat memperlambat klirens *sulfobromophthalein* dan mereduksi aliran cairan empedu. Jumlah cholic acid meningkat sementara jumlah chenodeoxycholic acid berkurang. Perubahan-

perubahan ini menyebabkan peningkatan kolelitiasis yang dihubungkan dengan penggunaan agen-agen tersebut (Katzung, 2002).

2.5 Hepar

2.5.1 Histologi Hepar

Hati merupakan organ terbesar dalam tubuh manusia, dengan berat 1.200-1.500 gram. Pada orang dewasa berat hati kurang lebih satu per lima puluh berat badan, sedangkan pada bayi sedikit lebih besar per delapan belas berat badan. Hati terbagi menjadi dua lobus kanan dan lobus kiri. Kedua lobus tersebut dipisahkan oleh Ligamentus Falsiforme. Pada bagian inferior terdapat fisura untuk Ligamentus venosum (Maretnowati, 2004).

Menurut Lu (1995), hati adalah organ terbesar dan secara metabolisme paling kompleks di dalam tubuh. Organ ini terlibat dalam metabolisme zat makanan serta sebagian besar obat dan toksikan. Jenis zat yang belakangan ini biasanya dapat mengalami detoksifikasi, tetapi banyak toksikan dapat dibioaktifkan dan menjadi lebih toksik.

Dasar unit fungsional hati adalah lobulus hati yang merupakan struktural silindris dengan panjang beberapa milimeter dan garis tengah 0,8-2 mm. Hati manusia mengandung 50-100 ribu lobulus (Guyton, 1991).

Hepatosit (sel parenkim hati) merupakan sebagian besar organ itu. Hepatosit bertanggung jawab terhadap peran sentral hati dalam metabolisme. Sel-sel ini terletak di antara sinusoid yang terisi darah dan saluran empedu. Sel Kupffer melapisi sinusoid hati dan merupakan bagian penting dari sistem

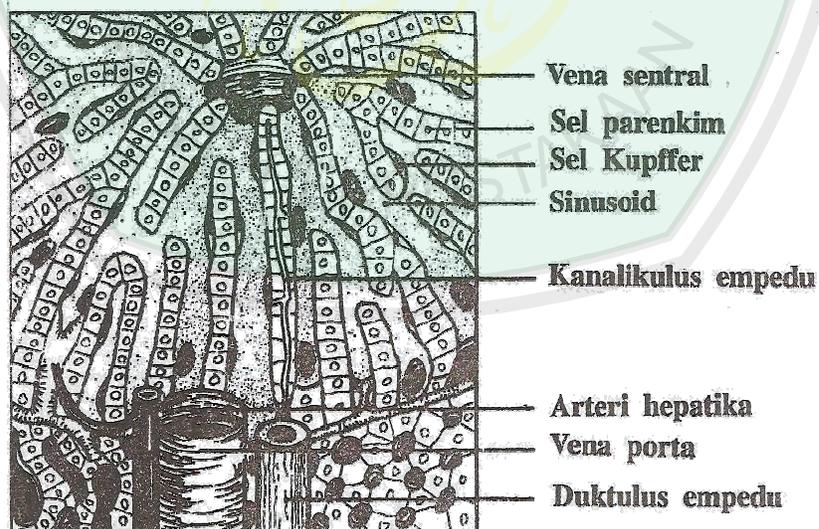
retikuloendotelial tubuh. Darah dipasok melalui vena porta dan arteri hepatis, dan disalurkan melalui vena sentral dan kemudian vena hepatis ke dalam vena kava. Saluran empedu mulai sebagai kanalikuli yang kecil sekali yang dibentuk oleh sel parenkim yang berdekatan. Kanalikuli bersatu menjadi duktula, saluran empedu interlobular, dan saluran hati yang lebih besar. Saluran hati utama menghubungkan duktus kistik dari kandung empedu dan membentuk saluran empedu biasa, yang mengalir ke dalam duodenum (Lu, 1995).

Hati dibagi menjadi lobus kanan dan kiri dengan batas ligamentum falciforme. Sebaliknya pembagian hati secara atas bagian dan divisi-divisi yang berdasarkan atas percabangan arteria hepatis, vena portae, dan ductus hepaticus sesuai dengan segi praktisnya. Satu persatu hati dipisahkan oleh fissure, yang bukan merupakan celah yang dapat dilihat dari luar (Putz, 2006).

Gambar 2.2 Hati, hepar, porta hati, porta hepatis; pita pengikat yang memfiksasi hati dan pembuluh pembuluh darah disayat; tampak dorsal (Putz, 2006)

Hati disebut juga hepar. Ini adalah kelenjar gabungan eksokrin dan endokrin. Sebagai kelenjar eksokrin alat ini menggetahkan empedu. Empedu dialirkan ke duodenum lewat saluran empedu. Untuk sementara empedu itu disimpan dalam kandung empedu (*vesica fellea*). Selain empedu, hati juga memproduksi protein komponen darah, yaitu albumin, protrombin, fibrinogen dan globulin. Sebagai kelenjar endokrin alat ini menghasilkan suatu hormon yang sampai kini belum dapat dideterminasi (Yatim, 1996).

Lebih lanjut lagi menurut Yatim (1996) hati juga berfungsi untuk detoksifikasi zat yang masuk tubuh, dan ampas detoksifikasi itu dibuang lewat empedu. Alat inipun mengolah sari makanan yang diangkut darah dari usus. Pembuluh darah yang mengangkut sari makanan dari usus ke hati itu ialah vena porta. Ia menerima darah pula lewat *arteria hepatica* yang bermuara ke vena cava inferior dekat jantung.



Gambar 2.3 Histologi hepar (Lu, 1995)

Hati terbagi atas tiga lobi (tunggal: lobus). Tiap lobus dibina atas ratusan ribu lobuli, yang tiap lobulus berbentuk heksagonal. Lobulus dibina atas sel hati (hepatosit). Sel-sel itu tersusun berupa deretan-deretan membentuk lempeng-lempeng. Lempeng-lempeng dalam satu tubulus tersusun radial, dan di tengah lobulus ada saluran yang disebut *vena central*. Sudut antara lobuli bersebelahan diisi oleh *saluran porta*. Karena terdiri dari tiga komponen, yaitu arteri, vena dan saluran empedu, maka saluran porta ini sering disebut *triad* atau *segitiga Kiernan* (Yatim, 1996).

Antara lempeng-lempeng ada rongga membentuk saluran-saluran yang tidak rata, disebut *sinusoid*. Darah masuk lobulus lewat sinusoid, dan keluar lewat vena central. Antara hepatosit ada *canaliculi* yang menyalurkan empedu keluar lewat saluran empedu yang berada di daerah triad. Sinusoid lebih besar daripada kapiler darah, lagi pula diameternya tidak teratur dan dindingnya tak rata. Sel yang membina dinding sinusoid termasuk endotel. Pada banyak tempat pada dinding itu terdapat pula *sel Kupffer*, suatu jenis sel yang tergolong makrofag (Yatim, 1996).

Hepatosit berbentuk polihedral, dengan sisi paling sedikit enam. Inti besar dan bundar, dan selaput inti berpermukaan rata. Pada umumnya inti hanya satu, sekitar 25% hepatosit berinti dua. Suatu kekhasan hepatosit dibanding sel somatis lain dalam tubuh, ialah karena ia adalah poliploid: 70% diantaranya adalah 4N, 2% 8N. Kromatin dalam inti tampak membentuk bercak tersebar. Nukleolus ada satu, ada juga yang lebih. Sitoplasma mengandung banyak butir glikogen, hasil olahan glukosa yang dibawa dari usus (Yatim, 1996).

2.5.2 Fungsi Hepar

Hati merupakan organ parenkim yang berukuran terbesar dan menduduki urutan utama dalam hal banyaknya kerumitan dan ragam dari fungsi hati. Hati sangat penting dalam mempertahankan hidup dan berperan dalam hampir setiap fungsi metabolik tubuh, dan khususnya bertanggung jawab atas lebih dari 500 aktifitas yang berbeda. Telah dilakukan penelitian pada hewan coba, bahwa pengambilan 80%-90% parenkim hati, hewan masih dapat menunjukkan fungsi hati yang normal. Sehingga untuk menghabiskan daya cadangan ini, diperlukan penyakit yang mengenai seluruh parenkim hati (Maretnowati, 2004).

Hati adalah organ yang memegang peranan penting dalam proses metabolisme tubuh. Metabolisme merupakan proses yang berlangsung terus-menerus dimana molekul-molekul dasar seperti asam amino, karbohidrat dan asam lemak dibentuk menjadi struktur sel atau simpanan energi yang kemudian diuraikan dan digunakan untuk menjalankan fungsi-fungsi sel. Hati juga memodifikasi obat dan toksin menjadi inaktif atau larut air, membentuk protein plasma seperti albumin dan globulin, menghasilkan cairan empedu, dan sebagai imunitas (sel Kupffer) (Maretnowati, 2004).

Fungsi hati dalam metabolisme protein salah satunya ditentukan dengan pemeriksaan total protein dalam darah. Protein dalam serum sebagian besar terdiri dari albumin dan globulin, sedangkan dalam plasma terdiri dari albumin, globulin dan fibrinogen. Sel-sel parenchym hati membuat sebagian besar dari albumin, alfa-globulin, beta-globulin dan fibrinogen, sedangkan gamma-globulin disintesa dalam RES, dan nilai total protein berkurang atau menurun pada gangguan fungsi

hati. Tugas utama plasma protein adalah pengikat air dan fungsi transformasi disamping itu juga sebagai buffer dan kolloid lindung, yang mengandung antibody dan faktor-faktor untuk pembekuan darah. Kadar protein dalam darah tergantung dari banyaknya protein dan banyaknya air dalam darah (Zubaedah, 1994).

2.6 Enzim Transaminase

Enzim merupakan protein globular yang umumnya berfungsi sebagai biokatalisis pada semua proses kimia dalam makhluk hidup sehingga disebut *life is enzyme*. Enzim berasal dari kata Yunani (*en* = dalam dan *zyme* = bahan adonan roti) yang berarti in yeast atau sesuatu yang terdapat di dalam ragi. Enzim mampu meningkatkan reaksi kimia tetapi tidak diubah oleh reaksi yang dikatalisisnya serta tidak mengubah kedudukan normal dari kesetimbangan kimia (Toha, 2005).

Enzim bekerja sebagai katalisa, baik ekstra maupun intraseluler. Dihasilkan dalam retikulum endoplasma. Enzim yang dihasilkan sedikit saja, tetapi kemampuannya sangat besar. Oleh enzim segala proses kimia berjalan hemat, cepat, membutuhkan energi pengaktifan (*activation energy*) yang rendah untuk dapat berlangsungnya reaksi, dan pada akhir reaksi, panas yang timbul sedikit sekali (Yatim, 2003).

Transaminase merupakan suatu enzim intraseluler yang terlibat dalam metabolisme karbohidrat dan asam amino. Kelompok enzim akan mengkatalisis pembebasan gugus asam amino dari kebanyakan asam L-amino. Prosesnya disebut transaminase, yaitu gugus asam amino dipindahkan secara enzimatik ke

atom karbon asam pada asam ketoglutarat, sehingga dihasilkan asam keto sebagai analog dengan asam amino yang bersangkutan (Lehninger, 1982). SGOT dan SGPT adalah dua macam enzim transaminase yang paling sering dihubungkan dengan kerusakan sel hepar (Sukarman dan Orbayinah, 2009).

Pada cedera sel hati terjadi kerusakan membran sel dan organela yang akan menyebabkan enzim intrasel masuk ke dalam pembuluh darah sehingga kadar enzim meningkat dalam darah. Enzim-enzim ini ialah;

1. *Serum Glutamate Oxalocetate Transaminase (SGOT)*

Enzim ini berfungsi memperantarai reaksi antara asam aspartat dan asam alfa-ketoglutarat, enzim ini banyak dijumpai di jantung, otot skelet dan ginjal. Bila jaringan tersebut mengalami kerusakan yang akut, kadarnya akan meningkat. Hal ini diduga disebabkan karena bebasnya enzim intraseluler dari sel-sel yang rusak ke dalam sirkulasi. Kadar yang sangat meningkat terdapat pada nekrosis hepatoseluler dan infark miokard (Sacher dan Mcpherson, 2004).

2. *Serum Glutamate Pyruvate Transaminase (SGPT)*

Enzim ini mengkatalisis perpindahan reversibel satu gugus amino antara alanin dan asam alfa-ketoglutarat yang berfungsi dalam pembentukan asam-asam amino yang dibutuhkan untuk menyusun protein di hati (Sacher dan Mcpherson, 2004), enzim ini dapat dijumpai paling banyak di hati, sedang di jantung dan otot skelet agak kurang jika dibanding dengan SGOT. Kadar dalam serum meningkat terutama pada kerusakan dalam hati, jika dibanding dengan SGOT (Sulaiman, 1990).

Beberapa transaminase yang paling penting yang dinamakan sesuai dengan molekul pemberi aminonya adalah:

1. *Glutamate Pyruvate Transaminase* (GPT) merupakan enzim yang banyak ditemukan pada organ hepar terutama pada mitokondria. GPT memiliki fungsi dalam pengiriman karbon dan nitrogen dari otot ke hati. Dalam otot rangka, piruvat ditransaminasi menjadi alanin sehingga menghasilkan penambahan rute transport nitrogen dari otot ke hati (Syifaiyah, 2008). Enzim ini lebih spesifik ditemukan pada hepar terutama di sitoplasma sel-sel parenkim hepar.
2. *Glutamate Oxaloasetate Transaminase* (GOT) merupakan enzim yang banyak ditemukan pada organ hepar terutama pada sitosol. GOT diperlukan oleh tubuh untuk mengurangi kelebihan amonia. Enzim GOT lebih spesifik ditemukan pada organ jantung, otot, pancreas, paru-paru dan juga otot skelet (Syifaiyah, 2008).

Seperti yang telah dijelaskan diatas bahwa GOT yang sekarang lebih dikenal dengan *Aspartat Transaminase* (AST) maupun GPT atau *Alanin Transaminase* (ALT) merupakan enzim yang banyak terdapat dalam organ hati. Karena itu peningkatan kadar enzim ini pada serum dapat dijadikan indikasi terjadinya kerusakan jaringan yang akut. Ketika terjadi kerusakan pada hati, maka sel-sel hepatositnya akan lebih permeabel sehingga enzim ini bocor ke dalam pembuluh darah sehingga menyebabkan kadarnya meningkat pada serum (Sherlock, 1993).

Pada dasarnya enzim GPT dan GOT bekerja dalam cairan intraseluler, akan tetapi dalam kenyataannya selalu ada enzim yang terlacak diluar sel seperti

pada darah. Keadaan ini antara lain disebabkan oleh adanya sel-sel yang mati dan pecah sehingga isinya tumpah keluar (Syifaiah, 2008). Dalam keadaan normal, kadar enzim intrasel dalam darah selalu rendah dan mempunyai harga maksimum. Karena itu jika ditemukan dalam kadar yang tinggi dari enzim intrasel yang melampaui harga maksimum normal, mestilah terjadi suatu kerusakan pada sel sehingga isinya bocor keluar (Syifaiah, 2008).

Aspartat amino transferase (AST) atau serum glutamic oxaloasetic transaminase (SGOT) dan alanin amino transferase (ALT) atau serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT) merupakan enzim-enzim intraseluler yang berada di jantung, hepar, dan jaringan skelet. Zat ini terlepas dan masuk ke peredaran darah jika jaringan mengalami kerusakan nekrosis atau terjadinya perubahan permeabilitas sel. Enzim ini biasa dipakai untuk diagnosa dini dari viral hepatitis. Pada keadaan obstruksi ikterus, tumor hepar, primer maupun sekunder, kadar enzim ini dalam plasma naik 50-100 unit. Jumlah zat ini meningkat pada kerusakan sel hepar dan infark miokardial (Yunianto, 2007).

Kadar ALT normal adalah 10-35 U/I, sedangkan AST berkisar antara 3-83 U/I. Kadar ALT serum pada hepatitis akut serta kerusakan hati akibat penggunaan obat dan zat kimia dengan setiap serum mencapai 200-4000 U/I. Rasio SGPT/SGOT merupakan salah satu indikator terjadinya kerusakan hepar kronik maupun akut (Yunianto, 2007).

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian tentang pengaruh pemberian ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) dosis tinggi sebagai bahan antifertilitas terhadap kadar enzim GPT-GOT dan gambaran histologi hepar mencit (*Mus musculus*) betina merupakan penelitian eksperimental yang menggunakan rancangan acak lengkap (RAL) dengan 6 ulangan. Perlakuan yang digunakan adalah kontrol dan mencit yang diberi ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) dengan 3 dosis yang berbeda.

3.2 Variabel Penelitian

Variabel yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari 3 variabel yang meliputi: 1) variabel bebas, 2) variabel terikat dan 3) variabel terkendali. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban), yang dibuat dalam 3 dosis, yaitu: 125 mg/kg BB, 200 mg/kg BB dan 275 mg/kg BB; yang termasuk variabel terikat yang digunakan adalah kadar enzim GPT-GOT dan gambaran histologi hepar mencit; sedangkan variabel terkendali adalah mencit (*Mus musculus*) betina fertil strain Balbc yang diberi makan pelet dan diberi minum secara ad libitum (berlebih).

3.3 Tempat dan Waktu

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Biosistematik Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang, pada bulan Februari-April 2010.

3.4 Populasi dan Sampel

Penelitian ini menggunakan hewan coba mencit (*Mus musculus*) betina dengan umur \pm 4 bulan, berat badan 16-24 gram dan jenis kelamin betina dari strain Balbc. Perkiraan besar sampel yang digunakan adalah sekitar 24 ekor mencit (*Mus musculus*) betina yang dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan, setiap kelompok perlakuan terdiri dari 6 ekor mencit (*Mus musculus*) betina sebagai ulangan.

3.5 Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian meliputi: kandang pemeliharaan, spektrofotometer, disposable syringe 1 ml, sonde lambung hasil modifikasi dari spuit 3 ml dan pediatric feeding tube Fr.5, timbangan analitik, corong buchner, perangkat rotary evaporator vacuum, tabung eppendorf, labu ukur 100 ml, gelas ukur 10 ml, beaker glass 50 ml, beaker glass 500 ml, pengaduk gelas, hot plate, corong gelas, pipet tetes, dissecting set, papan seksi, botol organ, objek glass, deck glass, kaset cetakan, tissue processor, tissue embedding, microtome, water bath, mikroskop binokuler Nikon E 100.

Bahan yang digunakan adalah mencit (*Mus musculus*) betina fertil strain Balbc diperoleh dari Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya, pelet, air sumur, serbuk daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) diperoleh dari Balai Materia Medika Batu, Preparat hormone Prostaglandin (PGF₂α) merek dagang Lutalyse buatan Pfizer Australia diperoleh dari Loka Penelitian Sapi Potong Grati Pasuruan, larutan PBS, SGPT reagen kit, SGOT reagen kit, Na CMC, NaCl fisiologis 0,9%, aquades, cloroform, formalin 10%, ethanol (50%, 70%, 75%, 80%, 90%, 96% dan absolut), parafin, running tap water, xylene, meyer hematoshirine dan eosin stain.

3.6 Kegiatan Penelitian

3.6.1 Persiapan Hewan Coba

Hewan coba mulai dikandangkan 2 minggu sebelum perlakuan untuk proses aklimasi pada suhu kamar (20-25°C) dan fotoperiode 13/11 jam siklus gelap terang. Selama proses aklimasi ini mencit diberi makan pelet dan diberi minum secara ad libitum (berlebih).

3.6.2 Pembagian Kelompok Sampel

Penelitian ini menggunakan 4 kelompok perlakuan, masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor mencit sebagai ulangan. Kelompok perlakuan dibagi sebagai berikut:

- a. Kelompok I (kontrol): Mencit yang diberi 0,5 ml Na CMC 0,5%.
- b. Kelompok II: Mencit yang diberi ekstrak pegagan dengan dosis 125 mg/kg BB + 0,5 ml Na CMC 0,5%.

c. Kelompok III: Mencit yang diberi ekstrak pegagan dengan dosis 200 mg/kg BB + 0,5 ml Na CMC 0,5%.

d. Kelompok IV: Mencit yang diberi ekstrak pegagan dengan dosis 275 mg/kg BB + 0,5 ml Na CMC 0,5%.

3.6.3 Pembuatan Ekstrak

Pembuatan ekstrak pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) dilakukan melalui tahapan sebagai berikut:

1. Serbuk daun pegagan yang telah halus dimaserasi dengan pelarut ethanol 70% selama 24 jam sambil sesekali diaduk.
2. Serbuk yang telah dimaserasi disaring dengan corong bunchner.
3. Filtrat yang diperoleh dipekatkan dengan menggunakan rotary evaporator suhu 40°C sampai diperoleh ekstrak kental.
4. Ekstrak kental yang dihasilkan selanjutnya disimpan dan digunakan untuk perlakuan.

3.6.4 Pembuatan Sediaan Larutan CMC Na 0,5%

Sediaan larutan CMC Na 0,5% dibuat dengan menaburkan 500 mg CMC Na kedalam 10 ml aquadest panas, kemudian dibiarkan selama kurang lebih 15 menit sampai berwarna bening dan berbentuk menyerupai jel. Selanjutnya diaduk hingga menjadi massa yang homogen dan diencerkan dalam labu ukur dengan aquadest hingga volume 100 ml.

3.6.5 Penyerentakan Siklus Birahi

Sebelum diberikan perlakuan maka perlu dilakukan penyerentakan birahi. Hal ini dilakukan karena hewan coba yang digunakan berjenis kelamin betina

yang cenderung dipengaruhi oleh siklus birahi. Penyerentakan dilakukan dengan memberikan preparat hormon prostaglandin sebanyak 0,5 mg yang diinjeksikan secara intramuskular sebanyak 0,1 ml.

3.6.6 Penentuan Fase

Mempersiapkan cotton buds, cover glass, objek glass, giemsa dan mikroskop yang akan digunakan untuk ulas vagina. Memasukkan cotton buds ke lubang vagina untuk mendapatkan lendir, lalu meletakkan lendir tersebut ke objek glass dan diberi Giemsa. Setelah pemberian giemsa lalu ditutup dengan cover glass. Setelah itu memeriksa ulas vagina dengan mikroskop untuk menentukan fase

3.6.7 Pemberian Perlakuan

Ekstrak pegagan diberikan pada betina fertil secara oral setelah 3 hari injeksi hormon prostaglandin. Pemberian ekstrak dilakukan selama 30 hari dengan menimbang ekstrak kental sesuai dosis yang telah ditentukan dan diencerkan dengan larutan CMC Na 0,5% sebanyak 0,5ml agar tidak melebihi kapasitas gastrik mencit.

3.6.8 Pengambilan Sampel untuk Pengamatan Gambaran Histologis Hepar

Mencit (*Mus musculus*) Betina

Pembedahan dilakukan setelah 30 hari masa perlakuan dengan langkah sebagai berikut :

1. Hewan coba dianastesi secara inhalasi dengan menggunakan cloroform.
2. Dilakukan pembedahan secara vertikal dari daerah abdomen posterior menuju anterior dengan membuka daerah rongga perut dan rongga dada.

3. Hepar difiksasi dalam larutan formalin 10%.
4. Hasil yang diperoleh kemudian dikelompokkan berdasarkan kelompok perlakuan.

3.6.9 Pembuatan Preparat Histologi Hepar Mencit (*Mus musculus*) Betina

Pembuatan preparat histologi hepar dilakukan dengan langkah sebagai berikut:

1. Tahap Fiksasi

Pada tahap ini, hepar difiksasi pada larutan formalin 10% selama 1 jam, diulang sebanyak 2 kali pada larutan yang berbeda.

2. Tahap Dehidrasi

Pada tahap ini, hepar yang telah difiksasi kemudian didehidrasi pada larutan ethanol 70 % selama 1 jam, kemudian dipindahkan dalam larutan ethanol 80%, dilanjutkan kedalam larutan ethanol 95 % sebanyak 2 kali dan dalam ethanol absolut selama 1 jam dan diulang sebanyak 2 kali pada ethanol absolut yang berbeda.

3. Tahap Clearing (Penjernihan)

Pada tahap ini, hepar yang telah didehidrasi kemudian diclearing untuk menarik kadar ethanol dengan menggunakan larutan xylene I selama 1,5 jam dan dilanjutkan ke larutan xylene II selama 1,5 jam.

4. Tahap Embedding

Pada tahapan ini, hepar dimasukkan kedalam kaset dan diinfiltrasi dengan menuangkan paraffin yang dicairkan pada suhu 60oC, kemudian paraffin dibiarkan mengeras dan dimasukkan ke dalam freezer selama \pm 1 jam.

5. Tahap Sectioning (pemotongan)

Pada tahapan ini, hepar yang sudah mengeras dilepaskan dari kaset dan dipasang pada mikrotom kemudian dipotong setebal 5 micron dengan pisau mikrotom. Hasil potongan dimasukkan ke dalam water bath bersuhu 40°C untuk merentangkan hasil potongan, hasil potongan kemudian diambil dengan object glass dengan posisi tegak lurus dan dikeringkan.

6. Tahap Staining (Pewarnaan)

Hasil potongan diwarnai dengan hematoxilin eosin (pewarnaan HE) melalui tahapan sebagai berikut :

- A) Preparat direndam dalam larutan xylene I selama 10 menit.
- B) Preparat diambil dari xylene I dan direndam dalam larutan xylene II selama 5 menit.
- C) Preparat diambil dari xylene II dan direndam dalam ethanol absolut selama 5 menit.
- D) Preparat diambil dari ethanol absolut dan direndam dalam ethanol 96 % selama 30 detik.
- E) Preparat diambil dari ethanol 96% dan direndam dalam ethanol 50% selama 30 detik.
- F) Preparat diambil dari ethanol 50% dan direndam dalam running tap water selama 5 menit.
- G) Preparat diambil dari running tap water dan direndam dalam meyer hematoshirin selama 1-5 menit.

- H) Preparat diambil dari larutan meyer dan direndam dalam running tap water selama 2-3 menit.
- I) Preparat diambil dari running tap water dan direndam dalam pewarna eosin selama 1-5 menit.
- J) Preparat diambil dari larutan eosin kemudian dimasukkan dalam ethanol 75 % selama 5 detik, kemudian dimasukkan ke dalam ethanol absolute selama 5 detik diulang 3 kali pada ethanol absolut yang berbeda.
- K) Preparat diambil dan direndam dalam xylene III selama 5 menit, kemudian dipindahkan dalam xylene IV selama 5 menit dan terakhir dipindahkan ke dalam xylene V selama 10 menit.
- L) Preparat diangkat dan dikeringkan.
- M) Preparat ditutup menggunakan deckglass.

3.6.10 Pembuatan Homogenat Hepar

Mencit dibedah dan diperfusi pada bagian jantung kemudian hepar dicuci dengan menggunakan larutan PBS 10 mM. Hepar ditimbang dengan kisaran berat sampai 0,5 gr. Kemudian digerus dengan mortar. Selanjutnya ditambah dengan 10 kali volume NaCl 0,9% dan dihomogenkan sampai rata. Homogenat hepar disentrifugasi dengan kecepatan 8000 rpm selama 10 menit. Supernatan dipisahkan dengan pelet dan diletakkan dalam tabung ependorf.

3.6.11 Pengukuran GPT dan GOT

Mengambil reagen 1 dan reagen 2 dengan perbandingan (4:1) kemudian reagen 2 dengan supernatan 100 μ l dicampur hingga homogen. Selanjutnya ditambah dengan reagen 1 dan dihomogenkan. Setelah itu mengukur

absorbansinya dengan menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang 365 nm.

3.6.12 Pengamatan Preparat Histologi Hepar Mencit (*Mus musculus*) Betina

Preparat diamati melalui mikroskop binokuler Nikon E 100 untuk melihat gambaran histologi hepar mencit (*Mus musculus*) betina setelah pemberian ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) dosis tinggi.

3.7. Data dan Teknik Pengambilan Data

Data penelitian ini berupa kadar GPT - GOT yang diperoleh dengan cara mengukur menggunakan spektrofotometer, data yang diperoleh dimasukkan dalam tabel sebagai berikut:

Tabel kadar GPT pada hepar mencit

Perlakuan	Kadar GPT (U/l)					
	I	II	III	IV	V	VI
1.						
2.						
3.						
4.						

Tabel kadar GOT pada hepar mencit

Perlakuan	Kadar GOT (U/l)					
	I	II	III	IV	V	VI
1.						
2.						
3.						
4.						

Untuk preparat histologi hepar diamati secara kualitatif di bawah mikroskop kemudian dilakukan pengamatan kerusakan atau kelainan histologi hati.

3.8. Analisis Data

Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) sebagai bahan antifertilitas terhadap kadar enzim GPT-GOT hepar dilakukan uji ANOVA One Way. Jika hasil uji ANOVA menunjukkan H_0 ditolak maka akan di uji lanjut menggunakan uji BNT 95 %.



BAB IV

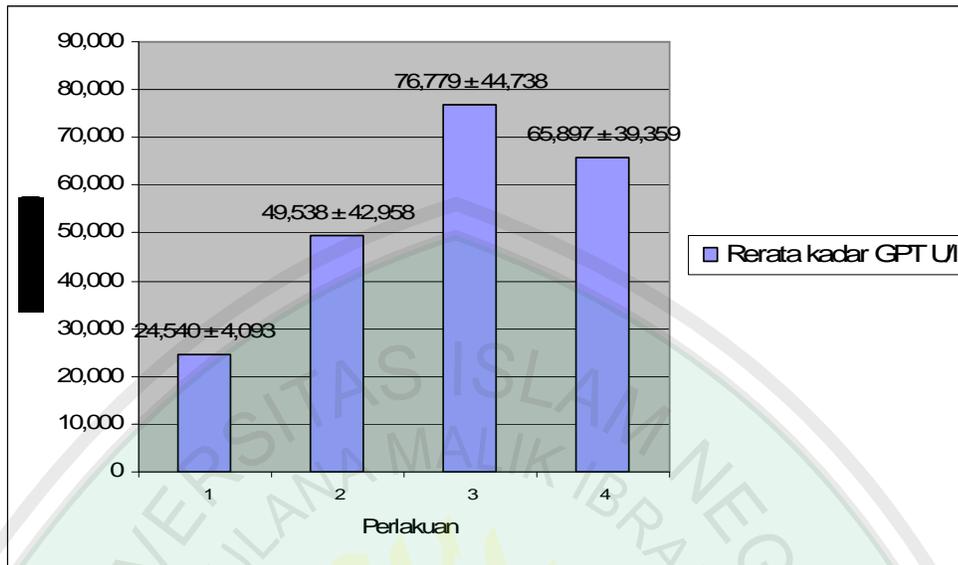
HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Sel hepar mengandung berbagai enzim, beberapa diantaranya penting untuk diagnostik karena dialirkan ke pembuluh darah, aktivitasnya dapat diukur sehingga dapat menunjukkan adanya penyakit hati atau tingkat keparahannya (Putriani, 2007). Kelainan hati dapat diketahui dengan melakukan pemeriksaan kadar enzim transaminase. Jenis enzim yang sering digunakan untuk mengetahui kelainan hati adalah *Glutamate Pyruvate Transaminase* (GPT) dan *Glutamate Oxaloasetate Transaminase* (GOT). Berdasarkan penelitian yang dilakukan terhadap kadar enzim (GPT-GOT) dan gambaran histologi pada hepar mencit setelah pemberian ekstrak daun pegagan dosis tinggi sebagai bahan antifertilitas dengan 3 dosis yang berbeda, diperoleh hasil sebagaimana yang akan diuraikan berikut ini.

4.1.1 Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) Dosis Tinggi sebagai Bahan Antifertilitas terhadap Kadar Enzim GPT Hepar Mencit (*Mus musculus*) Betina

Berdasarkan data rata-rata yang diperoleh dari pengukuran kadar enzim GPT pada hepar mencit dapat diketahui bahwa pemberian ekstrak daun pegagan dosis tinggi sebagai bahan antifertilitas cenderung dapat meningkatkan kadar enzim GPT pada hepar mencit, meskipun peningkatannya tidak sesuai dengan peningkatan dosis yang diberikan. Hal tersebut dapat dilihat pada gambar 4.1.



Gambar 4.1 Diagram nilai rata-rata perubahan kadar enzim GPT pada hepar mencit setelah pemberian perlakuan ekstrak daun pegagan

Keterangan:

Perlakuan 1 = Kontrol (0,5 ml Na CMC 0,5%)

Perlakuan 2 = Dosis 1 (125 mg/kg BB)

Perlakuan 3 = Dosis 2 (200 mg/kg BB)

Perlakuan 4 = Dosis 3 (275 mg/kg BB)

Data yang diperoleh dari hasil perhitungan kadar enzim GPT pada hepar mencit setelah pemberian ekstrak daun pegagan dosis tinggi sebagai bahan antifertilitas dengan 3 dosis yang berbeda dapat dilihat pada lampiran 3. Data yang diperoleh selanjutnya dianalisis dengan menggunakan analisis variansi (ANOVA). Ringkasan hasil perhitungan ANOVA mengenai pengaruh pemberian ekstrak daun pegagan dosis tinggi sebagai bahan antifertilitas terhadap kadar enzim GPT pada hepar mencit dapat dilihat pada tabel 4.1.

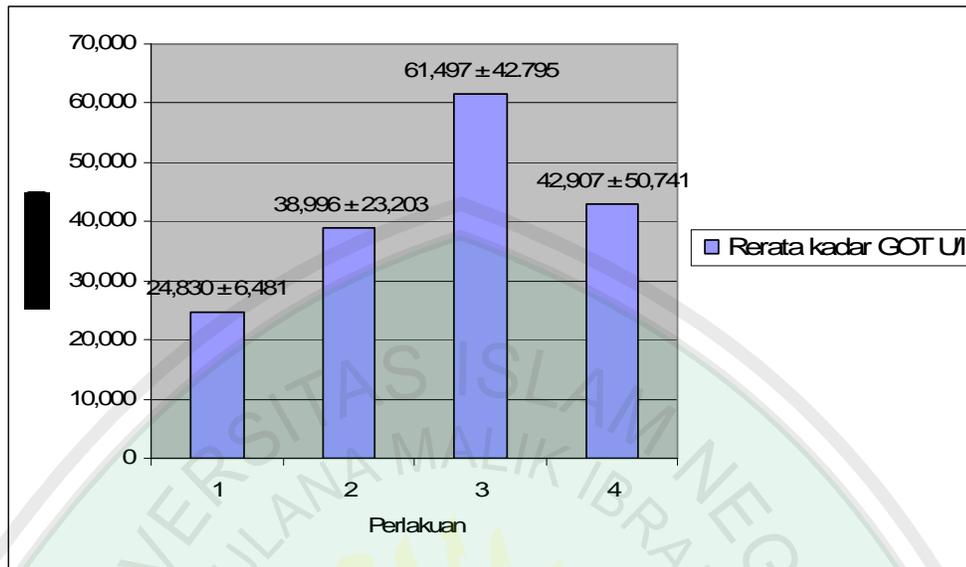
Tabel 4.1 Ringkasan Anava Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) Dosis Tinggi sebagai Bahan Antifertilitas terhadap Kadar Enzim GPT Hepar Mencit (*Mus musculus*) Betina

SK	db	JK	KT	F hit	F tab
Perlakuan	3	9288,613	3096,204	2,288	3,10
Galat	20	27064,243	1353,212		
Total	23	36352,856			

Dari tabel 4.1 dapat diketahui bahwa $F_{\text{hitung}} < F_{\text{tabel}}$. Sehingga hipotesis nol (H_0) diterima dan hipotesis 1 (H_1) ditolak. Dari pernyataan tersebut dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak daun pegagan dosis tinggi sebagai bahan antifertilitas tidak ada pengaruh yang nyata terhadap kadar enzim GPT pada hepar mencit.

4.1.2 Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) Dosis Tinggi sebagai Bahan Antifertilitas terhadap Kadar Enzim GOT Hepar Mencit (*Mus musculus*) Betina

Berdasarkan data rata-rata yang diperoleh dari pengukuran kadar enzim GOT pada hepar mencit dapat diketahui bahwa pemberian ekstrak daun pegagan dosis tinggi sebagai bahan antifertilitas cenderung dapat meningkatkan kadar enzim GOT pada hepar mencit, meskipun peningkatannya tidak sesuai dengan peningkatan dosis yang diberikan. Hal tersebut dapat dilihat pada gambar 4.2.



Gambar 4.2 Diagram nilai rata-rata perubahan kadar enzim GOT pada hepar mencit setelah pemberian perlakuan ekstrak daun pegagan

Keterangan:

Perlakuan 1 = Kontrol (0,5 ml Na CMC 0,5%)

Perlakuan 2 = Dosis 1 (125 mg/kg BB)

Perlakuan 3 = Dosis 2 (200 mg/kg BB)

Perlakuan 4 = Dosis 3 (275 mg/kg BB)

Data yang diperoleh dari hasil perhitungan kadar enzim GOT pada hepar mencit setelah pemberian ekstrak daun pegagan dosis tinggi sebagai bahan antifertilitas dengan 3 dosis yang berbeda dapat dilihat pada lampiran 3. Data yang diperoleh selanjutnya dianalisis dengan menggunakan analisis variansi (ANOVA). Ringkasan hasil perhitungan ANOVA mengenai pengaruh pemberian ekstrak daun pegagan dosis tinggi sebagai bahan antifertilitas terhadap kadar enzim GOT pada hepar mencit dapat dilihat pada tabel 4.2.

Tabel 4.2 Ringkasan Anava Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) Dosis Tinggi sebagai Bahan Antifertilitas terhadap Kadar Enzim GOT Hepar Mencit (*Mus musculus*) Betina

SK	db	JK	KT	F hit	F tab
Perlakuan	3	4108,591	1369,530	1,099	3,10
Galat	20	24913,884	1245,694		
Total	23	29022,475			

Dari tabel 4.2 dapat diketahui bahwa $F_{hitung} < F_{tabel}$. Sehingga hipotesis nol (H_0) diterima dan hipotesis 1 (H_1) ditolak. Dari pernyataan tersebut dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak daun pegagan dosis tinggi sebagai bahan antifertilitas tidak ada pengaruh yang nyata terhadap kadar enzim GOT pada hepar mencit.

4.2 Pembahasan

Penelitian tentang pengaruh pemberian ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) dosis tinggi sebagai bahan antifertilitas, hewan coba yang digunakan adalah mencit. Mencit merupakan hewan coba yang biasa digunakan dalam penelitian karena selain berat badannya yang kurang dari 1kg, mencit juga mudah dipegang dan dikendalikan, lama hidup relatif singkat dan fisiologinya identik dengan manusia. Hewan ini memiliki karakter lebih aktif pada malam hari daripada siang hari. Selain kelebihan tersebut mencit juga lebih peka terhadap karsinogenik (Kusumawati, 2004).

Pada penelitian ini, mencit hanya diberi perlakuan berupa ekstrak daun pegagan dosis tinggi sebagai bahan antifertilitas. Berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Fitriyah (2009), dari segi fertilitas pegagan efektif menaikkan jumlah folikel primer, sekunder dan tertier yaitu pada dosis 75

mg/Kg BB. Namun pada dosis 100 mg/Kg BB dan dosis 125 mg/Kg BB cenderung menurunkan jumlah folikel primer, sekunder, tertier dan de Graff. Penurunan jumlah folikel tersebut, diduga karena adanya peranan zat aktif terhadap metabolisme hormonal, terutama terkait dengan metabolisme dan sintesis hormon reproduksi. Keberadaan zat aktif pada dosis tinggi disinyalir mampu menyebabkan *feedback negative* pada pelepasan hormon-hormon gonadotropin.

Centella asiatica (L.) Urban mengandung berbagai senyawa, antara lain: asam asiatic, asiaticosida, b-kariotena, b-kariofilen, b-elemina, b-farnesen, b-sitosterol, brahminosida, asam brahmat, brahmosida, asam sentelat, asam elaiodat, iso-thankunisida, asam iso-thankunisida dan velerina (Afifah, 2003). Pegagan mengandung beberapa bahan aktif yang diantaranya diduga berpotensi sebagai bahan antifertilitas. Menurut Dalimarta (2002) asiaticocide dan thankuniside dapat menurunkan kesuburan (fertilitas).

Selain itu, bahan aktif pegagan yang diduga berpotensi sebagai bahan antifertilitas adalah triterpenoid saponin yang merupakan salah satu turunan steroid. Steroid mempunyai efektifitas antigonadotropin. Oleh karena itu adanya steroid dalam sediaan yang diberikan kepada mencit akan mengakibatkan gangguan pada jalur hipotalamus hipofise yang selanjutnya mengakibatkan gangguan sekresi GnRH, maka akan berpengaruh terhadap pembentukan, perkembangan dan pematangan folikel (Limbong, 2007).

Berdasarkan beberapa penelitian tersebut, maka akan dibuat suatu sediaan fitofarmaka dari daun pegagan ini. Sebelum dipasarkan harus melalui serangkaian uji untuk menjamin keamanan dalam pemakaian (Putriani, 2007). Oleh karena itu,

pada penelitian ini untuk mengetahui efek dari pemberian ekstrak daun pegagan dosis tinggi sebagai bahan antifertilitas terhadap organ lain seperti hepar dapat diketahui melalui pemeriksaan adanya kerusakan hati yaitu dengan mengukur kadar enzim GPT-GOT setelah pemberian ekstrak daun pegagan dosis tinggi sebagai bahan antifertilitas.

Tes fungsi hati yang umum untuk mengetahui adanya gangguan dalam organ hati adalah AST (*aspartate transaminase*), yang di Indonesia lebih sering disebut GOT (*glutamat oksaloasetat transaminase*), dan ALT (*alanine transaminase*) yang biasanya di Indonesia disebut sebagai GPT (*glutamat piruvat transaminase*) (Wibowo, 2004).

Pada penelitian ini perlakuan yang diberikan adalah perlakuan 1 (kontrol), perlakuan 2 (dosis 1 atau dosis 125 mg/kg BB mencit), perlakuan 3 (dosis 2 atau dosis 200 mg/kg BB mencit) dan perlakuan 4 (dosis 3 atau dosis 275 mg/kg BB mencit). Berdasarkan data yang diperoleh dari pengukuran kadar enzim GPT pada masing-masing perlakuan memiliki jumlah rerata yang berbeda. Pada perlakuan 1 (kontrol) dengan jumlah rerata kadar enzim GPT 24,540 U/l masih berada pada kisaran batas normal. Pada perlakuan 2 (dosis 1 atau dosis 125 mg/kg BB mencit) dan perlakuan 3 (dosis 2 atau dosis 200 mg/kg BB mencit) meningkat dengan jumlah rerata kadar enzim GPT berturut-turut 49,538 U/l dan 76,779 U/l. Pada perlakuan 4 (dosis 3 atau dosis 275 mg/kg BB mencit) menurun dengan jumlah rerata kadar enzim GPT 65,897 U/l, namun penurunan ini tetap lebih tinggi dibandingkan dengan jumlah rerata kadar enzim GPT pada perlakuan 2. Jumlah rerata kadar enzim GPT masing-masing perlakuan mengalami peningkatan 2-3

kali lipat dari jumlah rerata kadar enzim GPT kontrol. Sedangkan data yang diperoleh dari pengukuran kadar enzim GOT pada masing-masing perlakuan memiliki jumlah rerata yang berbeda pula. Pada perlakuan 1 (kontrol) dengan jumlah rerata kadar enzim GOT 24,830 U/l masih berada pada kisaran batas normal. Pada perlakuan 2 (dosis 1 atau dosis 125 mg/kg BB mencit) dan perlakuan 3 (dosis 2 atau dosis 200 mg/kg BB mencit) meningkat dengan jumlah rerata kadar enzim GOT berturut-turut 38,996 U/l dan 61,497 U/l. Pada perlakuan 4 (dosis 3 atau dosis 275 mg/kg BB mencit) menurun dengan jumlah rerata kadar enzim GOT 42,907 U/l, namun penurunan ini tetap lebih tinggi dibandingkan dengan jumlah rerata kadar enzim GOT pada perlakuan 2. sedangkan jumlah rerata kadar enzim GOT masing-masing perlakuan mengalami peningkatan 1-2 kali lipat dari jumlah rerata kadar enzim GPT kontrol.

Data tersebut menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun pegagan dosis tinggi sebagai bahan antifertilitas cenderung dapat meningkatkan kadar enzim GPT-GOT pada hepar mencit, meskipun peningkatannya tidak sesuai dengan peningkatan dosis yang diberikan. Namun secara uji statistik pemberian ekstrak daun pegagan dosis tinggi sebagai bahan antifertilitas tidak berpengaruh secara nyata terhadap kadar enzim GPT-GOT pada hepar mencit.

Rerata kadar enzim GPT tertinggi terlihat pada perlakuan 3 (dosis 2 atau dosis 200 mg/kg BB mencit) dengan jumlah rerata kadar enzim GPT 76,779 U/l, sedangkan rerata kadar enzim GPT terendah terlihat pada perlakuan 1 (kontrol) dengan jumlah rerata kadar enzim GPT 24,540 U/l. Begitu juga rerata kadar enzim GOT tertinggi terlihat pada perlakuan 3 (dosis 2 atau dosis 200 mg/kg BB

mencit) dengan jumlah rerata kadar enzim GOT 61,497 U/l, sedangkan rerata kadar enzim GOT terendah terlihat pada perlakuan 1 (kontrol) dengan jumlah rerata kadar enzim GOT 24,830 U/l.

Kadar enzim GPT dan GOT pada mencit perlakuan 3 mengalami peningkatan, sedangkan biasanya pada penyakit hepar kadar enzim di dalam hepar menurun karena adanya sel hati yang rusak sehingga enzim mengalami kebocoran sel dan masuk ke dalam plasma. Namun enzim dalam hepar tetap tinggi diduga kerusakan sel hati tidak sampai menyebabkan kebocoran sel sehingga enzim intrasel tetap tinggi di dalam sel hati (Nurlaili, 2010). Akan tetapi perubahan yang terjadi secara keseluruhan dianggap belum menyimpang karena peningkatan belum mencapai 10-100 kali (Andriani, 2008).

Menurut Ismiyatun (2006), pada kerusakan sel hati yang disebabkan berbagai hal, termasuk hepatitis virus, jumlah ALT serum akan meningkat mendahului gejala lainnya, seperti kuning (ikterus). Kenaikan ini dapat mencapai 100 kali nilai normal tertinggi. Meskipun yang terbanyak ditemukan adalah antara 20-50 kali. Beberapa peneliti melaporkan bahwa pada aktifitas fisik terjadi peningkatan enzim-enzim intraseluler di dalam serum, meningkatkan enzim *Glutamate Oxaloacetate Transaminase* (GOT) sebesar 182%, meningkatnya enzim *creatine kinase* 10 kali lipat, dibanding sebelum melakukan aktifitas fisik, peningkatan enzim *lactate dehydrogenase* (LDH) sebanyak 37. Aktifitas fisik pada hakekatnya merupakan stressor yang diharapkan menjadi stimulator sehingga menghasilkan adaptasi tubuh. Tetapi aktifitas fisik yang selalu menekankan peningkatan kinerja fisik dapat menimbulkan gangguan homeostatis

pada tubuh, yang dapat menyebabkan peningkatan insiden patologis dan insiden kerusakan jaringan (Sugiharto, 2005).

Aspartat aminotransferase (AST) dikenal dengan nama lain yaitu *Glutamate Oxaloasetate Transaminase* (GOT). Inilah enzim intrasel pertama yang membuktikan bahwa pengukuran aktivitas enzim intrasel dalam darah dapat menunjukkan adanya kerusakan pada jaringan asal sumber enzim tersebut. Enzim ini tersebar di berbagai jaringan, namun demikian aktivitas spesifik tertinggi enzim AST ditemukan di jantung. AST terdapat dalam mitokondria dan sitosol (Ismiyatun, 2006). Zat ini terlepas dan masuk ke peredaran darah jika jaringan mengalami kerusakan nekrosis atau terjadinya perubahan permeabilitas sel. Jumlah zat ini meningkat pada kerusakan sel hepar dan infark miokardial (Yunianto, 2007).

Berdasarkan beberapa penelitian, selain triterpenoid saponin yang diduga berpotensi sebagai bahan antifertilitas, pegagan juga mengandung beberapa bahan aktif lain diantaranya adalah flavonoid. Mekanisme flavonoid dalam mengobati gangguan fungsi hati yaitu dengan cara menghambat reaksi oksidasi yang diakibatkan oleh senyawa-senyawa yang mengandung racun yang masuk ke dalam tubuh. Senyawa-senyawa yang mengandung racun ini merupakan radikal bebas di dalam tubuh. Flavonoid menghambat reaksi oksidasi dengan cara bertindak sebagai penampang radikal bebas sehingga dapat melindungi lipid membran dari berbagai reaksi yang merusak. Selain itu flavonoid juga melindungi jaringan mukosa dengan cara mencegah pembentukan lesi pada sel-sel hati, sehingga sel-sel hati yang mengalami kerusakan menjadi pulih kembali dan kadar

enzim di hati mendekati normal. Jika kadar enzim di hati normal maka kerja fungsi hati juga kembali normal.

Menurut Robinson (1995) efek flavonoid terhadap macam-macam organisme sangat banyak macamnya dan dapat menjelaskan mengapa tumbuhan yang mengandung flavonoid dipakai dalam pengobatan tradisional. Memang karena flavonoid sering merupakan senyawa pereduksi yang baik, dapat menghambat banyak reaksi oksidasi, baik secara enzim maupun nonenzim. Flavonoid bertindak sebagai penampang yang baik radikal hidroksi dan superoksida, dengan demikian melindungi lipid membran terhadap reaksi yang merusak. Aktivitas antioksidannya mungkin dapat menjelaskan mengapa flavonoid tertentu merupakan komponen aktif tumbuhan yang digunakan secara tradisional untuk mengobati gangguan fungsi hati.

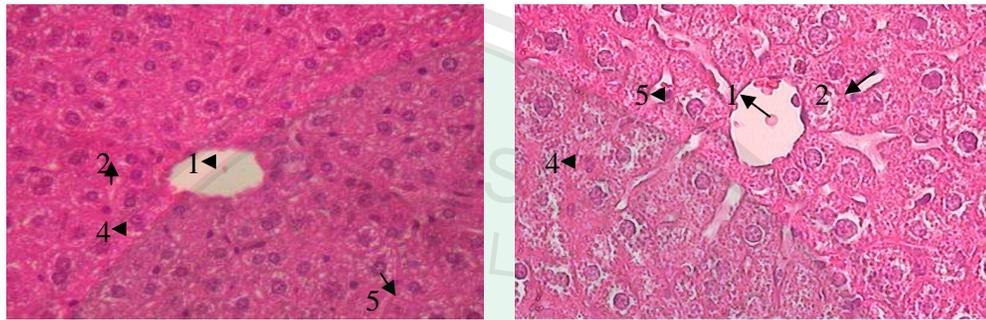
Flavonoid juga merupakan salah satu senyawa aktif pada pegagan yang bersifat estrogenik atau menyerupai estrogen. Isoflavon yang merupakan golongan flavonoid adalah zat yang serupa dengan estrogen, namun berbeda dengan ikatan OH. Di dalam tubuh isoflavon bersifat mirip dengan estrogen. Secara insitu dibuktikan bahwa isoflavon mengadakan aksi *inhibisi tirosin kinase* yang dapat menghambat pertumbuhan dan perkembangan (Robinson, 1995). Flavonoid bukan estrogen tetapi bersifat estrogenik atau menyerupai estrogen, dimana flavonoid dapat bekerja seperti halnya hormon estrogen dan kadarnya tidak terlalu tinggi di dalam tubuh. Menurut Suharti (1995), estrogen alami maupun sintetik dapat mempengaruhi proses dan fungsi fisiologik hepar yang merupakan organ penting dalam proses metabolisme, gangguan ini mudah terjadi. Pada penggunaan

estrogen dosis besar untuk jangka waktu yang lama dapat terjadi hambatan sekresi empedu, ekskresi bilirubin dan asam empedu serta metabolisme bromsulfatalein. Gangguan sekresi empedu akibat kontrasepsi oral prosesnya sangat kompleks dan dapat merupakan hasil akhir dari efek hormon kelamin terhadap metabolisme di parenkim sel hepar. Gangguan uji fungsi hati yang disebabkan kontrasepsi ini akan hilang bila penggunaan obat dihentikan.

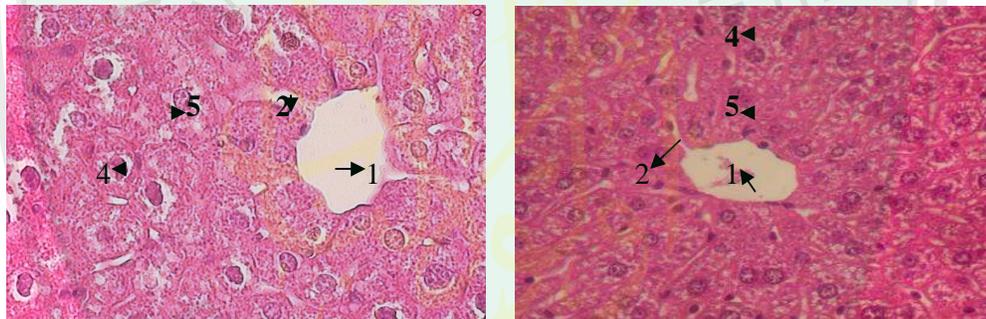
Berdasarkan pengaruhnya terhadap kadar enzim GPT dan GOT, flavonoid yang bekerja sebagai zat aktif dapat menurunkan kadar enzim GPT dan GOT dalam darah, meskipun enzim belum mengalami kebocoran sel. Flavonoid dapat memperbaiki sel hati yang mengalami kerusakan dan menyebabkan kadar enzim mendekati normal. Selain itu, flavonoid berfungsi untuk melindungi mukosa dengan mencegah pembentukan lesi oleh berbagai agen nekrotik (Nurlaili, 2010).

Kadar enzim GPT-GOT pada hasil penelitian ini meningkat dibandingkan dengan kadar enzim pada mencit kontrol, tetapi peningkatan yang terjadi secara keseluruhan dianggap belum menyimpang atau masih berada pada kisaran batas kadar normal karena peningkatan belum mencapai 10-100 kali. Perlu diketahui, pada kerusakan sel hati kadar enzim GPT-GOT dapat mengalami peningkatan mencapai 100 kali nilai normal tertinggi (Andriani, 2008).

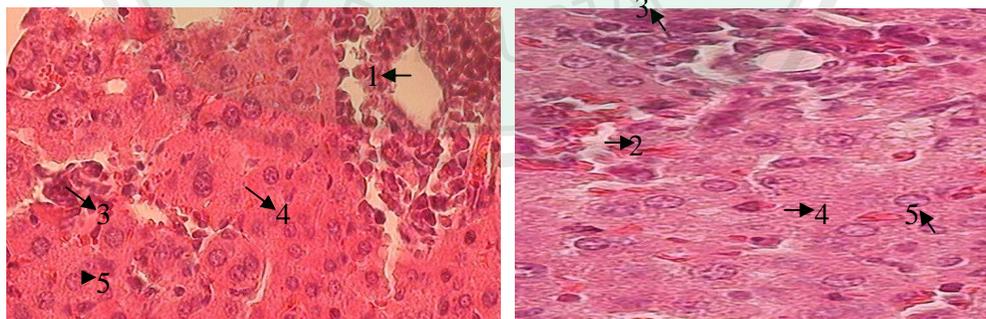
Hasil pemeriksaan biokimiawi didukung oleh hasil pemeriksaan histopatologi. Berikut adalah hasil pengamatan histopatologi sel hepar baik kelompok kontrol, dosis I, II maupun III disajikan pada gambar di bawah ini:



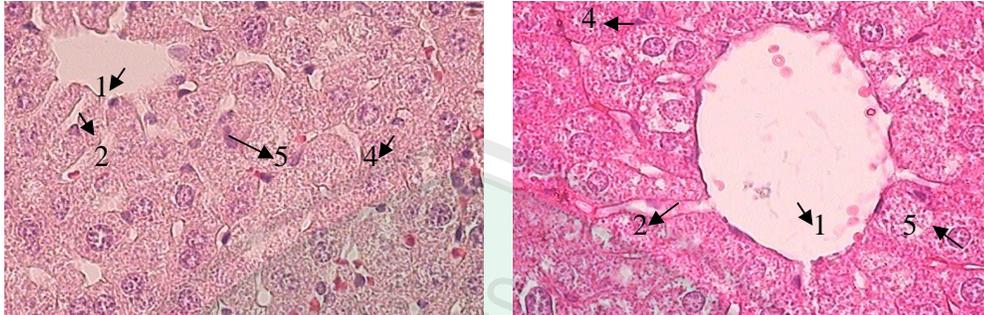
Gambar 1. Hasil foto preparat hati dari kelompok kontrol dengan perbesaran 400 kali (1. vena sentral, 2. sinusoid, 4. sel hepatosit, 5. inti sel hepatosit)



Gambar 2. Hasil foto preparat hati dari kelompok dosis I dengan perbesaran 400 kali (1. vena sentral, 2. sinusoid, 4. sel hepatosit, 5. inti sel hepatosit)



Gambar 3. Hasil foto preparat hati dari kelompok dosis II dengan perbesaran 400 kali (1. vena sentral, 2. sinusoid, 3. nekrosis, 4. sel hepatosit, 5. inti sel hepatosit)



Gambar 4. Hasil foto preparat hati dari kelompok dosis III dengan perbesaran 400 kali (1. vena sentral, 2. sinusoid, 4. sel hepatosit, 5. inti sel hepatosit)

Keterangan:

- A. Perlakuan 1= Kontrol (0,5 ml Na CMC 0,5%)
- B. Perlakuan 2= Dosis 1 (125 mg/kg BB)
- C. Perlakuan 3= Dosis 2 (200 mg/kg BB)
- D. Perlakuan 4= Dosis 3 (275 mg/kg BB)

Pada pengamatan histologi hepar ini di lakukan 3 kali pengamatan dan dari tiap preparat di ambil 10 gambar foto. Namun pada pembahasan hanya di tampilkan 2 gambar foto sebagai perwakilan dari tiap perlakuan dan ulangan karena gambar histologi menunjukkan hasil yang sama dari tiap perlakuan tersebut. Pada kontrol (Gambar 1) menunjukkan bahwa pada histologi hati tidak ditemukan perubahan, inti sel terlihat jelas berwarna biru gelap dan sitoplasma berwarna merah muda. Hal ini disebabkan karena kontrol memang hanya diberikan pakan standar berarti selama percobaan tidak ada faktor luar yang mempengaruhi perkembangan kesehatan mencit. Begitu juga dengan Gambar 2 dan 4 yang memperlihatkan bahwa pada dosis I dan dosis 3 histologi hati tidak ditemukan perubahan, yang berarti bahwa dosis I masih aman karena tidak ada kerusakan pada organ vital mencit. Berbeda dengan gambar 3 yang menunjukkan

bahwa dosis II histologi hati mencit telah mengalami kerusakan sel yang ditunjukkan dengan adanya bintik-bintik berwarna hitam dan berkelompok.

Berdasarkan hasil foto preparat hepar di atas, dapat diketahui data kerusakan sel hepar sebagai berikut:

Tabel 4.3 Data Kerusakan Sel Hepar setelah Pemberian Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) Dosis Tinggi sebagai Bahan Antifertilitas

Perlakuan	Keterangan
Kontrol	Inti sel jelas, berwarna biru gelap dan sitoplasma berwarna merah muda (sel normal).
Dosis 125 mg/kg BB	Inti sel jelas, berwarna biru gelap dan sitoplasma berwarna merah muda (sel normal).
Dosis 200 mg/kg BB	Inti sel tidak jelas, terdapat bintik-bintik berwarna biru gelap pada sitoplasma (sel tidak normal).
Dosis 275 mg/kg BB	Inti sel jelas, berwarna biru gelap dan sitoplasma berwarna merah muda (sel normal).

Penentuan kerusakan sel hepar dilakukan dengan cara mengamati sel-sel pada preparat hepar kemudian membandingkannya dengan gambar sel-sel hepar normal dan tidak normal (mengalami kerusakan sel) baik dari gambar literatur ataupun gambar sel-sel hepar normal dari preparat kontrol. Berdasarkan tabel 4.3 tersebut dapat diketahui bahwa pada perlakuan 1 (kontrol) tampak tidak adanya kerusakan sel-sel hepar. Begitu juga dengan perlakuan 2 (dosis 1 atau dosis 125 mg/kg BB mencit) dan perlakuan 4 (dosis 3 atau dosis 275 mg/kg BB mencit). Berbeda dengan perlakuan 3 (dosis 2 atau dosis 200 mg/kg BB mencit), tampak sekali adanya kerusakan sel hepar yakni adanya bintik-bintik berwarna hitam yang berkumpul menjadi satu (Gambar 3 anak panah no.3). Bintik-bintik berwarna hitam pada sel hati tersebut diduga adalah sel-sel hati yang telah mengalami kematian sel atau yang biasa disebut dengan nekrosis.

Seperti layaknya makhluk hidup yang lain, sel juga akan mengalami kematian. Kematian yang terjadi pada sel dapat dibedakan menjadi dua macam. Penyebab kematian yang pertama disebut nekrosis. Sel yang mengalami kematian secara nekrosis umumnya disebabkan oleh tekanan dari luar secara langsung, baik infeksi kuman penyakit maupun dari faktor fisik seperti sinar radioaktif atau zat kimia beracun. Penyebab kematian kedua adalah apoptosis. Sel yang mengalami apoptosis sejatinya adalah sel normal. Apoptosis merupakan peristiwa bunuh diri sel atau kematian sel secara terprogram. Peristiwa apoptosis tidak akan mengganggu fisiologi tubuh organisme, juga tidak akan mengurangi jumlah sel dalam satu individu. Hal ini dikarenakan peristiwa apoptosis selalu diikuti dengan penambahan jumlah sel melalui mekanisme reproduksi sel dan dalam rangka menjaga keseimbangan jaringan serta organ yang disusun oleh sel tersebut. Apabila dalam suatu jaringan terjadi pembaharuan sel secara terus-menerus tanpa diikuti pengurangan jumlah sel yang sudah tidak produktif, maka akan terjadi populasi sel yang berlebihan. Salah satu akibatnya adalah sel-sel yang semestinya sudah dieliminasi menjadi berubah sifat dan karakter. Hal inilah yang mengawali terjadinya sel kanker, yaitu ketika kecepatan pembelahan sel lebih tinggi daripada laju kematian sel (Bowolaksono, 2010).

Mekanisme terjadinya kematian sel akibat senyawa kimia yang mengandung racun atau nekrosis sel hati yaitu berawal dari masuknya zat kimia yang mengandung racun dari bahan aktif pegagan yakni asam asiatik dalam dosis tinggi kedalam hati membentuk radikal (molekul dengan elektron yang tidak berpasangan sehingga reaktif), radikal bebas ini berikatan dengan O^2 di dalam

tubuh membentuk peroksil (peroksi radikal), peroksil mengabsorpsi atom hidrogen dari molekul lipid tak jenuh, sehingga terjadi reaksi berkepanjangan yang menghasilkan peroksida-peroksida yang lain yaitu peroksinitrit, peroksil dan peroksinitrit ini bersifat lipofilik yang menyebabkan peroksida lipid dalam membran dan didalam sel ini yang terserang adalah mitokondria, kemudian melepaskan rebose dan retikulum endoplasmik, sehingga pemasokan energi yang diperlukan untuk memelihara fungsi dan struktur retikulum endoplasmik terlambat dan sintesis protein menurun sekali sehingga sel kehilangan daya untuk mengeluarkan trigliserida dan terjadilah kerusakan sel hati, yang menyebabkan nekrosis sel hati. Peroksida yang masuk kedalam tubuh akan sampai pada membran plasma dan meningkatkan jumlah ion-ion dalam tubuh yaitu Na^+ , K^+ , Fe^{2+} , Cu^{2+} . Ion-ion berlebih ini juga akan mengakibatkan nekrosis pada sel hati (Rahayu, 2007). Terbukti pada penelitian ini sel hati yang rusak ditunjukkan pada gambar histologi hati pada perlakuan 3 (dosis 200 mg/kg BB), dimana inti selnya tidak jelas, sel mengkerut dan sitoplasmanya gelap.

Kematian sel terjadi bersama dengan pecahnya membran plasma. Tidak ada perubahan ultrastruktural membran yang dapat dideteksi sebelum pecah. Namun, ada beberapa perubahan yang mendahului kematian sel. Perubahan morfologik awal antara lain berupa edema sitoplasma, dilatasi retikulum endoplasma, dan disagregasi polisom. Terjadi akumulasi trigliserid sebagai butiran lemak dalam sel. Perubahan yang terdahulu merupakan pembengkakan mitokondria progresif dengan kerusakan kista, pembengkakan sitoplasma, penghancuran organel dan inti, dan pecahnya membran plasma (Lu, 1995).

Hati sangat rentan terhadap pengaruh berbagai zat kimia dan sering menjadi organ sasaran utama dari efek racun zat kimia. Oleh karena itu, hati merupakan organ tubuh yang paling sering mengalami kerusakan. Menurut Lu (1995) hal ini disebabkan sebagian besar toksikan yang masuk ke dalam tubuh setelah diserap oleh usus halus di bawa ke hati oleh vena porta hati. Melihat fungsi hati tersebut, maka dapat dipahami bahwa hati merupakan organ yang mudah terkena efek toksik senyawa asing.

Peristiwa tersebut dapat terjadi dikarenakan: 1.) Senyawa kimia yang diberikan secara oral akan diabsorpsi dari saluran cerna ke dalam hati melalui vena porta dapat meracuni hati; 2) Senyawa kimia yang dimetabolisme di dalam hati dieksresikan ke dalam empedu dan kembali lagi ke duodenal; 3) Senyawa asing yang dimetabolisme di dalam hati sebagian dilokalisasi di dalam hati. Dengan demikian hati merupakan organ yang banyak berhubungan dengan senyawa kimia sehingga mudah terkena efek toksik (Destiany, 2007).

Berdasarkan tahap-tahap kerusakan hepar, degenerasi merupakan kerusakan sel hati sebelum timbulnya nekrosis (Nurlaili, 2010). Tanda-tanda kerusakan hati yang dapat diamati secara mikroskopik adalah degenerasi. Degenerasi merupakan perubahan morfologi sel akibat dari luka yang tidak mematikan (*non letal injury*) yang bersifat reversibel. Dikatakan reversibel karena apabila rangsangan yang menimbulkan cedera dapat dihentikan, maka sel akan kembali sehat seperti semula. Tetapi apabila berjalan terus menerus dan dosis yang berlebihan, maka akan mengakibatkan nekrosis atau kematian sel yang tidak dapat pulih kembali (Maretnowati, 2004).

Degenerasi bengkak keruh atau dapat juga disebut “*cloudy swelling*” merupakan degenerasi yang paling ringan dan merupakan degenerasi yang terdeteksi paling dini dari suatu keadaan patologik. Apabila diamati dibawah mikroskop, maka akan terlihat perubahan-perubahan berupa pembengkakan mitokondria, sitoplasma tampak keruh karena kadar protein atau asam amino bertambah, inhibisi sel oleh protein serum dan hidrasi ion natrium akibat permeabilitas dinding sel hati yang terganggu. Bengkaknya sel hati dengan sitoplasma berbutir keruh disebabkan oleh pengendapan protein yang disebut juga *albuminous degeneration*. Pada kelainan ini sitoplasma akan tampak sedikit bervakuola dan gelap daripada biasanya akibat dari kadar glikogen yang berkurang (Maretnowati, 2004).

Degenerasi hidropik adalah yang ditandai dengan penumpukan air dalam sel. Pada prinsipnya sama dengan bengkak keruh, tetapi tingkat kerusakan jaringan yang ditimbulkan lebih berat dengan jangka waktu yang lebih lama (Maretnowati, 2004).

Kerusakan hati yang sangat akut pada dasarnya dibedakan menjadi tiga macam, yakni (1) sitotoksik (hepatoseluler) yaitu kerusakan parenkim hati, dapat berupa steatosis (degenerasi melemak) dan atau nekrosis sel-sel hati; (2) kolestik berupa hambatan aliran empedu dengan sedikit atau tanpa kerusakan sel-sel hati, baik karena luka pada kanalikuler atau luka pada saluran empedu dan dapat pula tanpa adanya luka atau kanalikuler; (3) campuran keduanya yaitu kombinasi sitotoksik dan kolestik (Destiany, 2007).

Berdasarkan gambar histologi dari hasil pengamatan (Gambar 4.1), tampak tidak adanya kerusakan sel-sel hati pada tiap perlakuan atau dosis yang diberikan kecuali perlakuan 3 (dosis 2 atau dosis 200 mg/kg BB mencit). Hal ini diduga karena adanya bahan aktif yang dikandung oleh daun pegagan selain triterpenoid saponin dan flavonoid yaitu asiatikosida dan madekossida. Asiatikosida dan madekossida dapat menstimulasi sintesa kolagen dan memperbaiki kerusakan sel. Fibroblast sangat penting dalam pembentukan serat kolagen, kolagen dibina atas protein dan merupakan 30% seluruh protein tubuh mamalia, oleh karena itu serat kolagen berperan dalam penyembuhan luka atau kerusakan jaringan (Kusumawati, 2007).

Beberapa senyawa telah dibuktikan melalui penelitian ilmiah dapat menjaga fungsi hati, baik sebagai hepatoprotektor ataupun sebagai obat bila kerusakan terjadi. Di antara sekian banyak kandungan bahan aktif pada centella seperti asam bebas, mineral, vitamin B dan C, bahan utama yang dikandungnya adalah steroid, yaitu triterpenoid glycoside. Menurut Robinson (1995) berbagai macam aktivitas fisiologi yang menarik ditunjukkan oleh beberapa triterpenoid, dan senyawa ini merupakan komponen aktif dalam tumbuhan obat yang telah digunakan untuk mengobati beberapa penyakit termasuk diabetes, gangguan menstruasi, patukan ular, gangguan kulit, kerusakan hati dan malaria.

Triterpenoid mempunyai aktivitas penyembuhan luka. Beberapa bahan aktif akan meningkatkan fungsi mental melalui efek penenang, antistres, dan anticemas. Dosis tinggi dari glikosida saponin akan menghasilkan efek pereda nyeri. Saponinnya bermanfaat mempengaruhi kolagen, misalnya dalam

menghambat produksi jaringan bekas luka yang berlebihan. Hal tersebut sesuai dengan Dalimarta (2002) bahwa senyawa glikosida triterpenoida yang disebut asiaticoside diduga berperan dalam berbagai aktivitas penyembuhan penyakit. Asiaticoside dan senyawa sejenis juga berkhasiat anti lepra (kusta). Secara umum, pegagan berkhasiat sebagai hepatoprotektor, yaitu melindungi sel hati dari berbagai kerusakan akibat racun dan zat berbahaya.

Zat asiaticosida, saponin, askatikosida, asam asiatic dan madekossida adalah bahan aktif yang mampu memacu produksi kolagen dan bermanfaat sebagai protein pemacu proses penyembuhan luka pada manusia. Asiaticosida mampu bekerja dalam detoksifikasi pada hati dan merupakan marker dalam penentuan standar baku pada pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban). Madekossida juga berperan penting karena mampu memperbaiki kerusakan sel dengan sintesis kolagen (Selfitri, 2008). Sehingga dapat disimpulkan bahwa beberapa bahan aktif dari pegagan diduga mampu mencegah terjadinya kerusakan sel-sel hati.

Selain pengaruh beberapa bahan aktif dari pegagan tersebut, tidak adanya kerusakan sel-sel hati disebabkan karena kemampuan regenerasi yang dimiliki oleh hati. Hati mempunyai kemampuan regenerasi yang mengagumkan. Kehilangan jaringan hati akibat kerja zat-zat toksik atau pembedahan memacu suatu mekanisme dimana sel-sel hati mulai membelah dan hal ini akan terus berlangsung sampai perbaikan massa jaringan semula tercapai. Pada tikus, hati dapat meregenerasi kehilangan 75% beratnya dalam satu bulan (Ismiyatun, 2006).

Hati mempunyai fungsi yang sangat kompleks. Hati penting untuk mempertahankan hidup dan berperan pada hampir semua fungsi metabolisme tubuh. Hati mempunyai kemampuan regenerasi yang baik. Daya regenerasi sel-sel hepar sangat besar. Pada hepar normal diketahui bahwa labektomi sebanyak 70% mengakibatkan proliferasi sel-sel hepar dengan giat, sehingga dalam dua sampai tiga minggu bagian yang hilang dapat menjadi utuh kembali (Wibowo, 2007).

Jaringan hati yang diregenarasi umumnya serupa dengan jaringan yang hilang. Tetapi bila kerusakan itu terjadi berulang-ulang atau terus menerus pada organ ini, maka terbentuk banyak jaringan ikat bersama regenerasi sel hati. Kelebihan jaringan ikat ini berakibat kacaunya struktur hati, suatu keadaan yang terkenal sebagai sirosis (Junqueira, 1997).

Menurut Geneser (1994) parenkim hati mempunyai kapasitas regenerasi yang sangat baik. Kerusakan hepatosit kadang-kadang digantikan oleh jaringan ikat fibrosa, misalnya pada sirosis hati (kirros = keras, + osis = keadaan), yang dicirikan oleh kerusakan hepatosit yang progresif yang kemudian digantikan oleh jaringan ikat.

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan, maka dapat disimpulkan bahwa :

1. Pemberian ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) tidak mempengaruhi kadar enzim GPT-GOT hepar mencit (*Mus musculus*) betina secara uji statistik. Namun rerata kadar enzim GPT mengalami peningkatan 2-3 kali lipat dan GOT mengalami peningkatan 1-2 kali lipat, peningkatan tersebut masih berada dalam kisaran batas kadar normal.
2. Pemberian ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) tidak menyebabkan terjadinya kerusakan sel hati pada setiap perlakuan kecuali pada dosis 200 mg/Kg BB. Pada dosis tersebut dapat menyebabkan kerusakan sel (nekrosis) hati yang ditandai dengan inti sel tidak jelas, sel mengkerut dan sitoplasmanya gelap.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian, maka disarankan untuk menggunakan daun pegagan sebagai bahan antifertilitas dengan menentukan dosisnya terlebih dahulu sesuai dengan berat badan untuk menghindari efek samping yang tidak diinginkan. Selain itu, disarankan pula untuk dilakukan penelitian lanjutan tentang efek antioksidan dan kadar hormonal karena pada penelitian ini belum dilakukan penelitian efek antioksidan dan pengukuran kadar hormonal setelah pemberian

ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) dosis tinggi sebagai bahan antifertilitas.



DAFTAR PUSTAKA

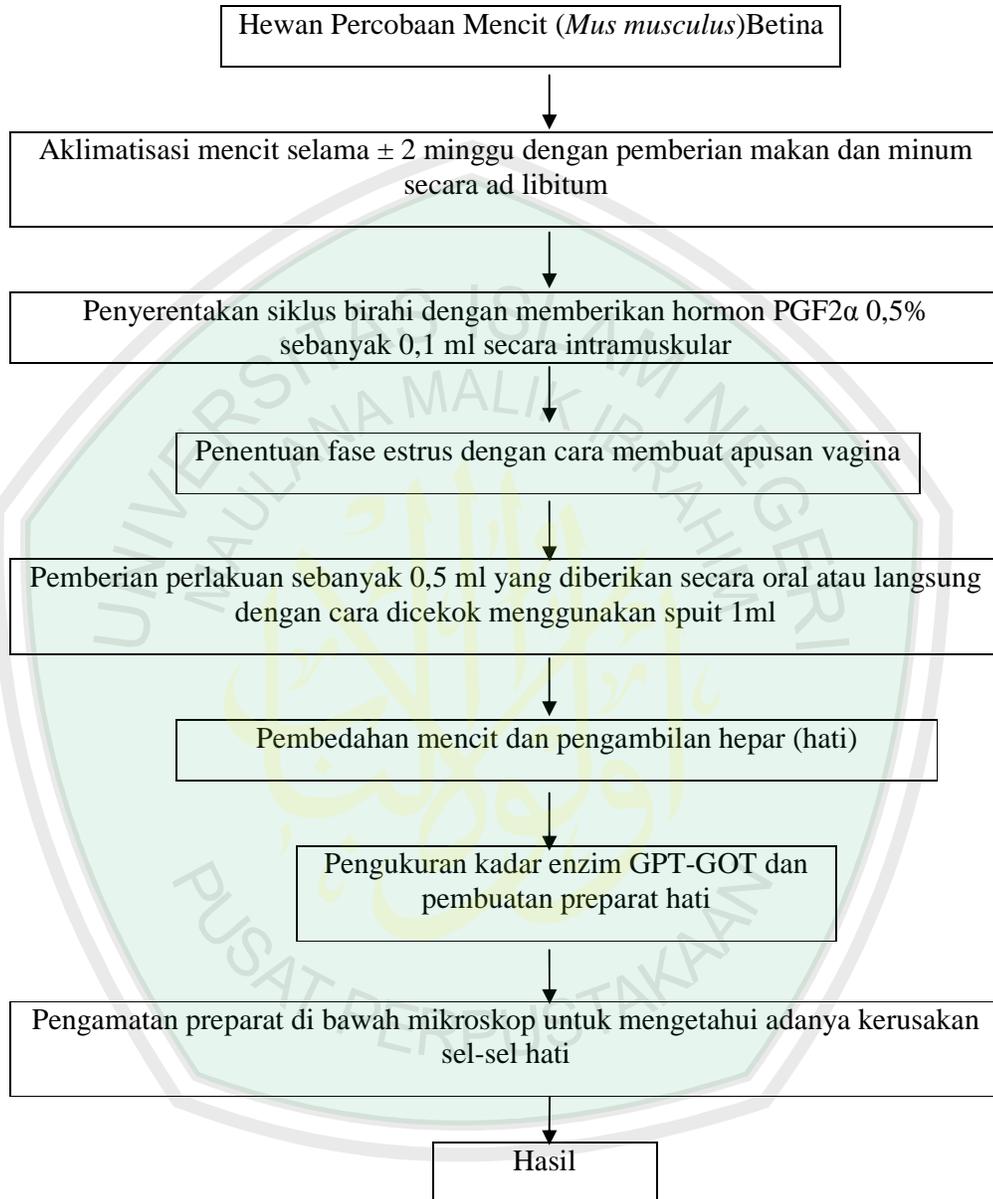
- Afifah, Efi. 2003. *Tanaman Obat Untuk Mengatasi Hepatitis*. Jakarta: AgroMedia Pustaka.
- Andriani, Yosie HS. 2008. Toksisitas Fraksi Aktif Steroid Ekstrak Daun Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia Lamk.*) Terhadap Aktivitas Serum Glutamat Oksalat Transaminase (SGOT) Dan Serum Glutamat Piruvat Transaminase (SGPT) Pada Tikus Putih. *Jurnal Gradien Vol.4 No. 2 Juli 2008* : 365-371. Bengkulu: Universitas Bengkulu.
- Az-Zabidi, Imam. 1997. *Ringkasan Shahih Al-Bukhari*. Bandung: Mizan.
- Besung, Kerta nengah I. 2009. Pegagan (*Centella asiatica*) Sebagai Alternatif Pencegahan Infeksi Pada Ternak. *Jurnal Penelitian Vol.2 No 1 26 Agustus 2009*. Bali : Universitas Udayana.
- Dalimarta, Setiawan. 2002. *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia*. Jakarta: Trubus Agriwidya.
- Faiz dan Moffat. 2004. *At a Glance Series Anatomi*. Jakarta: Erlangga.
- Farooqi, M.I.H. 2005. *Terapi Herbal Cara Islam*. Jakarta: Hikmah (P.T. Mizan Publika).
- Febrianika, Anggie Caesaria. 2008. Pengaruh Urutan Penambahan dan Konsentrasi Avicel pH-102 dan Laktosa terhadap Sifat Fisik Tablet Ekstrak Herba Pegagan (*Centella asiatica [L] Urban*). *Abstrak Skripsi Thesis Diterbitkan*. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Fitriyah. 2009. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica (L.) Urban*) Terhadap Perkembangan Folikel Ovarium Mencit (*Mus musculus*). *Skripsi Tidak Diterbitkan*. Malang: UIN Maliki Malang.
- Geneser, Finn. 1994. *Buku Teks Histologi Jilid 2*. Jakarta: Binarupa Aksara.
- Hardi, Ivan. 2010. Kesetaraan Khasiat Tanaman Herbal; Pegagan (*Centella asiatica*) dengan Ginkgo (*Ginkgo biloba*). <http://www.inormec.com/articles.php>. Diakses pada tanggal 20 Januari 2010.
- Hasan, Ali. 1996. *Masail Fiqhiyah Al-Haditsah Pada Masalah-Masalah Kontemporer Hukum Islam*. Jakarta: PT RajaGrafindo Persada.

- Hendri, Iam. 2007. Hati Hati Dengan Kontrasepsi Oral. <http://www.liveconnector.com/home.php>. Diakses pada tanggal 4 Januari 2010.
- Herman, Joseph Max. 1996. Pemanfaatan Hormon Dalam Kontrasepsi. *Artikel Cermin Dunia Kedokteran No. 112, 1996*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Husnurrizal. 2008. Sinkronisasai Birahi dengan Preparat Hormon Prostaglandin (PGF_{2α}). *Makalah Presentasi Koasisten Bidang Reproduksi*. Aceh: Universitas Syiah Kuala.
- Ismiyatun, Siti. 2006. Pengaruh Pemberian Ekstrak Sidaguri Terhadap Kadar Enzim AST Dan ALT Pada Darah Tikus Putih. *Skripsi Diterbitkan*. Semarang: Universitas Negeri Semarang.
- Junqueira, L. Carlos. 1997. *Histologi Dasar Edisi Kedelapan*. Jakarta: EGC.
- Katzung, Bertram G. 2002. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Jakarta: Salemba Medika.
- Kusmarjadi, Didi. 2008. Kontrasepsi (Komplit-plit-plit). <http://www.drdisipog.com/2008/10/kontrasepsi-komplit-plit-plit.html>. Diakses pada tgl 14 Januari 2010.
- Kusumawati, Diah. 2004. *Bersahabat dengan Hewan Coba*. Yogyakarta: UGM Press.
- Lehninger dan Maggy. 1982. *Dasar-Dasar Biokimia Jilid 2*. Erlangga: Jakarta.
- Limbong, Theresia. 2007. Pengaruh Ekstrak Ethanol Kulit Batang Pakettu (*Ficus superba* Miq) Terhadap Folikulogenesis Ovarium Mencit (*Mus musculus*). *Abstrak Jurnal Penelitian*. Surabaya : Universitas Airlangga
- Lu, Frank C. 1995. *Toksikologi Dasar*. Jakarta: UI Press.
- Mahrhan dan Mubasyir. 2006. *Al-Qur'an Bertutur Tentang Makanan & Obat-obatan*. Yogyakarta: Mitra Pustaka.
- Madjid, Ahmad Abd. 1992. *Masail Fiqhiyah*. Pasuruan: GBI (Anggota IKAPI).
- Maretnowati, Nuke. 2004. Uji Toksisitas Akut Dan Subakut Ekstrak Etanol Dan Ekstrak Air Kulit Batang Artocarpus champeden Sperng Dengan Parameter Histopatologi Hepar Mencit. *Skripsi Tidak Diterbitkan*. Surabaya: Universitas Airlangga.

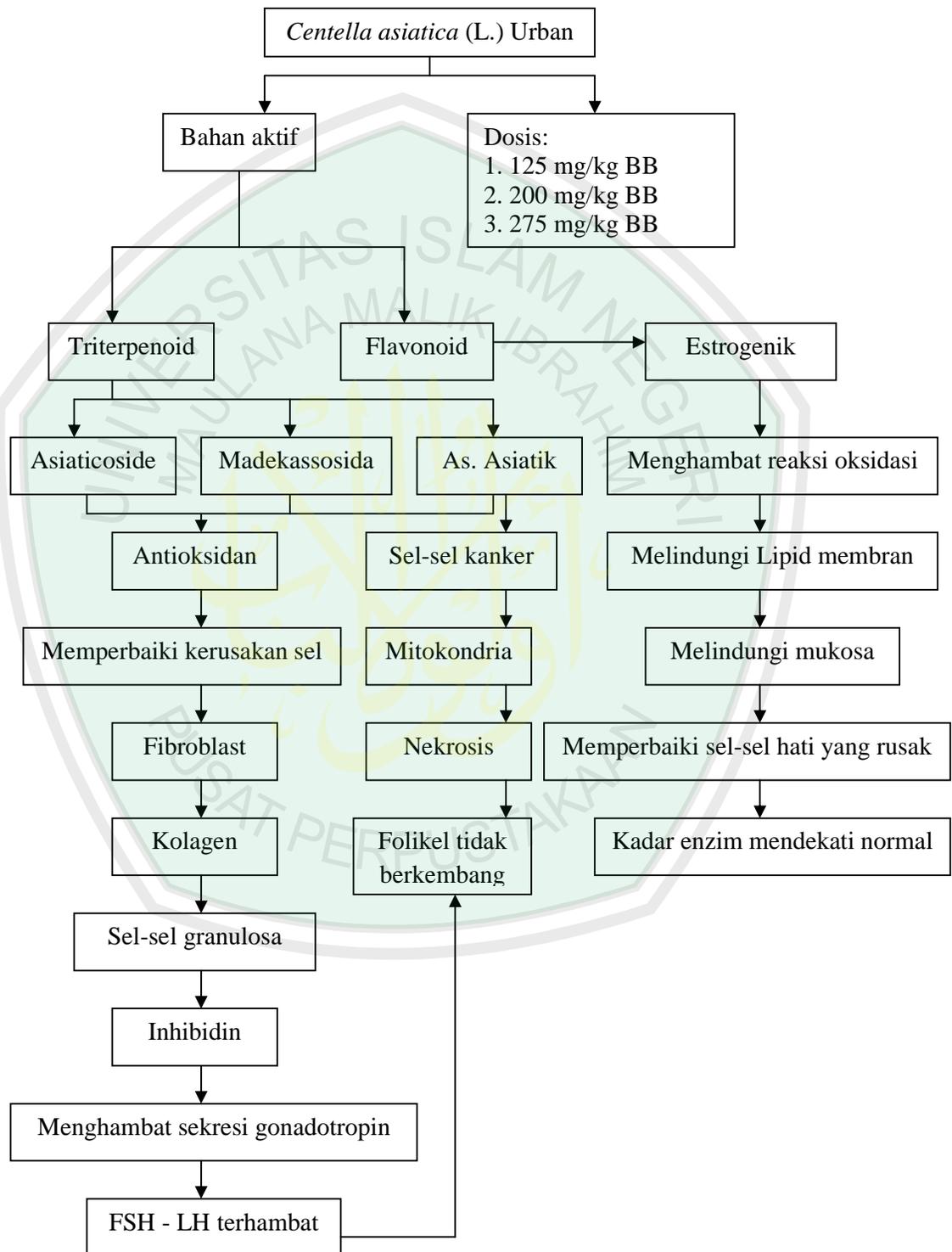
- Nurlaili, Elvi. 2010. Pengaruh Ekstrak Biji Klabet (*Trigonella foecum-graecum Linn.*) Terhadap Kadar Transaminase (GPT Dan GOT) Dan Gambaran Histologi Hepar Mencit (*Mus musculus*) Yang Terpapar Streptozotocin. *Skripsi Tidak Diterbitkan*. Malang: UIN Maliki Malang.
- Noor, Mawardi et. al. 2002. *Garis-Garis Besar Syari'at Islam*. Jakarta: Khairul Bayan.
- Parikesit, Arli Aditya. 2010. Konsep Baru dalam Pengembangan Agen Kontrasepsi. <http://netsains.com/author/arliap/>. Diakses pada tgl 14 Januari 2010.
- Partodiharjo, Soebadi. 1992. *Ilmu Reproduksi Hewan*. Jakarta: Mutiara.
- Pusat Informasi Penyakit Infeksi. 2010. Hati (Liver). <http://www.infeksi.com>. Diakses pada tanggal 4 Maret 2010.
- Putriani, Nina Eka. 2007. Uji Karsinogenik Fase Air Daun *Justica gendarussa Burm. F.* Pada Testis, Hati, Ginjal, Usus dan Paru Mencit Jantan (*Mus musculus*). *Skripsi Tidak Diterbitkan*. Surabaya: Universitas Airlangga.
- Rahayu, Aji dkk. 2007. Studi Frekuensi Penggorengan dari Minyak Jelantah Bermerek dan Tidak Bermerek terhadap Nekrosis Sel Hati. *Karya Ilmiah*. Malang: Universitas Muhammadiyah Malang.
- Robinson, Trevor. 1995. *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi*. Bandung: ITB.
- Rosidi, Imron. 2008. *Fenomena Flora dan Fauna dalam Prespektif Al Qur'an*. Malang: UIN Press.
- Sa'roni, Adjirni. 2001. Pengaruh Infus Buah *Foeniculum vulgare Mill* pada Kehamilan Tikus Putih serta Toksisitas Akutnya pada Mencit. *Cermin Dunia Kedokteran No. 133, 2001*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Selfitri, Anggrahaeni Dewi. 2008. Efek Elisitasi Dan Transformasi Genetik Terhadap Produksi Asiatikosida Pada Kalus Pegagan (*Centella asiatica* (L) Urban) *Abstrak Skripsi*. Bandung : ITB
- Soewolo. 2005. *Fisiologi Manusia*. Malang: UM Press.
- Sugiharto. 2005. Fragilitas Osmotik Eritrosit Pada Aktifitas Fisik Aerobik *Jurnal Iptek Olahraga, Vol.7, No.3, September 2005: 160-169*. Malang: Universitas Negeri Malang.

- Suherman, Suharti K. 1977. Efek Samping Pil Kontrasepsi dan Cara Mengatasinya. *Artikel Cermin Dunia Kedokteran No. 10, 1977*. Jakarta: Bagian Farmakologi FKUI.
- Sukarman dan Orbayinah. 2009. Pengaruh Pemberian Infusa Sambiloto (*Andrographis paniculata (Burm.f.Ness)*) Terhadap Kadar SGOT Dan SGPT Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi CCl₄. *Abstrak Skripsi Diterbitkan*. Yogyakarta: Digilib Fakultas Kedokteran UMY.
- Syifaiah, Baiq. 2008. Pengaruh Pemberian Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica*) Terhadap Kadar SGPT dan SGOT Pada Hati Mencit Yang Diinduksi Dengan Parasetamol. *Skripsi Tidak Diterbitkan*. Malang: Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.
- Tim Kashiko. 2004. *Kamus Lengkap Biologi*. Surabaya: Kashiko Press.
- Toha, Abdul Hamid A. *Biokimia: Metabolisme Molekul*. Bandung: Alfabeta.
- Wibowo, Witri Ari. 2007. Pengaruh Pemberian Perasan Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia*) terhadap Kadar SGOT dan SGPT Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Diet Tinggi Lemak. *Skripsi Tidak Diterbitkan*. Surabaya: Universitas Airlangga.
- Winarto, W. P. dan Surbakti, Maria. 2003. *Khasiat dan Manfaat Pegagan Tanaman Penambah Daya Ingat*. Jakarta: AgroMedia Pustaka.
- Yakub, Aminudin. 2007. KB di Pandang dari Hukum Islam. <http://gemapria.bkkbn.go.id>. Diakses pada tanggal 2 Februari 2010.
- Yatim, Wildan. 1996. *Histologi*. Bandung: PT. Tarsito Bandung.
- Yatim, Wildan. 2003. *Biologi Modern: Biologi Sel*. Bandung: PT. Tarsito Bandung.
- Yunianto, Eko. 2007. Uji Toksisitas Subkronik Fraksi Etil Asetat Daun Johar (*Cassia siamea*) Terhadap Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Jantan Dengan Parameter Data Darah. *Skripsi Tidak Diterbitkan*. Surabaya: Universitas Airlangga.
- Zubaedah Alatas. 1994. Distribusi dan Dekontaminasi Thorium-232 Pada Tikus Putih Pasca Pemberian Thorium Nitrat Melalui Mulut. *Presentasi Ilmiah dan Keselamatan Radiasi dan Lingkungan*.
- Zuhdi, Masyfuk. 1997. *Masail Fiqhiyah*. Jakarta: PT. Toko Gunung Agung.

Lampiran 1. Diagram Kegiatan Penelitian



Lampiran 2. Kerangka Konsep Penelitian



Lampiran 3. Hasil Penelitian Pengukuran Kadar Enzim GPT-GOT Hepar Mencit Setelah Pemberian Perlakuan

Tabel 1. Kadar enzim GPT hepar mencit

Perlak.	Kadar GPT (U/l)						Total	Rata2
	I	II	III	IV	V	VI		
1.	19,989	22,048	30,747	22,273	28,140	24,044	147,241	24,540
2.	15,635	25,811	27,211	99,579	19,418	109,578	297,232	49,538
3.	21,716	26,646	116,634	129,171	78,498	88,013	460,678	76,779
4.	145,500	54,177	58,209	46,515	44,048	46,935	395,384	65,897
Total	202,840	128,682	232,801	297,538	170,104	268,570	1300,535	216,754

Tabel 2. Kadar enzim GOT hepar mencit

Perlak.	Kadar GOT (U/l)						Total	Rata2
	I	II	III	IV	V	VI		
1.	18,249	25,242	35,670	19,375	25,242	25,203	148,981	24,830
2.	19,982	24,939	33,009	73,060	19,998	62,993	233,981	38,996
3.	22,874	27,797	95,164	131,493	47,510	44,144	368,982	61,497
4.	146,371	24,707	20,001	24,924	19,114	22,330	257,447	42,907
Total	207,476	102,685	183,844	248,852	111,864	154,670	1009,391	168,231

Lampiran 4. Perhitungan Manual Statistik Hasil Penelitian Setelah Pemberian Perlakuan (lawas)

Tabel 1. Kadar enzim GPT hepar mencit

Perlak.	Kadar GPT (U/l)						Total	Rata2
	I	II	III	IV	V	VI		
1.	19,989	22,048	30,747	22,273	28,140	24,044	147,241	24,540
2.	15,635	25,811	27,211	99,579	19,418	109,578	297,232	49,538
3.	21,716	26,646	116,634	129,171	78,498	88,013	460,678	76,779
4.	145,500	54,177	58,209	46,515	44,048	46,935	395,384	65,897
Total	202,840	128,682	232,801	297,538	170,104	268,570	1300,535	216,754

$$x = \frac{\text{total jumlah}}{\text{perlakuan} \times \text{ulangan}}$$

$$= \frac{1300,535}{24} = 54,188$$

$$Fk = \frac{\text{kuadrat jumlah total}}{\text{perlakuan} \times \text{ulangan}}$$

$$Fk = \frac{1300,535^2}{24}$$

$$= \frac{1691391,286}{24} = 70474,636$$

$$\text{JK total percobaan} = 19,989^2 + 22,048^2 + 30,747^2 + 22,273^2 + \dots + 46,935^2 - FK$$

$$= 106827,497 - 70474,636 = 36352,856$$

$$\text{JK Perlakuan} = \frac{147,241^2 + 297,232^2 + 460,678^2 + 395,384^2}{6} - FK$$

$$= 79763,249 - 70474,636 = 9288,613$$

$$\text{JK Galat} = \text{JK total} - \text{JK perlakuan}$$

$$= 36352,856 - 9288,613 = 27064,243$$

Hasil Uji Anova 1 Jalur

SK	db	JK	KT	Fhit	Ftab
Perlakuan	3	9288,613	3096,204	2,288	3,10
Galat	20	27064,243	1353,212		
Total	23	36352,856			

Tabel 2. Kadar GOT pada hepar mencit

Perlak.	Kadar GOT (U/l)						Total	Rata2
	I	II	III	IV	V	VI		
1.	18,249	25,242	35,670	19,375	25,242	25,203	148,981	24,830
2.	19,982	24,939	33,009	73,060	19,998	62,993	233,981	38,996
3.	22,874	27,797	95,164	131,493	47,510	44,144	368,982	61,497
4.	146,371	24,707	20,001	24,924	19,114	22,330	257,447	42,907
Total	207,476	102,685	183,844	248,852	111,864	154,670	1009,391	168,231

$$x = \frac{\text{total jumlah}}{\text{perlakuan} \times \text{ulangan}}$$

$$= \frac{1009,391}{24} = 42,057$$

$$Fk = \frac{\text{kuadrat jumlah total}}{\text{perlakuan} \times \text{ulangan}}$$

$$Fk = \frac{1009,391^2}{24}$$

$$= \frac{1018870,191}{24} = 42452,924$$

$$\text{JK total percobaan} = 18,249^2 + 25,242^2 + 35,670^2 + 19,375^2 + \dots + 22,330^2 - FK$$

$$= 71475,399 - 42452,924 = 29022,475$$

$$\text{JK Perlakuan} = \frac{148,981^2 + 233,981^2 + 368,982^2 + 257,447^2}{6} - FK$$

$$= 46561,519 - 42452,924 = 4108,591$$

$$\text{JK Galat} = \text{JK total} - \text{JK perlakuan}$$

$$= 29022,475 - 4108,591 = 24913,884$$

Hasil Uji Anova 1 Jalur

SK	db	JK	KT	Fhit	Ftab
Perlakuan	3	4108,591	1369,530	1,099	3,10
Galat	20	24913,884	1245,694		
Total	23	29022,475			

Lampiran 5. Perhitungan Statistik Hasil Penelitian Dengan SPSS

Kadar Enzim GPT Hepar Mencit**NPar Tests****One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

			DATA	PERLAKUA
N			24	24
Normal Parameters	a,b	Mean	54.18896	2.50
		Std. Deviation	39.75624	1.14
Most Extreme Differences		Absolute	.222	.169
		Positive	.222	.169
		Negative	-.166	-.169
Kolmogorov-Smirnov Z			1.089	.829
Asymp. Sig. (2-tailed)			.186	.498

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway**Descriptives**

DATA									
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum	
					Lower Bound	Upper Bound			
1	6	24.54017	4.09375	1.67127	20.24404	28.83629	19.989	30.747	
2	6	49.53867	42.95811	17.53758	4.45689	94.62044	15.635	109.578	
3	6	76.77967	44.73869	18.26449	29.82929	123.73004	21.716	129.171	
4	6	65.89733	39.35911	16.06829	24.59248	107.20219	44.048	145.500	
Total	24	54.18896	39.75624	8.11521	37.40137	70.97655	15.635	145.500	

Test of Homogeneity of Variances

DATA				
Levene Statistic	df1	df2	Sig.	
3.891	3	20	.024	

ANOVA

DATA					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	9288.613	3	3096.204	2.288	.110
Within Groups	27064.242	20	1353.212		
Total	36352.855	23			

Post Hoc Tests**Homogeneous Subsets****DATA**

Duncan ^a		Subset for alpha = .05	
PERLAKUA	N	1	2
1	6	24.54017	
2	6	49.53867	49.53867
4	6	65.89733	65.89733
3	6		76.77967
Sig.		.079	.239

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 6.000.

Kadar enzim GPT NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

			DATA	PERLAKUA
N			24	24
Normal Parameters	a,b	Mean	42.05796	2.50
		Std. Deviation	35.52249	1.14
Most Extreme Differences		Absolute	.281	.169
		Positive	.281	.169
		Negative	-.251	-.169
Kolmogorov-Smirnov Z		1.376	.829	
Asymp. Sig. (2-tailed)		.045	.498	

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Descriptives

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
1	6	24.83017	6.18144	2.52356	18.34315	31.31719	18.249	35.670
2	6	38.99683	23.20393	9.47296	14.64580	63.34786	19.982	73.060
3	6	61.49700	42.79508	17.47102	16.58631	106.40769	22.874	131.493
4	6	42.90783	50.74176	20.71524	-10.34238	96.15805	19.114	146.371
Total	24	42.05796	35.52249	7.25100	27.05813	57.05779	18.249	146.371

Test of Homogeneity of Variances

DATA

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3.092	3	20	.050

ANOVA

DATA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	4108.596	3	1369.532	1.099	.372
Within Groups	24913.891	20	1245.695		
Total	29022.486	23			

Post Hoc Tests

Homogeneous Subsets

DATA

Duncan ^a		
PERLAKUA	N	Subset for alpha = .05
1	6	1
2	6	1
4	6	1
3	6	1
Sig.		.113

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 6.000.

Lampiran 6. Standard Deviasi Kadar Enzim GPT-GOT Hepar Mencit Setelah Pemberian Perlakuan

**Tabel 1. Standard Deviasi Kadar Enzim GPT
Perlakuan I**

Sebaran Data	Simpangan	Jumlah Kuadrat Simpangan
19,989	-4,551	20,711
22,048	-2,492	6,210
30,747	+6,207	38,526
22,273	-2,267	5,139
28,140	+3,600	12,960
24,044	-0,496	0,246
Rata ² = 24,540		$\Sigma = 83,792$

$$s = \sqrt{\frac{JK}{n-1}} = \sqrt{\frac{83,792}{6-1}} = 4,093$$

Perlakuan 2

Sebaran Data	Simpangan	Jumlah Kuadrat Simpangan
15,635	-33,903	1149,413
25,811	-23,727	562,970
27,211	-22,327	498,494
99,579	+50,041	2504,101
19,418	-30,120	907,214
109,578	+60,040	3604,801
Rata ² = 49,538		$\Sigma = 9226,993$

$$s = \sqrt{\frac{JK}{n-1}} = \sqrt{\frac{9226,993}{6-1}} = 42,958$$

Perlakuan 3

Sebaran Data	Simpangan	Jumlah Kuadrat Simpangan
21,716	-55,063	3031,933
26,646	-50,133	2513,317
116,634	+39,855	1588,421
129,171	+52,392	2744,921
78,498	+1,719	2,954
88,013	11,234	126,202
Rata ² = 76,779		$\Sigma = 10007,748$

$$s = \sqrt{\frac{JK}{n-1}} = \sqrt{\frac{10007,748}{6-1}} = 44,738$$

Perlakuan 4

Sebaran Data	Simpangan	Jumlah Kuadrat Simpangan
145,500	+79,603	6336,637
54,177	-11,720	137,358
58,209	-7,688	59,105
46,515	-19,382	375,661
44,048	-21,849	477,378
46,935	-18,962	359,557
Rata ² = 65,897		$\Sigma = 7745,696$

$$s = \sqrt{\frac{JK}{n-1}} = \sqrt{\frac{7745,696}{6-1}} = 39,359$$

**Tabel 2. Standard Deviasi Kadar Enzim GOT
Perlakuan I**

Sebaran Data	Simpangan	Jumlah Kuadrat Simpangan
18,249	-6,581	43,309
25,242	+0,412	0,169
35,670	+10,840	117,505
19,375	-5,455	29,757
25,242	+0,412	0,169
25,203	+4,373	19,123
Rata ² = 24,830		∑ = 210,032

$$s = \sqrt{\frac{JK}{n-1}} = \sqrt{\frac{210,032}{6-1}} = 6,481$$

Perlakuan 2

Sebaran Data	Simpangan	Jumlah Kuadrat Simpangan
19,982	-19,014	361,532
24,939	-14,057	197,599
33,009	-5,987	35,844
73,060	+34,064	1160,356
19,998	-18,998	360,924
62,993	+23,997	575,856
Rata ² = 38,996		∑ = 2692,111

$$s = \sqrt{\frac{JK}{n-1}} = \sqrt{\frac{2692,111}{6-1}} = 23,203$$

Perlakuan 3

Sebaran Data	Simpangan	Jumlah Kuadrat Simpangan
22,874	-38,623	1491,736
27,797	-33,700	1135,690
95,164	+33,667	1133,466
131,493	+69,996	4899,440
47,510	-13,987	195,636
44,144	-17,353	301,126
Rata ² = 61,497		$\Sigma = 9157,094$

$$s = \sqrt{\frac{JK}{n-1}} = \sqrt{\frac{9157,094}{6-1}} = 42,795$$

Perlakuan 4

Sebaran Data	Simpangan	Jumlah Kuadrat Simpangan
146,371	+103,464	10704,799
24,707	-18,200	331,240
20,001	-22,906	524,684
24,924	-17,983	323,388
19,114	-23,793	566,106
22,330	20,577	423,412
Rata ² = 42,907		$\Sigma = 12873,629$

$$s = \sqrt{\frac{JK}{n-1}} = \sqrt{\frac{12873,629}{6-1}} = 50,741$$