

**UJI TOKSISITAS SUBKRONIK EKSTRAK AIR DAUN KATUK
(*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) TERHADAP BERAT JANTUNG DAN
HISTOLOGI JANTUNG TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) BETINA**

SKRIPSI

Oleh:

FIRA RIZKI AMALIYAH

NIM: 11620035



**JURUSAN BIOLOGI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
2015**

**UJI TOKSISITAS SUBKRONIK EKSTRAK AIR DAUN KATUK
(*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) TERHADAP BERAT JANTUNG DAN
HISTOLOGI JANTUNG TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) BETINA**

SKRIPSI

Oleh:

FIRA RIZKI AMALIYAH

NIM: 11620035



**JURUSAN BIOLOGI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
2015**

**UJI TOKSISITAS SUBKRONIK EKSTRAK AIR DAUN KATUK
(*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) TERHADAP BERAT JANTUNG DAN
HISTOLOGI JANTUNG TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) BETINA**

SKRIPSI

Diajukan Kepada :

Fakultas Sains dan Teknologi

Univeersitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang

Untuk Memnuhi Salah Satu Persyaratan Dalam

Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)

Oleh :

FIRA RIZKI AMALIYAH

NIM : 11620035

JURUSAN BIOLOGI

FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI (UIN)

MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG

2015

**UJI TOKSISITAS SUBKRONIK EKSTRAK AIR DAUN KATUK
(*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) TERHADAP BERAT ORGAN
JANTUNG DAN HISTOLOGI JANTUNG TIKUS PUTIH (*Rattus
norvegicus*) BETINA**

SKRIPSI

Oleh :

FIRA RIZKI AMALIYAH

NIM : 11620035

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji

Pembimbing I

Dr. Retno Susilowati, M.Si
NIP. 19671113 199402 2 001


Pembimbing II

Ummiyatus Syarifah, M.A
Nip. 19820925 200901 2 005

Mengetahui,

Ketua Jurusan




Dr. Erika Sandi Savitri, M.P
NIP. 19741018 200312 002

**UJI TOKSISITAS SUBKRONIK EKSTRAK AIR DAUN KATUK
(*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) TERHADAP BERAT ORGAN
JANTUNG DAN HISTOLOGI JANTUNG TIKUS PUTIH (*Rattus
norvegicus*) BETINA**

SKRIPSI

Oleh :

FIRA RIZKI AMALIYAH

NIM : 11620035

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi
dan Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan
untuk Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)

Tanggal: 2 November 2015

Penguji utama	<u>Dr. drh. Hj. Bayyinatul M. M.Si</u> NIP. 19710919 200003 2 001	
Ketua Penguji	<u>Kholifah Holil, M.Si</u> NIP. 19751106 200912 2 002	
Sekretaris Penguji	<u>Dr. Retno Susilowati, M.Si</u> NIP. 19671113 199402 2 001	
Anggota Penguji	<u>Umaiyatus Syarifah, M.A</u> NIP. 19820925 200901 2 005	

Mengetahui,

Ketua Jurusan



Dr. Evika Sandi Savitri, M.P
NIP. 19741018 200312 002

PERSEMBAHAN

Alhamdulillah, puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas curahan rahmat, nikmat, hidayah yang tiada henti hingga penulisan skripsi ini dapat terselesaikan.

Skripsi ini ananda persembahkan untuk ibunda tercinta dan ayahanda tersayang yang tidak pernah letih membasahi bibirnya dengan lantunan doa dan membasahi dirinya dengan keringat demi kesuksesan anak tersayang. Tiada kata yang mampu ananda ungkapkan selain kata terimakasih atas perjuangan dan pengorbanannya selama ini dan mohon maaf jika sepanjang perjalanan hidup, ananda selalu membuat ibunda dan ayahanda sedih, letih, susah payah dalam mendidik ananda.

Skripsi ini juga ananda persembahkan untuk adik tersayang Orin Firmansyah, Isfariza, Ajeng serta semua keluarga besarku yang selalu mendoakan dan memberikan motivasi demi kelancaran pembuatan skripsi ini. Teruntuk motivator dalam hidupku om tercinta Alm. Samsul Arifin yang selalu memberikan kebaikan dan nasihat-nasihatnya yang tak terlupakan hingga ananda dewasa, kini hanya ucapan terimakasih dan doa yang bisa kupanjatkan.

Dan tidak lupa untuk Guru-guruku, Dosen-dosenku terimakasih telah mendidik dengan ikhlas hingga ananda menjadi manusia dewasa yang memperoleh berbagai ilmu pengetahuan dan pengalaman yang berarti dan berharga.

Teruntuk sahabat-sahabat terbaikku Ariek, Dyah, Kunti, Afri, Yanti, Tyas, Hesti, Ihda, Sari, Olif, Amanah, Arsinta, dan semua teman-teman angkatan Biologi 2011 terimakasih sudah membantu dan memotivasi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini. Teruntuk mas Io dan mas Bayu terimakasih atas dukungan serta motivasinya. Teman-teman kosku mbak Husna, mbak Atim, mbak Mu'am, mbak Nafsi, Hanifah, Lilis, Kiki terimakasih sudah menjadi saudara serta keluarga yang baik bagi penulis.

MOTTO

فَإِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا ۖ إِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا ۖ

**“Karena Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada
kemudahan,
Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada
kemudahan.”**

PERNYATAAN ORISINALITAS PENELITIAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Fira Rizki Amaliyah

NIM : 11620035

Jurusan : Biologi

Fakultas : Sains dan Teknologi

Judul Skripsi : Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Air Daun Katuk (*Saururus androgynus* (L.) Merr.) Terhadap Berat Jantung Dan Histologi Jantung Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Betina

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tugas akhir atau skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan data, tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Data yang diambil dari penelitian bersama. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan tugas akhir atau skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut

Malang, 2 November 2015

Yang Membuat Pernyataan



Fira Rizki Amaliyah

11620035

KATA PENGANTAR

Assalaamualaikum Wr. Wb.

Alhamdulillahirobbil'alamiin, puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, yang telah memberikan taufik serta hidayah-Nya kepada penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "Uji Toksisitas Ekstrak Air Daun Katuk (*Sauropus androgynus*) terhadap Berat Jantung dan Histologi Jantung pada Tikus Putih Betina (*Rattus norvegicus*)".

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:

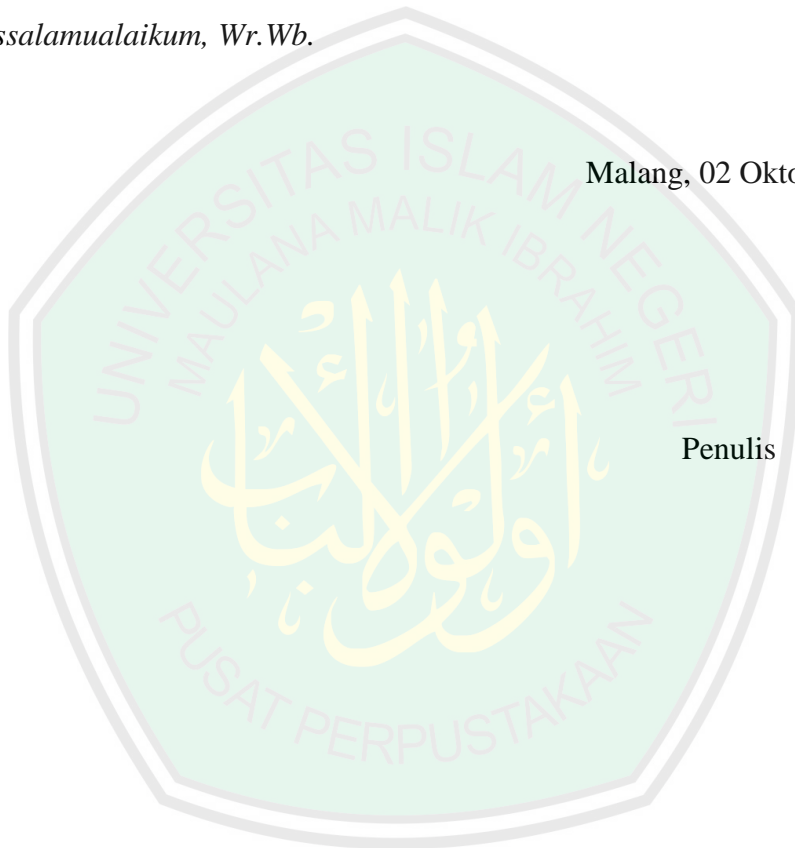
1. Prof. Dr. Mujiraharjo selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Dr. dr.hj. Bayyinatul Muchtarromah, M.si selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Dr. Evika Sandi Safitri, M.si selaku Ketua Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Dr. Hj. Retno Susilowati, M.si selaku dosen pembimbing biologi, karena atas semua ilmu, bimbingan, arahan dan dorongan semangat yang ibu berikan sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
5. Ibu Umayyah M,si selaku Dosen Pembimbing Agama, karena atas semua ilmu yang diberikan dan bimbingan yang Ibu 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 Biositematik Mas Basyarudin, M.si dan Koodinator Laboratorium Optik Mas Martada Zulfan S,si. Yang telah memberikan arahannya selama menjalankan penelitian.
9. Bapak Hadi Suyitno yang telah membantu proses pembuatan preparat histologi jantung.
10. Ayah ibu tercinta Bapak Eddy Wibowo dan Ibu Isnin Rodhiyah yang sepenuh hati memberikan cinta, kasih sayang dan doa serta dukungan moril maupun spiritual hingga penulisan skripsi ini dapat terselesaikan.

11. Teman seperjuangan di Laboratorium Biosistematik, Ariek Difa Rofiqoh, Dyah Puspitasari, Kunti Mardiyatal Firdausi, Afriyani Susilo Wulandari, yang senantiasa membantu dan bekerjasama selama penelitian.
12. Sahabat-sahabatku tercinta jurusan Biologi 2011 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.

Wassalamualaikum, Wr.Wb.

Malang, 02 Oktober 2015



DAFTAR ISI

COVER LUAR	i
COVER DALAM	ii
LEMBAR PENGAJUAN	iii
LEMBAR PERSETUJUAN	iv
LEMBAR PENGESAHAN	v
LEMBAR PERSEMBAHAN	vi
LEMBAR MOTTO	vii
HALAMAN SURAT PERNYATAAN	viii
KATA PENGANTAR	ix
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
ABSTRAK	xvii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	8
1.3. Batasan Masalah.....	9
1.4. Tujuan Penelitian.....	9
1.5. Manfaat Penelitian.....	10
1.6. Hipotesis.....	10
BAB II KAJIAN TEORI	
2.1. Uji Toksisitas.....	11
2.1.1 Uji Toksisitas Akut.....	12
2.1.2 Uji Toksisitas Subkronik.....	15
2.1.3 Uji Toksisitas Kronis.....	18
2.2 Tinjauan Tentang Daun Katuk (<i>Sauropus androgynus</i> (L.) Merr.).....	18
2.2.1 Karakteristik Tanaman Katuk (<i>Sauropus androgynus</i> (L.) Merr.).....	18
2.2.2 Klasikasi (<i>Sauropus androgynus</i> (L.) Merr.).....	20
2.2.3 Kadungan Daun Katuk.....	21
2.2.4 Manfaat Tanaman Katuk.....	23
2.2.5 Dampak Negatif Daun Katuk.....	24
2.3 Tikus (<i>Rattus novergicus</i>).....	25
2.3.1 Klasifikasi dan Karakteristik Tikus.....	25
2.3.2 Deskripsi Tikus (<i>Rattus novergicus</i>).....	26
2.4 Jantung.....	28
2.4.1 Morfologi Jantung.....	28
2.4.2 Anatomi Fisiologi Jantung.....	29

2.4.3 Histologi Jantung	32
2.4.4 Hubungan Jantung Dengan Senyawa Toksik	35
2.4.5 Penilaian Gambaran Sel otot Jantung	39
2.4.6 Mekanisme Kerusakan Sel Otot Jantung	40
2.4.7 Mekanisme Perubahan Berat Organ Jantung dan Penebalan Dinding Jantung Ventrikel kiri.....	42

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian	45
3.2 Variabel Penelitian	45
3.3 Waktu dan Tempat	46
3.4 Populasi dan Sampel	46
3.5 Alat dan Bahan	46
3.5.1 Alat	46
3.5.2 Bahan	47
3.6 Prosedur Kerja.....	47
3.6.1 Persiapan Hewan Coba	47
3.6.2 Pembuatan Simplisia Daun Katuk	47
3.6.3 Pembuatan Ekstrak Air Daun Katuk	48
3.7 Persiapan Perlakuan	49
3.7.1 Pembagian Kelompok Perlakuan	49
3.7.2 Perhitungan Dosis dan Pengenceran Ekstrak Air Daun Katuk ...	50
3.8 Kegiatan Penelitian	51
3.8.1 Perlakuan Pemberian Ekstrak Air Daun Katuk.....	51
3.8.2 Perlakuan Uji Toksisitas Akut	51
3.8.3 Pembuatan preparat histologi.....	52
3.9 Teknik Pengambilan Data	55
3.9.1 Penimbangan Organ	55
3.9.2 Pengambilan Data Sel Otot Jantung.....	55
3.9.3 Pengambilan Data Tebal Dinding Jantung Ventrikel Kiri	56
3.10 Analisis Data	56

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Uji Toksisita Ekstrak Air Daun Katuk (<i>Sauropus andogybus</i> (L.) Merr.) Terhadap Histologi Jantung Tikus (<i>Rattus novegicus</i>)	57
4.1.1 Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Air Daun Katuk (<i>Sauropus andogybus</i> (L.) Merr.) Terhadap Tebal Dinding Jantung Ventrikel Kiri	57
4.1.2 Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Air Daun Katuk (<i>Sauropus andogybus</i> (L.) Merr.) Terhadap Persentase Sel Otot Jantung	62
4.3 Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Air Daun Katuk (<i>Sauropus andogybus</i> (L.) Merr.) Terhadap Berat Organ Jantung Tikus (<i>Rattus novegicus</i>)	72

BAB V PENUTUP

5.1 Kesimpulan 76
5.2 Saran..... 77

DAFTAR PUSTAKA 78

LAMPIRAN..... 84



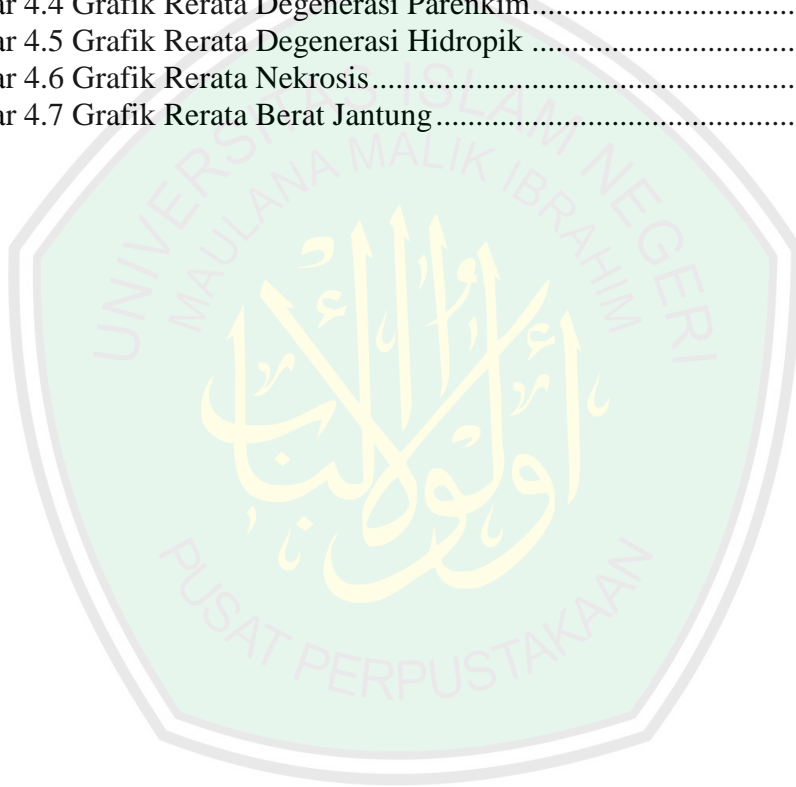
DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Rerata Tebal Dinding Jantung Ventrikel Kiri.....	59
Tabel 4.2 Uji One Way Anova Tebal Dinding Jantung Ventrikel Kiri	60
Tabel 4.3 Perhitungan Persentase Kerusakan Sel Otot Jantung.....	66
Tabel 4.4 Uji One Way Anova Persentase Kerusakan Sel Otot Jantung.....	67
Tabel 4.5 Uji BNT 5% Persentase Kerusakan Sel Otot Jantung.....	68
Tabel 4.6 One Way Anova Berat Jantung.....	74



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Tanaman Katuk (<i>Sauropus androgynus</i> (L.) Merr.)	20
Gambar 2.2 Tikus (<i>Rattus norvegicus</i>)	25
Gambar 2.3 Lapisan Jantung	31
Gambar 2.4 Histologi Sel Otot Jantung Tikus Penampang Membujur.....	34
Gambar 2.5 Histologi Sel Otot Jantung Tikus Penampang Melintang	34
Gambar 2.6 Penebalan Dinding Jantung Ventrikel Kiri	43
Gambar 2.7 Histologi Dinding Jantung Ventrikel Kiri.....	43
Gambar 4.1 Irisan melintang tebal dinding jantung ventrikel kiri	58
Gambar 4.2 Grafik Tebal Tebal Dinding Jantung Ventrikel Kiri.....	59
Gambar 4.3 Irisan Melintang Sel Otot Jantung.....	62
Gambar 4.4 Grafik Rerata Degenerasi Parenkim.....	64
Gambar 4.5 Grafik Rerata Degenerasi Hidropik	64
Gambar 4.6 Grafik Rerata Nekrosis.....	65
Gambar 4.7 Grafik Rerata Berat Jantung.....	73



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Pengukuran Tebal Dinding Jantung Ventrikel Kiri dan Hasil Analisis Statistik	84
Lampiran 2. Data Persentase Kerusakan Sel Otot Jantung dan Hasil Analisis Statistik	90
Lampiran 3 Data Pengukuran Berat Organ Jantung dan Hasil Analisis Statistik	96
Lampiran 4 Data Perhitungan Persentase Kerusakan Sel	98
Lampiran 5 Dokumentasi Alat dan Bahan Penelitian	106



ABSTRAK

Amaliyah, Fira Rizki. 2015. Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Air Daun Katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) terhadap Berat Jantung dan Histologi Jantung pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Betina. Jurusan Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing Biologi: Dr. Hj. Retno Susilowati, M.si; Pembimbing Agama : Umayiyatus Syarifah, MA.

Kata Kunci: Ekstrak Air Daun Katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.), Uji Toksisitas Subkronik, Berat Jantung, Histologi Jantung, Tikus (*Rattus norvegicus*)

Daun katuk merupakan tanaman herbal yang biasa dimanfaatkan sebagai tanaman obat. Uji fitokimia menunjukkan bahwa daun katuk memiliki beberapa kandungan senyawa aktif diantaranya adalah flavonoid, triterpenoid, saponin, alkaloid, tanin, dan glikosida. Beberapa senyawa aktif tersebut memiliki manfaat sebagai pemacu produksi ASI, meningkatkan fungsi pencernaan, dan mengatasi gangguan reproduksi. Namun, untuk mengetahui tingkat keamanan pengkonsumsian daun katuk perlu dilakukannya uji toksisitas. Uji toksisitas merupakan suatu pengujian pendahuluan untuk mengamati suatu aktifitas farmakologi suatu senyawa. Uji toksisitas yang digunakan pada penelitian ini adalah uji toksisitas subkronik (jangka pendek) yang bertujuan untuk mengetahui tingkat keamanan dosis.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 6 ulangan. Hewan coba yang digunakan adalah tikus putih betina berumur 2 bulan berjumlah 24 ekor. Parameter yang diamati meliputi berat organ jantung, tebal dinding jantung ventrikel kiri, dan persentase kerusakan sel otot jantung. data selanjutnya dianalisis dengan One Way Anova 1%. Apabila terdapat perbedaan yang signifikan, maka di uji lanjut dengan BNT 1%.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa uji toksisitas ekstrak air daun katuk tidak memiliki efek toksik terhadap berat organ jantung dan tebal dinding jantung ventrikel kiri. Namun, memiliki peningkatan persentase kerusakan pada sel otot jantung sejalan dengan meningkatnya dosis. Dosis yang aman untuk dikonsumsi adalah dosis pada kelompok P1 dosis 45 mg/kgBB dengan rata-rata persentase kerusakan sel otot jantung 12,47%.

ABSTRACT

Amaliyah, Fira Rizki. 2015. Toxicity subchronic Test of Katuk's Leaves Water Extract (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) On the Weight and Cardiac Histology of White Rat (*Rattus norvegicus*) females. Biology Department, Science and Technology Faculty, Maulana Malik Ibrahim State Islamic University of Malang. Biology Supervisor: Dr. Hj. Retno Susilowati, M.si; Religion Supervisor: Umaiatus Syarifah, MA.

Keywords: Katuk's Leaves Water Extract (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.), Toxicity Test subcrhonic, Cardiac Weight, Cardiac Histology, Rat (*Rattus norvegicus*)

Katuk leaves are herbs that are commonly used as a medicinal plant. Phytochemical test showed that the katuk leaves has several active compound content of which are flavonoids, triterpenoids, saponins, alkaloids, tannins, and glycosides. Some of the active compound has the benefit of a bid to boost milk production, improve digestive function, and addressing reproductive disorders. However, to determine the level of security needed to do the eating katuk leaves toxicity test. Toxicity test is a preliminary test to observe a pharmacological activity of a compound. Toxicity tests used in this study is subchronic toxicity test (short-term), which aims to determine the security level of the dose.

This study was an experimental study using a completely randomized design (CRD) with 6 replications. Animals used were female white mice aged 2 months totaled 24 tails. The parameters observed severe cardiac, left ventricular myocardium thickness, and percentage of damage to cardiac muscle cells. Data were then analyzed by One Way Anova 1%. If there are significant differences, then a further test by BNT 1%.

The results showed that the toxicity tests katuk leaves water extract has no toxic effects on the cardiac organ weight and thickness of the left ventricular myocardium. However, having an increase in the percentage of damage to the heart muscle cells with increasing doses. The dose is the dose is safe for consumption in the group P1 dose 45 mg / kg with an average percentage of damage to cardiac muscle cells 12.47%.

مستخلص البحث

فيرا رزق عملية، 2015م، اختبار "توكسيستاس سوبكرونيك" من استخراج المياه ورق "كاتوك" على وزن من عضو القلب وأنسجة القلب من فأر أبيض إناث، البحث الجامعي، قسم علم الحياة، كلية العلوم والتكنولوجيا جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية بمالانج. المشرفة الأولى: الدكتورة رتنو سوسيلواتي الماجستير، والمشرفة الثانية: عمية الشريفة الماجستير

الكلمات الأساسية: استخراج المياه ورق "كاتوك"، اختبار "توكسيستاس سوبكرونيك"، وزن من عضو القلب وأنسجة القلب من فأر أبيض إناث.

ان ورق "كاتوك" هو أحد من النبات التقليدي والتي استخدامها بوصفها النبات الطبيعي. وأما الإختبار "فيطوكيمياء" يدل على أن ورق "كاتوك" مركبا نشطا ومنها فلافونويد، تريتر فونويد، سافونين، الكالبيد، تانين و غليكوسيدا. وبعض من مركب نشط فوائدا لتزويد الحليب الثدي، لإرتفاع وظيفة الجهاز الهضمي ويعالج الإضطرابات الإنجابية. وأما لمعرفة درجة الأمن للإستهلاك في هذا البحث جرت الباحثة اختبارا "توكسيستاس". وهذا الإختبار هو اختبار اول لمراقبة نشاطا من مركبات. واما النوع من هذا الإختبار المستخدم في هذا البحث وهو اختبار "توكسيستاس سوبكرونيك" لمعرفة درجة من امن الجرعة. وأما المدخل المستخدم في هذا البحث هو بحثا تجريبيا باستخدام تصميم كامل العشوائية وستة التكرار. وأما الحيوان المستخدمة في هذا البحث هو فأر أبيض إناث بشهرين من عمره وعددها 24. وأما مقدار الملاحظ في هذا البحث وهو وزن من عضو القلب، ميوكرديوك فنتريكول يسار ونسبة من فساد خلايا العضلات. وأما الطريقة المستخدمة في هذا البحث وهي الطريقة "ONE WAY ANOVA" حوالي 1% وإذا كان هناك ذو معنى مختلفة تختبر مرة أخرى باستخدام الطريقة BNT حوالي 1%.

وأما النتائج في هذا البحث تدل على ان اختبار "توكسيستاس" من استخراج المياه ورق "كاتوك" لا أثار توكسيك على وزن من عضو القلب، ميوكرديوك فنتريكول يسار ولكن في ارتفاع نسبة من فساد خلايا العضلية مع زيادة جرعة. واما الجرعة الجيدة للإستخدام هي في مجموعة P1 وعددها 45 mg/kg BB بنسبة فساد من خلايا العضلية القلب حوالي 12، 47%.

ABSTRAK

Amaliyah, Fira Rizki. 2015. Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Air Daun Katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) terhadap Berat Jantung dan Histologi Jantung pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Betina. Jurusan Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing Biologi: Dr. Hj. Retno Susilowati, M.si; Pembimbing Agama : Umayiyatus Syarifah, MA.

Kata Kunci: Ekstrak Air Daun Katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.), Uji Toksisitas Subkronik, Berat Jantung, Histologi Jantung, Tikus (*Rattus norvegicus*)

Daun katuk merupakan tanaman herbal yang biasa dimanfaatkan sebagai tanaman obat. Uji fitokimia menunjukkan bahwa daun katuk memiliki beberapa kandungan senyawa aktif diantaranya adalah flavonoid, triterpenoid, saponin, alkaloid, tanin, dan glikosida. Beberapa senyawa aktif tersebut memiliki manfaat sebagai pemacu produksi ASI, meningkatkan fungsi pencernaan, dan mengatasi gangguan reproduksi. Namun, untuk mengetahui tingkat keamanan pengkonsumsian daun katuk perlu dilakukannya uji toksisitas. Uji toksisitas merupakan suatu pengujian pendahuluan untuk mengamati suatu aktifitas farmakologi suatu senyawa. Uji toksisitas yang digunakan pada penelitian ini adalah uji toksisitas subkronik (jangka pendek) yang bertujuan untuk mengetahui tingkat keamanan dosis.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 6 ulangan. Hewan coba yang digunakan adalah tikus putih betina berumur 2 bulan berjumlah 24 ekor. Parameter yang diamati meliputi berat organ jantung, tebal dinding jantung ventrikel kiri, dan persentase kerusakan sel otot jantung. data selanjutnya dianalisis dengan One Way Anova 1%. Apabila terdapat perbedaan yang signifikan, maka di uji lanjut dengan BNT 1%.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa uji toksisitas ekstrak air daun katuk tidak memiliki efek toksik terhadap berat organ jantung dan tebal dinding jantung ventrikel kiri. Namun, memiliki peningkatan persentase kerusakan pada sel otot jantung sejalan dengan meningkatnya dosis. Dosis yang aman untuk dikonsumsi adalah dosis pada kelompok P1 dosis 45 mg/kgBB dengan rata-rata persentase kerusakan sel otot jantung 12,47%.

ABSTRACT

Amaliyah, Fira Rizki. 2015. Toxicity subchronic Test of Katuk's Leaves Water Extract (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) On the Weight and Cardiac Histology of White Rat (*Rattus norvegicus*) females. Biology Department, Science and Technology Faculty, Maulana Malik Ibrahim State Islamic University of Malang. Biology Supervisor: Dr. Hj. Retno Susilowati, M.si; Religion Supervisor: Umaiatus Syarifah, MA.

Keywords: Katuk's Leaves Water Extract (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.), Toxicity Test subcrhonic, Cardiac Weight, Cardiac Histology, Rat (*Rattus norvegicus*)

Katuk leaves are herbs that are commonly used as a medicinal plant. Phytochemical test showed that the katuk leaves has several active compound content of which are flavonoids, triterpenoids, saponins, alkaloids, tannins, and glycosides. Some of the active compound has the benefit of a bid to boost milk production, improve digestive function, and addressing reproductive disorders. However, to determine the level of security needed to do the eating katuk leaves toxicity test. Toxicity test is a preliminary test to observe a pharmacological activity of a compound. Toxicity tests used in this study is subchronic toxicity test (short-term), which aims to determine the security level of the dose.

This study was an experimental study using a completely randomized design (CRD) with 6 replications. Animals used were female white mice aged 2 months totaled 24 tails. The parameters observed severe cardiac, left ventricular myocardium thickness, and percentage of damage to cardiac muscle cells. Data were then analyzed by One Way Anova 1%. If there are significant differences, then a further test by BNT 1%.

The results showed that the toxicity tests katuk leaves water extract has no toxic effects on the cardiac organ weight and thickness of the left ventricular myocardium. However, having an increase in the percentage of damage to the heart muscle cells with increasing doses. The dose is the dose is safe for consumption in the group P1 dose 45 mg / kg with an average percentage of damage to cardiac muscle cells 12.47%.

مستخلص البحث

فيرا رزق عملية، 2015م، اختبار "توكسيستاس سوبكرونيك" من استخراج المياه ورق "كاتوك" على وزن من عضو القلب وأنسجة القلب من فأر أبيض إناث، البحث الجامعي، قسم علم الحياة، كلية العلوم والتكنولوجيا جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية بمالانج. المشرفة الأولى: الدكتورة رتنو سوسيلوواتي الماجستير، والمشرفة الثانية: عمية الشريفة الماجستير

الكلمات الأساسية: استخراج المياه ورق "كاتوك"، اختبار "توكسيستاس سوبكرونيك"، وزن من عضو القلب وأنسجة القلب من فأر أبيض إناث.

ان ورق "كاتوك" هو أحد من النباتات التقليدي والتي استخدامها بوصفها النبات الطبيعي. وأما الإختبار "فيطوكيمياء" يدل على أن ورق "كاتوك" مركبا نشطا ومنها فلافونيد، تريتر فونيد، سافونين، الكالبيد، تانين و غليكوسيدا. وبعض من مركب نشط فوائدا لتزديد الحليب الثدي، لإرتفاع وظيفة الجهاز الهضمي ويعالج الإضطرابات الإنجابية. وأما لمعرفة درجة الأمن للإستهلاك في هذا البحث جرت الباحثة اختبارا "توكسيستاس". وهذا الإختبار هو اختبار اول لمراقبة نشاطا من مركبات. واما النوع من هذا الإختبار المستخدم في هذا البحث وهو اختبار "توكسيستاس سوبكرونيك" لمعرفة درجة من امن الجرعة. وأما المدخل المستخدم في هذا البحث هو بحثا تجريبيا باستخدام تصميم كامل العشوائية وستة التكرار. وأما الحيوان المستخدمة في هذا البحث هو فأر أبيض إناث بشهرين من عمره وعددها 24. وأما مقدار الملاحظ في هذا البحث وهو وزن من عضو القلب، ميوكرديوك فنتريكول يسار ونسبة من فساد خلايا العضلات. وأما الطريقة المستخدمة في هذا البحث وهي الطريقة "ONE WAY ANOVA" حوالي 1% وإذا كان هناك ذو معنى مختلفة تختبر مرة أخرى باستخدام الطريقة BNT حوالي 1%. وأما النتائج في هذا البحث تدل على ان اختبار "توكسيستاس" من استخراج المياه ورق "كاتوك" لا آثار توكسيك على وزن من عضو القلب، ميوكرديوك فنتريكول يسار ولكن في ارتفاع نسبة من فساد خلايا العضلية مع زيادة جرعة. واما الجرعة الجيدة للإستخدام هي في مجموعة P1 وعددها 45 mg/kg BB بنسبة فساد من خلايا العضلية القلب حوالي 12، 47%.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Indonesia merupakan negara yang kaya akan keanekaragaman hayati, tanaman obat sebagai salah satu sumber keanekaragaman hayati yang dimiliki bangsa Indonesia sudah seharusnya dimanfaatkan sehingga dapat memberikan manfaat bagi kesehatan dan mempunyai nilai tambah secara ekonomi. Tanaman obat biasanya dimanfaatkan sebagai pengobatan tradisional. Pengobatan tradisional merupakan pengobatan yang menggunakan bahan-bahan yang berasal dari tumbuhan yang terdapat di alam sekitar (Bahar, 2011). Seiring berkembangnya teknologi muncul pengobatan modern, pengobatan modern adalah pengobatan yang dilakukan dengan menggunakan cara-cara modern yang telah diuji cobakan dengan sebuah penelitian namun dengan menambahkan beberapa zat kimia, sehingga akan ada efek samping yang ditimbulkan setelah dikonsumsi secara terus-menerus (Januwati dan Yusron, 2005).

Masyarakat Indonesia menyadari bahwa konsumsi obat-obatan dari bahan kimia memiliki efek samping yang kurang baik bagi kesehatan. Efek samping obat-obatan dari bahan kimia yang kurang baik membuat masyarakat Indonesia beralih ke pengobatan tradisional dengan memanfaatkan bahan alam, termasuk menggunakan pengobatan dengan tumbuhan berkhasiat obat serta beranggapan bahwa mengkonsumsi obat herbal lebih aman dan bebas dari toksik (keracunan), namun faktanya, mengkonsumsi obat herbal dapat menimbulkan efek toksik

apabila dikonsumsi secara terus-menerus dengan dosis tertentu (Amalina, 2009).

Hal ini diperkuat oleh al Quran surat al-A'raf (7): 31,

يٰۤاٰدَمُ خُذْ زِينَتَكَ عِنْدَ كُلِّ مَسْجِدٍ وَكُلْ وَشَرِبْ وَلَا تُسْرِفْ ۗ اِنَّهُ لَا يُحِبُّ الْمُسْرِفِيْنَ

Artinya: "Hai anak Adam, pakailah pakaianmu yang indah di setiap (memasuki) masjid, makan dan minumlah, dan janganlah berlebih-lebihan. Sesungguhnya Allah tidak menyukai orang-orang yang berlebih-lebihan."

Allah SWT memerintahkan untuk makan dan minum dengan tidak berlebih-lebihan. Lafadz **وَلَا تُسْرِفُوا** memiliki makna yakni tidak melampaui batas, merupakan tuntunan yang harus disesuaikan dengan kondisi setiap orang. Ini karena kadar tertentu yang dinilai cukup untuk seseorang, namun dinilai melampaui batas atau belum cukup untuk orang lain. Ayat di atas mengajarkan sikap proporsional dalam makan dan minum, karena segala sesuatu baik berupa makanan maupun minuman apabila dikonsumsi secara berlebih-lebihan akan menimbulkan efek yang tidak baik bagi kesehatan (al-Qurthubi, 2009). Begitu pula dalam hal mengkonsumsi obat-obatan. Mengkonsumsi obat-obatan sebaiknya sesuai dengan kadar yang dibutuhkan oleh seseorang. Karena mengkonsumsi obat-obatan secara terus-menerus dengan kadar tertentu dapat menimbulkan efek toksik.

Ayat di atas secara implisit mengajarkan bahwa makanan, minuman, maupun obat-obatan yang halal dan baik zatnya apabila dikonsumsi secara berlebih melampaui takarannya, maka akan menimbulkan efek toksik, karena setiap bahan atau zat memiliki potensi toksik, seberapa besar efek yang dapat ditimbulkan tergantung dari takarannya dalam tubuh. Efek toksik merupakan efek yang dapat

menimbulkan gejala-gejala keracunan dengan tingkat gangguan yang bervariasi dari ringan sampai terjadinya kematian (Nuridayanti, 2011).

Indonesia memiliki banyak jenis tumbuhan yang berpotensi sebagai obat, diantaranya pegagan, beluntas, sirih, jinten, kumis kucing, kenikir, dan katuk. Salah satu tumbuhan obat yang sering dimanfaatkan dan dikonsumsi oleh masyarakat Indonesia adalah tumbuhan katuk. Tumbuhan katuk termasuk jenis tumbuhan yang baik, karena memiliki kandungan gizi yang cukup tinggi, biasanya tumbuhan katuk dimanfaatkan sebagai sayuran dan makanan ternak. Selain itu, tumbuhan katuk juga memiliki kandungan senyawa aktif yang berpotensi sebagai obat. Allah SWT berfirman pada surat Luqman (31): 10,

خَلَقَ السَّمَوَاتِ بِغَيْرِ عَمَدٍ تَرْوُنَهَا وَالْقِيَّ فِي الْأَرْضِ رَوَاسِيَ أَنْ تَمِيدَ بِكُمْ وَبَثَّ فِيهَا مِنْ كُلِّ دَابَّةٍ
وَأَنْزَلْنَا مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ ﴿١٠﴾

Artinya: "Dia menciptakan langit tanpa tiang yang kamu melihatnya dan Dia meletakkan gunung-gunung (di permukaan) bumi supaya bumi itu tidak menggoyangkan kamu; dan memperkembang biakkan padanya segala macam jenis binatang. Dan Kami turunkan air hujan dari langit, lalu Kami tumbuhkan padanya segala macam tumbuh-tumbuhan yang baik."

Allah SWT menciptakan berbagai jenis tumbuhan di bumi ini tiada yang sia-sia. Oleh sebab itu, manusia yang telah dibekali akal oleh Allah SWT mempunyai kewajiban untuk memikirkan, mengkaji, serta meneliti segala sesuatu yang telah Allah SWT berikan. Lafadz زَوْجٍ كَرِيمٍ bermakna tumbuh-tumbuhan yang baik. Tumbuh-tumbuhan yang baik adalah tumbuhan yang subur, beraneka ragam, indah dipandang serta dapat dimakan oleh manusia dan ternak. Sehingga nutrisi dari tumbuhan dapat diubah menjadi energi kehidupan bagi yang

mengkonsumsinya. Tumbuh-tumbuhan yang baik juga dapat diartikan sebagai tumbuhan yang memiliki manfaat yaitu sebagai obat, karena kandungan senyawa aktif yang terdapat di dalam tumbuhan (ar-Rifai, 2000).

Daun katuk (*Sauropus androgynus*) merupakan tanaman sayuran yang memiliki kandungan gizi yang cukup tinggi. Daun katuk sudah dikenal sebagai tanaman obat sejak zaman dahulu. Terdapat beberapa senyawa aktif utama di dalam daun katuk dan pengaruhnya terhadap fungsi fisiologis, senyawa-senyawa tersebut bekerja secara langsung maupun tidak langsung yaitu di dalam jaringan dan secara bersamaan berkhasiat sebagai pemacu produksi air susu, meningkatkan fungsi pencernaan, meningkatkan pertumbuhan badan, mengatasi kelelahan, dan mengatasi gangguan reproduksi (Suprayogi, 2000). Hal ini tidak lepas dari berbagai kandungan senyawa aktif yang terdapat pada daun katuk, daun katuk mengandung asam-asam organik, minyak astiri, saponin, sterol, asam-asam amino, protein, karbohidrat, vitamin, mineral, tanin, fenolik, glikosida, alkaloida, triterpen, papaverin, dan flavonoid (Malik, 1997).

Daun katuk dengan menggunakan ekstrak air mengandung beberapa senyawa aktif di dalamnya antara lain fenolik, flavonoid, glikosida, saponin, triterpen, dan alkaloid (Gayathamma, 2012). Jenis alkaloid pada ekstrak air daun katuk adalah alkaloid papaverin (de Paula & Meirelles 1992).

Ekstrak air daun katuk yaitu menggunakan air (aquades) sebagai pelarut dalam pembuatan ekstrak. Menurut Depkes (1995), air dalam farmakope Indonesia ditetapkan sebagai salah satu cairan penyari. Air dapat melarutkan garam alkaloid, glikosida, tanin, dan gula. Air dipertimbangkan sebagai pelarut karena murah,

mudah diperoleh, stabil, tidak beracun, alamiah, tidak mudah menguap, dan tidak mudah terbakar.

Konsumsi daun katuk secara berlebihan dapat menyebabkan efek samping seperti keracunan alkaloid papaverin (Deddy, 2008). Keracunan yang terjadi di Taiwan sebagai akibat konsumsi daun katuk yang berlebih dalam bentuk jus pada penggunaan jangka waktu yang lama. Hal ini terjadi karena adanya senyawa kimia alkaloid yang dikonsumsi dalam jumlah yang berlebih (Suprayogi, 2006). Kandungan senyawa aktif tersebut apabila dikonsumsi dengan kadar yang sesuai dapat dimanfaatkan sebagai obat dan memberikan efek yang baik bagi kesehatan tubuh, dan apabila dikonsumsi dengan dosis tinggi diduga akan menimbulkan efek toksik (Fadli, 2015). Oleh sebab itu, perlu dilakukan uji toksisitas ekstrak air daun katuk dengan dosis bertingkat, untuk melihat tingkat keamanan konsumsi daun katuk.

Penggunaan ekstrak daun katuk sebagai obat herbal secara terus-menerus tanpa memperhatikan efek samping yang diakibatkan bisa berdampak negatif terhadap tubuh. Pengetahuan mengenai toksisitas ekstrak daun katuk kini menjadi perhatian bagi peneliti untuk mengetahui ada atau tidaknya dampak negatif terhadap tubuh jika dikonsumsi dalam jangka waktu lama. Pengetahuan mengenai toksisitas dibutuhkan untuk mengetahui keamanan dan efek jangka panjang ekstrak air daun katuk (Towatana, 2010).

Uji toksisitas adalah suatu pengujian pendahuluan untuk mengamati suatu aktivitas farmakologi suatu senyawa. Prinsip uji toksisitas merupakan pengujian terhadap komponen bioaktif selalu bersifat toksik jika diberikan dengan dosis tinggi

dan apabila diberikan dengan dosis rendah maka akan menjadi obat (Fadli, 2015). Uji toksisitas dimaksudkan untuk mengetahui kemampuan racun (molekul) yang dapat menimbulkan kerusakan apabila masuk ke dalam tubuh dan lokasi organ yang rentan terhadapnya (Soemirat, 2005). Uji toksisitas terdiri atas akut, subkronik, dan kronik. Penelitian ini menggunakan uji toksisitas subkronik secara oral dengan pemberian dosis bertingkat yang diberikan setiap hari pada kelompok hewan uji dengan satu dosis perkelompok selama 28 hari, tujuan uji toksisitas subkronik adalah untuk mengetahui adanya efek toksik setelah pemaparan sediaan uji secara berulang dalam jangka waktu lama (BPOM, 2014).

Secara farmakokinetik, setiap obat atau ekstrak yang masuk ke dalam tubuh mengalami proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Demikian pula dengan ekstrak air daun katuk akan di absorpsi oleh usus, setelah diabsorpsi ekstrak air daun katuk akan didistribusi ke seluruh tubuh melalui sirkulasi darah menuju ke organ jantung, hati, ginjal dan otak (Lu, 2010).

Jantung adalah suatu organ yang vital dalam tubuh. Meskipun jantung bukan organ sasaran biasa, organ ini dapat dirusak oleh berbagai jenis zat kimia. Zat itu bekerja secara langsung pada otot jantung atau secara tak langsung melalui susunan saraf atau pembuluh darah (Lu, 1995). Otot jantung dipilih sebagai organ yang diteliti dengan pertimbangan bahwa pada otot jantung dapat terjadi perubahan-perubahan histologi (Pratama, 2010). Kerusakan histologi otot jantung yang dinilai adalah dengan mengamati secara umum kondisi sel otot jantung, jenis kerusakan sel otot jantung meliputi degenerasi parenkim, degenerasi hidropik dan

nekrosis, serta mengukur tebal dinding jantung ventrikel kiri dan melihat perubahan berat jantung.

Menurut Pratiwi, uji toksisitas pada ekstrak air pegagan (*Centella asiatica* Linn) mengandung senyawa aktif saponin dan triterpenoid, Ekstrak diberikan pada mencit (*Mus musculus*) secara oral, dengan dosis tunggal dan harian. Pengaruh ekstrak air pegagan pada organ dan jaringan dievaluasi dengan mengamati patologi dan anatomi dari jantung, tetapi pada dosis tinggi mengakibatkan terbentuknya noda hitam pada jantung serta mempengaruhi berat organ jantung. Pengamatan histopatologi menunjukkan bahwa pada pemberian ekstrak dosis rendah semua jaringan yang diamati masih dalam keadaan normal, tetapi pada dosis tinggi mengakibatkan kerusakan pada jaringan otot dan inti sel pada sel otot jantung (Pratiwi, 2010). Pembesaran ukuran organ jantung biasanya diakibatkan oleh penambahan jaringan otot jantung. Pada dinding otot jantung (miokardium) terjadi penebalan, biasanya penebalan ini terjadi pada dinding jantung ventrikel kiri, sedangkan volume ventrikel kiri relatif menyempit apabila otot menyesuaikan diri pada kontraksi yang berlebihan. Besarnya jantung tergantung pada jenis, umur, dan ukuran (Istichomah, 2007).

Berdasarkan uraian di atas, maka diperlukan adanya penelitian uji toksisitas yang diberikan secara oral dengan menggunakan tumbuhan obat yang banyak digunakan oleh masyarakat yaitu ekstrak air daun katuk dengan dosis bertingkat yang akan diujikan pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina, dengan mengamati perubahan secara makroskopis dan mikroskopis yaitu dengan mengamati berat organ jantung, tebal dinding jantung ventrikel kiri, dan histologi sel otot jantung

pada hewan coba yang diberi perlakuan dengan membandingkan pada hewan coba normal (kontrol). Hasil penelitian ekstrak air daun katuk dengan dosis yang bertingkat yang akan diujikan pada tikus putih betina melalui pengujian toksisitas subkronik dengan lama waktu 28 hari, diharapkan tidak memberikan efek toksik terhadap berat organ jantung, tebal dinding jantung ventrikel kiri dan histologi sel otot jantung, sehingga dapat diketahui tingkat keamanan penggunaan dosis daun katuk dalam bentuk ekstrak air. penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak air daun katuk dengan dosis bertingkat terhadap berat organ jantung, tebal dinding jantung ventrikel kiri dan histologi sel otot jantung tikus putih (*Rattus norvegicus*).

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dari penelitian ini adalah:

1. Apakah terdapat efek toksik pada uji toksisitas subkronik dari ekstrak air daun katuk (*Sauropus androgynous*) terhadap perubahan berat organ jantung, tebal dinding jantung ventrikel kiri dan histologi sel otot jantung pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina?
2. Berapa jumlah dosis ekstrak air daun katuk (*Sauropus androgynus*) yang dapat menimbulkan efek toksik terhadap perubahan berat organ jantung, tebal dinding jantung ventrikel kiri dan histologi sel otot jantung pada tikus (*Rattus norvegicus*) betina?

1.3 Batasan Masalah

Batasan masalah dari penelitian ini adalah:

1. Bagian tanaman katuk (*Sauropus androgynous*) yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun katuk.
2. Hewan coba yang digunakan adalah tikus (*Rattus norvegicus*) betina sebanyak 24 ekor dengan umur 2 bulan jenis wistar dengan berat badan 150-200 gram.
3. Perlakuan menggunakan ekstrak air daun katuk (*Saoropus androgynous*) dengan 4 tingkatan dosis yaitu 0 mg/BB, 45 mg/BB, 60 mg/BB, 75 mg/BB.
4. Pengamatan pada uji toksisitas subkronik meliputi penimbangan organ jantung, pengukuran tebal dinding jantung ventrikel kiri dan perhitungan persentase kerusakan sel otot jantung.

1.4 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui efek toksik pada uji toksisitas subkronik dari ekstrak air daun katuk (*Sauropus androgynous*) terhadap perubahan berat organ jantung, tebal dinding jantung ventrikel kiri dan histologi sel otot jantung pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina.
3. Untuk mengetahui jumlah dosis ekstrak air daun katuk (*Sauropus androgynus*) yang dapat menimbulkan efek toksik terhadap perubahan berat organ jantung, tebal dinding jantung ventrikel kiri dan histologi sel otot jantung pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah:

1. Menambah pengetahuan dalam bidang kesehatan, yakni dapat memberikan informasi toksisitas dari daun katuk (*Sauropus androgynus*).
2. Memberikan informasi kepada masyarakat umum secara meluas tentang efek toksisitas subkronik pada konsumsi daun katuk dalam bentuk ekstrak air.
3. Hasil penelitian ini selanjutnya dapat digunakan sebagai sumber informasi untuk melakukan penelitian lebih lanjut dan dapat berguna dalam mendukung kegiatan mata kuliah fisiologi hewan.

1.6 Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah:

1. Tidak terdapat efek toksik pemberian ekstrak air daun katuk (*Sauropus androgynous*) pada dosis rendah terhadap perubahan berat organ jantung, tebal dinding jantung ventrikel kiri dan histologi jantung pada tikus betina (*Rattus norvegicus*).

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

2.1 Uji Toksisitas

Uji toksisitas adalah suatu pengujian pendahuluan untuk mengamati suatu aktivitas farmakologi suatu senyawa. Prinsip uji toksisitas merupakan pengujian terhadap komponen bioaktif selalu bersifat toksik jika diberikan dengan dosis tinggi dan apabila diberikan dengan dosis rendah maka akan menjadi obat (Fadli, 2015). Toksisitas menurut ilmu kimia adalah kerusakan yang ditimbulkan oleh suatu bentuk aksi kimia mempunyai bentuk dan variasi yang luas, seperti asam-asam kuat atau alkalis, yang mengalami kontak langsung dengan organ mata, kulit, dan saluran pencernaan, dapat mengakibatkan kerusakan pada jaringan dan bahkan kematian pada sel-sel (Palar, 1994).

Zat atau senyawa asing yang ada di lingkungan dapat terserap ke dalam tubuh secara difusi dan langsung dan akan mempengaruhi kehidupannya. Uji toksisitas digunakan untuk mengetahui pengaruh racun yang dihasilkan oleh dosis tunggal dari suatu campuran zat kimia pada hewan coba sebagai uji pra skrining senyawa bioaktif (Fadli, 2015). Uji toksisitas bertujuan untuk mengetahui kemampuan racun (molekul) yang dapat menimbulkan kerusakan apabila masuk ke dalam tubuh dan lokasi organ yang rentan terhadapnya (Soemirat, 2005).

Uji toksistas dilakukan untuk mengetahui tingkat keamanan dan keberbahayaan zat yang akan diuji. Adapun sumber zat toksik dapat berasal dari bahan alam maupun sintetik. Toksisitas diukur dengan mengamati kematian hewan coba. Kematian dari hewan coba dianggap sebagai respon dari pengaruh senyawa

yang diuji, sehingga hubungan dari respon dengan menggunakan kematian sebagai jawaban toksis adalah titik awal untuk mempelajari toksisitas (Shahidi, 1994).

Setiap zat kimia pada dasarnya bersifat racun, tetapi setiap keracunan ditentukan oleh banyak faktor terutama dosis. Setiap zat kimia, bila diberikan dengan dosis yang cukup besar akan menimbulkan gejala-gejala toksik. Untuk mengetahui sifat toksisitas ini pertama-tama harus ditentukan pada hewan coba melalui penelitian toksisitas akut dan subkronik (Soemirat, 2005). Uji toksisitas terdiri atas dua jenis, yaitu toksisitas umum (akut, subakut atau subkronik, kronik) dan toksisitas khusus (teratogenik, mutagenik, dan karsinogenik) (Mansur, 2008).

2.1.1 Uji Toksisitas Akut

Uji toksisitas akut adalah untuk menetapkan potensi toksisitas akut (LD_{50}), menilai gejala klinis, spektrum efek toksik, dan mekanisme kematian. Uji toksisitas akut perlu dilakukan pada sekurang-kurangnya satu spesies hewan coba. Biasanya menggunakan spesies pengerat yaitu mencit atau tikus, dewasa muda dan mencakup kedua jenis kelamin. Perlakuan berupa pemberian obat pada masing-masing hewan coba dengan dosis tunggal. Terkait dengan upaya mendapatkan dosis letal pada uji LD_{50} , pemberian obat dilakukan dengan besar dosis bertingkat dengan kelipatan tetap. Penentuan besarnya dosis uji pada tahap awal bertolak dengan berpedoman ekuipotensi dosis empirik sebagai dosis terendah, dan ditingkatkan berdasarkan faktor logaritmik atau dengan rasio tertentu sampai batas yang masih dimungkinkan untuk diberikan. Cara pemberian diupayakan disesuaikan dengan cara penggunaannya (Amiria, 2008).

Pada uji toksisitas akut ditentukan LD_{50} , yaitu besar dosis yang menyebabkan kematian (dosis letal) pada 50% hewan coba, bila tidak dapat ditentukan LD_{50} maka diberikan dosis lebih tinggi dan sampai dosis tertinggi yaitu maksimal yang masih mungkin diberikan pada hewan coba. Volume obat untuk pemberian oral tidak lebih dari 2-3% berat badan hewan coba (Amiria, 2008). Setelah mendapatkan perlakuan berupa pemberian obat dosis tunggal maka pengamatan secara intensif, cermat, dengan frekuensi dan selama jangka waktu tertentu yaitu 7-14 hari, bahkan dapat lebih lama antara lain dalam kaitan dengan pemulihan gejala toksik. Pengamatan pada pengujian ini seperti gejala-gejala klinis perubahan nafsu makan, perubahan bobot badan, keadaan mata dan bulu, tingkah laku, jumlah hewan yang mati (Fadli, 2015).

Uji toksisitas akut dirancang untuk menentukan atau menunjukkan secara kasar median lethal dose (LD_{50}) dari toksikan. LD_{50} ditetapkan sebagai tanda statistik pada pemberian suatu bahan sebagai dosis tunggal yang dapat menyebabkan kematian 50% hewan uji (Frank, 1996). Jumlah kematian hewan uji dipakai sebagai ukuran untuk efek toksik suatu bahan (kimia) pada sekelompok hewan uji. Jika dalam hal ini hewan uji dipandang sebagai subjek, respon berupa kematian tersebut merupakan suatu respon diskretik. Ini berarti hanya ada dua macam respon yaitu ada atau tidak ada kematian (Ngatidjan, 1997).

Hewan uji yang bertahan hidup sampai batas akhir masa pengamatan, perlu diautopsi. Hewan coba yang menunjukkan gejala efek toksik namun tidak dikorbankan, bermanfaat untuk diamati terjadi atau tidaknya efek pemulihan.

Berdasarkan hal itu, kriteria pengamatan meliputi pengamatan gejala klinis, berat badan, dan presentase kematian (Amiria, 2008).

Respon berbagai hewan percobaan terhadap uji toksisitas sangat berbeda, tetapi hewan percobaan yang lazim digunakan adalah salah satu galur wistar tikus putih. Kadang-kadang digunakan mencit dan satu atau dua spesies yang lebih besar seperti anjing, babi, atau kera. Tikus putih yang digunakan biasanya berusia 2-3 bulan dengan bobot badan 180-200 gram (Harmita, 2006).

Metode penetapan gejala klinis pada umumnya menimbulkan beberapa gejala klinis, di antaranya peningkatan aktifitas, peningkatan laju bernafas, mencit tampak meregangkan badan dan beristirahat di sudut kandang. Hal ini disebabkan karena kandungan bahan kimia dari produk herbal yang memiliki sifat toksik berat. Pada akhirnya mencit mulai menutup mata dan terlihat tenang, dan akhirnya mengalami kematian setelah periode kritis (3 jam) (Ibrahim, 2012).

Uji toksisitas akut tanaman herbal perlu dilakukan pada sekurang-kurangnya satu spesies hewan coba biasanya spesies pengerat yaitu mencit atau tikus (Lu, 1995). Percobaan ini juga dapat menunjukkan organ sasaran yang mungkin dirusak dan efek toksik spesifiknya, serta memberikan petunjuk tentang dosis yang sebaiknya digunakan dalam pengujian yang lebih lama (Radji, 2004).

Pembedahan harus dilakukan pada setiap hewan yang mati dan juga pada beberapa hewan yang masih hidup, terutama hewan yang tampak sakit pada akhir percobaan (Lu, 1995). Tujuan dari pembedahan tersebut yaitu untuk pemeriksaan organ tubuh secara makroskopik maupun mikroskopik dan untuk mengungkapkan

kerusakan struktur organ yang dapat menjelaskan gejala gangguan fungsinya (Hayes, 1984).

Pengujian toksisitas dibagi menjadi tiga kelompok yaitu:

1. Uji toksisitas akut

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

2. Uji toksisitas jangka pendek (sub kronik)

Uji ini dilakukan dengan memberikan bahan berulang-ulang biasanya setiap hari, atau empat kali seminggu, selama jangka waktu kurang lebih dari 10% dari masa hidup hewan, yaitu 3 bulan untuk tikus.

3. Uji toksisitas jangka panjang (kronik)

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

2.1.2 Uji Toksisitas Subkronik

Uji toksisitas subkronik adalah suatu pengujian untuk mendeteksi efek toksik yang muncul setelah pemberian sediaan uji dengan dosis berulang yang diberikan secara oral pada hewan uji selama sebagian umur hewan, tetapi tidak lebih dari 10% seluruh umur hewan (BPOM, 2014).

Uji toksisitas jangka pendek (juga dikenal sebagai penelitian sub akut atau sub kronik) dilaksanakan dengan memberikan bahan tersebut berulang-ulang, biasanya setiap hari atau lima kali seminggu, selama jangka waktu kurang lebih 10% dari masa hidup hewan, yaitu 3 bulan untuk tikus. Meskipun demikian,

beberapa peneliti menggunakan jangka waktu lebih pendek, misalnya pemberian zat selama 14 dan 28 hari (Lu, 2010).

Prinsip dari uji toksisitas subkronik oral adalah sediaan uji dalam beberapa tingkat dosis diberikan setiap hari pada beberapa kelompok hewan uji dengan satu dosis per kelompok selama kurang lebih 28 atau 90 hari. Selama waktu pemberian sediaan uji, hewan harus diamati setiap hari untuk menentukan adanya toksisitas. Hewan yang mati selama periode pemberian sediaan uji, bila belum melewati periode *rigor mortis* (kaku) segera diotopsi, dan organ serta jaringan makropatologi dan histopatologi. Pada akhir pemberian sediaan uji, semua hewan yang masih hidup diotopsi selanjutnya dilakukan pengamatan secara makropatologi pada setiap organ dan jaringan. Selain itu juga dilakukan pemeriksaan histopatologi (BPOM, 2014).

Tujuan utama dari uji toksisitas subkronik adalah untuk mengungkapkan dosis tertinggi yang diberikan tanpa memberikan efek merugikan serta untuk mengetahui pengaruh senyawa kimia terhadap badan dalam pemberian berulang. Uji ini ditujukan untuk mengungkapkan spektrum efek toksik senyawa uji serta untuk memperlihatkan apakah spektrum efek toksik itu berkaitan dengan takaran dosis (Fadli, 2015).

Uji toksisitas subkronis menyangkut evaluasi seluruh hewan untuk mengetahui efek patologi kasar dan efek histologi. Uji ini dapat menghasilkan informasi toksisitas zat uji yang berkaitan dengan organ sasaran, efek pada organ itu, dan hubungan dosis efek dan dosis respons. Informasi tersebut dapat memberikan petunjuk jenis penelitian khusus lainnya yang perlu dilakukan

(Hendriani, 2007). Dosis yang digunakan dalam uji toksisitas sub kronik sesuai dengan penelitian Hikmah (2014) menggunakan ekstrak air daun katuk dengan dosis 0, 15, 30 dan 45 mg/kg terhadap berat uterus dan penebalan endometrium. Dihasilkan dosis optimal adalah dosis 30mg/kg.

Sampel hewan coba untuk masing-masing kelompok perlakuan perlu mencukupi jumlahnya untuk memungkinkan estimasi insiden dan frekuensi efek toksik. Biasanya digunakan 4-6 kelompok hewan coba (Depkes, 2000). Secara umum ekstrak tanaman obat harus diberikan melalui jalur yang biasa digunakan pada manusia yaitu jalur oral. Jalur oral paling sering digunakan, bila diberikan per oral, ekstrak tersebut diberikan dengan cara disonde (Radji, 2004).

Pada dasarnya pemberian sediaan uji harus sesuai dengan cara pemberian atau pemaparan yang diterapkan pada manusia misalnya peroral (PO), topikal, injeksi intravena (IV), injeksi intraperitoneal (IP), injeksi subkutan (SK), injeksi intrakutan (IK), inhalasi, melalui rektal. Jalur oral merupakan sarana yang lazim untuk memasukkan bahan kimia ke dalam tubuh. Toksisitas zat kimia yang diberikan melalui oral mungkin berubah-ubah karena frekuensi pemberiannya dan karena berbagai kondisi yang ada ketika zat tersebut diberikan yaitu apakah tercampur dengan makanan atau diberikan pada saat lambung dalam keadaan kosong. Toksisitas oral akan lebih besar bila bahannya diberikan dalam makanan daripada jika diberikan lewat pipa lambung (BPOM, 2014 dan Loomis, 1978).

Kriteria pengamatan yang dilakukan meliputi pemeriksaan histopatologis terhadap jaringan atau organ tertentu (Lu, 1995). Pemeriksaan histopatologis dapat digunakan untuk mendeteksi adanya kerusakan pada organ tertentu dan harus

dilengkapi dengan pembuatan sediaan histologi dari organ yang dianggap dapat memperlihatkan kelainan (Lu, 1995 dan Ganiswara, 1995).

2.1.3 Uji Toksisitas Kronis

Uji toksisitas kronis oral adalah suatu pengujian untuk mendeteksi efek toksik yang muncul setelah pemberian sediaan uji secara berulang sampai seluruh umur hewan. Uji toksisitas kronis pada prinsipnya sama dengan uji toksisitas subkronis, tetapi sediaan uji diberikan selama tidak kurang dari 5-12 bulan. Tujuan dari uji toksisitas kronis oral adalah untuk mengetahui profil efek toksik setelah pemberian sediaan uji secara berulang selama waktu yang panjang, untuk menetapkan tingkat dosis yang tidak menimbulkan efek toksik. Uji toksisitas kronis harus dirancang sedemikian rupa sehingga dapat diperoleh informasi toksisitas secara umum meliputi efek neurologi, fisiologi, hematologi, biokimia klinis dan histopatologi (BPOM, 2014).

2.2 Tinjauan Tentang Daun Katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.)

2.2.1 Karakteristik Tanaman Katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.)

Tumbuh-tumbuhan yang berada di muka bumi ini diciptakan oleh Allah SWT memiliki berbagai manfaat dan diciptakan untuk kemaslahatan makhluk-Nya. Sebagaimana yang telah disebutkan dalam al Quran surat Thaahaa (20): 53,

الَّذِي جَعَلَ لَكُمُ الْأَرْضَ مَهْدًا وَسَلَكَ لَكُمْ فِيهَا سُبُلًا وَأَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَخْرَجْنَا بِهِ

أَنْوَاجًا مِنْ نَبَاتٍ شَتَّى ﴿٥٣﴾

Artiya: “Yang telah menjadikan bagimu bumi sebagai hamparan dan Yang telah menjadikan bagimu di bumi itu jalan-jalan, dan menurunkan dari langit air hujan. Maka Kami tumbuhkan dengan air hujan itu berjenis-jenis dari tumbuh-tumbuhan yang bermacam-macam.”

Allah SWT menurunkan air hujan dan menumbuhkan berjenis-jenis dari tumbuh-tumbuhan yang bermacam-macam. Lafadz نَبَاتٍ شَتَّىٰ memiliki makna yakni tumbuhan yang diciptakan bermacam-macam jenis, bentuk, warna, rasa dan manfaat (Shihab, 2002). Daun katuk merupakan salah satu jenis tumbuhan yang memiliki banyak manfaat, diantaranya dimanfaatkan sebagai sayuran untuk dikonsumsi sehari-hari dan bisa dimanfaatkan sebagai tanaman herbal karena memiliki beberapa kandungan senyawa aktif yang dapat dimanfaatkan sebagai obat.

Berbagai tumbuhan yang diciptakan oleh Allah SWT untuk kemaslahatan makhluk hidup salah satunya adalah daun katuk (*Sauropus androgynus*). Daun katuk adalah tumbuhan yang banyak dikonsumsi sebagai sayuran, selain itu daun katuk juga dikenal sebagai tanaman obat-obatan herbal (Mularidharan, 2008).

Tanaman katuk merupakan tumbuh menahun, berbentuk semak perdu dengan ketinggian antara 2^{1/2} m – 5 m. Tanaman katuk terdiri dari akar, batang, daun, bunga, buah dan biji. Sistem perakarannya menyebar ke segala arah dan dapat mencapai kedalaman antara 30-50 cm. Batang tanaman tumbuh tegak dan berkayu. Tanaman katuk mempunyai daun majemuk genap, berukuran kecil, berbentuk bulat seperti daun kelor. Permukaan atas daun berwarna hijau gelap, sedangkan permukaan bawah daun berwarna hijau muda (Rahayu dan Leenawaty, 2005).

Tanaman katuk memiliki karakteristik antara lain bentuk tanaman seperti semak kecil dan bisa mencapai tinggi 3 m, batang muda berwarna hijau dan yang tua berwarna coklat, daun tersusun selang-seling pada satu tangkai, seolah-olah terdiri dari daun majemuk. Bentuk helaian daun lonjong sampai bundar, kadang-

kadang permukaan atasnya berwarna hijau gelap. Bunganya tunggal atau terdapat diantara satu daun dengan daun lainnya. Bunga sempurna mempunyai helaian kelopak berbentuk bulat telur sungsang atau bundar, berwarna merah gelap atau merah dengan bintik-bintik kuning. Cabang dari tangkai putik berwarna merah, tepi kelopak bunga berombak atau berkuncup enam, berbunga sepanjang tahun. Buah bertangkai (Ditjen POM, 1989).



Gambar 2.1 Tanaman katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr) (Sa'roni, 2004)

2.2.2 Klasifikasi Tanaman katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr)

Dalam taksonomi tumbuhan, katuk diklasifikasikan sebagai berikut:

- Kerajaan : Plantae
 Divisi : Spermatophyta
 Sub divisi : Angiospermae
 Kelas : Dicotyledoneae
 Bangsa : Euphorbiales
 Suku : Euphorbiaceae
 Genus : *Sauropus*
 Spesies : *Sauropus androgynus* L. Merr (Rukmana, 2003).

Tanaman katuk (*Sauropus androgynus* L. Merr .) termasuk ke dalam divisi Spermathophyta, anak divisi Angiospermae, kelas Dicotyledonae, anak kelas Monoclamydae (Apei alae), bangsa Euphorbiales, suku Euphorbiaceae, marga *Sauropus*, dan jenis *Sauropus androgynus* (L .) Merr. (Becker dan Brink, 1963). Suku Euphorbiaceae tersebut termasuk ke dalam salah satu tanaman yang memiliki kandungan klorofil tinggi (Rahayu dan Leenawaty, 2005).

2.2.3 Kandungan Daun Katuk

Tanaman katuk (*Sauropus androgynus* L.Merr.) telah lama dikenal oleh masyarakat di Indonesia sebagai tanaman sayuran dengan kandungan gizi yang cukup tinggi. Produk utama tanaman katuk berupa daun yang masih muda. Daun katuk sangat potensial sebagai sumber gizi karena memiliki kandungan gizi yang setara dengan daun singkong, daun papaya, dan sayuran lainnya. Jika dilihat kandungan zat makanan per 100 gram katuk mengandung kalori 59 kal., protein 4.8 g, lemak 1 g, karbohidrat 11 g, kalsium 204 mg, fosfor 83 mg, besi 2.7 mg, vitamin A 10370 SI, vitamin B1 0.1 mg, vitamin C 239 mg, air 81 g b.d.d (40%) (Wiradimadja, 2006).

Tiap 100 g daun katuk mengandung 59 kalori, 70 g air, 4,8 g protein, 2 g lemak, 11 g karbohidrat, 3111 ug vitamin D, 0,10 mg vitamin B, dan 200 mg vitamin C. penapisan fitokimia daun katuk mengandung sterol, alkaloid, flavonoid dan tanin. Analisis dengan kromotografi gas dan spectrometri massa, ekstrak daun katuk mengandung monomethyl succinate, cyclopentanol acetat, asam benzoat, asam fenil malonate, 2-pyrolidinon dan metyl pyroglutamate (Sa'roni, 2004).

Kandungan Nutrisi daun katuk per 100 g mempunyai komposisi protein 4,8 g, lemak 1 g, karbohidrat 11 g, kalsium 204 mg, fosfor 83 mg, besi 2,7 mg, vitamin A 10370 SI, vitamin B10,1 mg, vitamin C 239 mg, air 81 g (Anonim,1981). Daun katuk mengandung khlorofil yang cukup tinggi, daun tua 65,8 spa d/mm², daun muda 41,6 spa d/mm² dapat digunakan sebagai pewarna alami memberi warna hijau (Rahayu dan Limantara, 2005).

Daun katuk dalam kaitannya sebagai obat tradisional telah mendorong para peneliti untuk mengungkapkan senyawa-senyawa aktif serta zat-zat fitokimia yang terkandung di dalam daun katuk. Daun katuk mengandung enam senyawa utama yaitu monometil suksinat, cis 2-metil siklopentanol asetat, asam benzoat, asam fenil malonat, 2-pirolidinon, dan metil piroglutamat (Agusta, 1997). Dalam penelusuran ilmiah Malik menyebutkan tanaman ini mengandung minyak atsiri, sterol, saponin, flavonoid, asam-asam organik, asam-asam amino, alkaloid, dan tanin (Malik, 1997). menurut Bender & Ismail (1975) dalam Suprayogi (2000) menyebutkan adanya senyawa kimia alkaloid papaverin dalam daun katuk (Prajonggo, 1996)., Daun katuk mengandung papaverina suatu alkaloid. Konsumsi berlebihan dapat menyebabkan efek samping seperti keracunan (Deddy, 2008).

Kandungan yang banyak terdapat dalam ekstrak air daun katuk adalah flavonoid, fenolik, glikosida dan triterpenoid. Masing-masing senyawa tersebut mempunyai manfaat bagi kesehatan tubuh (Gayatrama,2012). Tetapi beberapa senyawa yang terdapat dalam ekstrak air daun katuk juga dapat menimbulkan toksik bagi organ tubuh seperti saponin memiliki efek menurunkan kadar gula darah. Flavonoid berfungsi sebagai antimikroba dan triterpenoid sebagai antifagus atau

insektisida dan mempengaruhi sistem saraf. Senyawa alkaloid, triterpenoid, saponin, dan flavonoid diduga dapat bersifat toksik pada kadar tertentu (Cahyadi, 2009).

2.2.4 Manfaat Tanaman Katuk

Pada umumnya daun katuk digunakan sebagai sayuran atau lalapan dan dipercaya masyarakat mampu melancarkan air susu ibu dan mempercepat pemulihan tenaga bagi orang yang sakit (Sari, 2011). Konsumsi daun katuk terbukti dapat meningkatkan produksi ASI karena adanya kandungan senyawa aktif yang terdapat didalam daun katuk. Hal tersebut telah dibuktikan dalam penelitian dengan menggunakan kambing laktasi. Pemberian ekstrak daun katuk melalui abomasum dapat meningkatkan produksi ASI sebesar 21,03% dengan diimbangi susunan air susu yang baik. Selain itu terjadi peningkatan aktivitas metabolisme glukosa pada sel ambing sebesar 52,66% yang berarti kelenjar ambing bekerja ekstra untuk mensintesis air susu. Sehingga secara langsung dapat meningkatkan keuntungan bagi peternak (Suprayogi, 2010).

Daun katuk terbukti memiliki khasiat sebagai obat bisul dan borok serta mampu memperbaiki fungsi pencernaan dan metabolisme tubuh. Pemberian suspensi daun katuk dapat meningkatkan pencernaan terhadap pakan diantaranya bahan kering, protein, dan lemak serta dapat meningkatkan absorpsi glukosa di saluran pencernaan dan metabolisme glukosa di hati. Selain itu air rebusan dari akar tanaman ini diyakini dapat menurunkan panas tubuh pada saat demam dan dapat juga melancarkan air seni, sedangkan akar tanaman yang telah digiling digunakan

sebagai obat luar untuk frambusia dan buahnya sering dibuat sebagai manisan (Sari, 2011).

2.2.5 Dampak Negatif Daun Katuk

Penggunaan daun katuk menunjukkan efek yang cukup mengganggu yaitu penghambatan absorpsi kalsium di saluran pencernaan dan gangguan pada pernafasan (Suprayogi, 2000). Uji toksisitas sub akut yang menggunakan tikus betina menunjukkan efek toksik terutama pada tikus yang menerima dosis besar dan lama pemberian 90 hari. Efek toksik ini ditunjukkan dengan adanya penghambatan pertumbuhan badan dan hemoglobin darah (Suprayogi, 2012).

Efek negatif dapat dimiliki oleh daun katuk ketika kita mengonsumsi dalam konsentrasi yang tinggi. Terdapat hubungan antara konsumsi daun katuk dengan bronkiolitis di Taiwan Selatan. Sebanyak 54 kasus bronkiolitis yang diteliti di Rumah Sakit Veterans General Hospital-Kaohsiung menunjukkan bahwa 100% pasien mengonsumsi daun katuk (Bahar, 2011). Penggunaan daun katuk menunjukkan efek yang cukup mengganggu yaitu penghambatan absorpsi kalsium di saluran pencernaan dan gangguan pada pernafasan (Suprayogi, 2000). Selain itu, daun katuk mengandung *papaverina*, suatu alkaloid. Konsumsi berlebihan dapat menyebabkan efek samping seperti keracunan papaverin dengan gejala rasa mual dan pusing (Deddy, 2008).

Salah satu senyawa aktif dalam daun katuk yang diduga dapat menimbulkan toksisitas ketika dikonsumsi dalam dosis tinggi adalah flavonoid. Kandungan flavonoid yang tinggi dapat mengganggu mekanisme kerja dari lambung yaitu dengan menghambat enzim siklooksigenase sehingga konversi asam arakidonat

menjadi prostaglandin tidak terjadi. Diduga siklooksigenase yang dihambat adalah siklooksigenase II (Cox-II) yang khusus terdapat di sel yang mengalami inflamasi, Sehingga prostaglandin akan dihambat sehingga mengurangi atau menghilangkan gejala dari inflamasi. Inflamasi merupakan gejala dari berbagai penyakit, salah satunya adalah Ulkus peptikum (Indraswari, 2004).

2.3 Tikus (*Rattus norvegicus*)

2.3.1 Klasifikasi dan Karakteristik Tikus



Gambar 2.2 Tikus (*Rattus norvegicus*) (Adriani, 2010).

Kingdom	: Animalia
Phylum	: Chordata
Kelas	: Mammalia
Ordo	: Rodentia
Subordo	: Sciurognathi
Famili	: Muridae
Genus	: <i>Rattus</i>
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i> (Ruedas, 2008).

2.3.2 Deskripsi Tikus (*Rattus novergicus*)

Selain menciptakan tumbuhan Allah SWT juga menciptakan hewan. Hewan tersebut diciptakan dengan beranekaragam bentuk, pola hidup dan cara melahirkan seperti yang disebutkan dalam al Quran surat An-Nur (24): 45,

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 ﴿٤٥﴾

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.”

Dari ayat diatas kata (وَمِنْهُمْ مَّن يَمْشِي عَلَىٰ أَرْبَعٍ) yang bermakna

Allah SWT menciptakan makhluk yang berjalan dengan empat kaki seperti hewan ternak dan binatang-binatang yang lainnya (Muhammad, 2004). Tikus merupakan hewan yang berjalan dengan empat kaki, tikus merupakan hewan pengerat yang biasanya dianggap sebagai hewan yang merugikan bagi manusia. Namun, Allah SWT menciptakan segala sesuatu tiadalah dengan sia-sia. Tikus dapat dimanfaatkan sebagai hewan coba dalam bidang ilmu kesehatan untuk kemaslahatan umat manusia dan kemanfaatan bumi. Sebagaimana firman Allah SWT dalam al Quran surat al-Imran 190-191:

إِنَّ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ وَاخْتِلَافِ اللَّيْلِ وَالنَّهَارِ لَآيَاتٍ لِّأُولِي الْأَلْبَابِ ﴿١٩٠﴾ الَّذِينَ يَذْكُرُونَ اللَّهَ قِيَمًا وَقُعُودًا وَعَلَىٰ جُنُوبِهِمْ وَيَتَفَكَّرُونَ فِي خَلْقِ 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" (QS 3: 190) (yaitu) orang-orang yang mengingat Allah sambil berdiri atau duduk atau dalam keadaan 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" (QS 3: 191)

Tikus termasuk dalam genus *Rattus*, family *Muridae*, order *Rodentia*. Tikus yang sudah dipelihara di laboratorium sebenarnya masih satu family dengan Tikus liar. Sedangkan Tikus yang paling sering dipakai untuk penelitian biomedis adalah *Rattus norvegicus*. Berbeda dengan hewan lainnya, Tikus tidak memiliki kelenjar keringat. Pada umur delapan minggu berat badannya 150-200 gram. Hewan ini memiliki karakter yang lebih aktif pada malam hari dan siang hari. Diantara spesies-spesies hewan lainnya, tikus merupakan hewa yang paling banyak digunakan untuk tujuan penelitian medis (60-80%) karena murah dan mudah berkembang biak (Kusumawati, 2004).

Keuntungan utama menggunakan hewan coba tikus adalah ketenangan dan kemudahan penanganannya. Tikus putih merupakan rodensia yang mudah dipelihara, praktis juga dapat berkembang biak dengan cepat, sehingga dapat diperoleh keturunan dalam jumlah yang banyak dalam waktu singkat serta anatomis dan fisiologisnya terkarakterisasi dengan baik, dan memiliki organ tubuh yang lebih besar dibandingkan dengan mencit sehingga mempermudah dalam proses pengamatan (Sari, 2011).

Tikus (*Rattus norvegicus*) merupakan salah satu hewan percobaan di laboratorium, hewan ini dapat berkembang biak secara cepat dan dalam jumlah yang cukup besar (Riskana, 1999). Tikus termasuk hewan pengerat (*Rodentia*) yang

cepat berbiak, mudah dipelihara dalam jumlah banyak, variasi genetiknya cukup besar serta anatomi dan fisiologinya terkarakteristik dengan baik (Smith dkk, 1987).

Jantung pada Tikus (*Rattus novergicus*) mempunyai anatomi dan fisiologi yang hampir sama dengan manusia terdiri dari atrium kanan, atrium kiri, ventrikel kanan dan ventrikel kiri. lapisan-lapisan pada jantung tikus yaitu perikardium (pembungkus jantung), endokardium (batas dalam) dan miokardium (otot jantung). Tikus memiliki normal berat jantung 0,5% dari berat badan (Malole, 1989).

2.4 Jantung

Jantung adalah sebuah rongga organ berotot yang memompa darah lewat pembuluh darah oleh kontraksi berirama yang berulang. Jantung adalah salah satu organ yang berperan dalam sistem peredaran darah. Jantung terletak dalam rongga dada. Jantung dalam sistem sirkulasi berfungsi sebagai alat pemompa darah yang mengalirkan darah ke jaringan (Guyton and Hall, 1997).

Jantung merupakan suatu organ yang vital dalam tubuh, meskipun jantung bukan organ sasaran biasa pada uji toksisitas, organ ini dapat dirusak oleh beberapa zat kimia. Zat itu bekerja secara langsung pada otot jantung atau secara tak langsung melalui susunan saraf atau pembuluh darah (Lu, 2010).

2.4.1 Morfologi Jantung

Jantung memiliki empat ruangan utama yaitu atrium kiri dan kanan serta ventrikel kiri dan kanan. Atrium kanan memiliki dinding yang tipis dan berfungsi sebagai tempat penyimpanan darah dan sebagai penyalur darah dari vena-vena sirkulasi sistemik ke dalam ventrikel kanan dan kemudian ke paru-paru (Price, 1994).

Atrium kiri berfungsi untuk menerima darah yang sudah dioksigenisasi dari paru-paru melalui ke empat vena pulmonalis. Tiap ventrikel harus menghasilkan kekuatan yang cukup besar untuk dapat memompakan darah yang diterimanya dari atrium ke sirkulasi pulmonar atau sirkulasi sistemik. Ventrikel kanan berbentuk bulan sabit yang unik, guna menghasilkan kontraksi bertekanan rendah, yang cukup untuk mengalirkan darah ke dalam arteria pulmonalis. Sedangkan ventrikel kiri harus menghasilkan tekanan yang cukup tinggi untuk mengatasi tahanan sirkulasi sistemik, dan mempertahankan aliran darah ke jaringan-jaringan perifer (Eroschenko, 2003).

Secara internal jantung dipisahkan oleh sebuah lapisan otot menjadi dua bagian, dari atas ke bawah, menjadi dua pompa. Kedua pompa ini sejak lahir tidak pernah tersambung. Belahan ini terdiri dari dua rongga yang dipisahkan oleh dinding jantung. Maka dapat disimpulkan bahwa jantung terdiri dari empat rongga, atrium kanan, atrium kiri, ventrikel kanan dan ventrikel kiri. (Guyton and Hall,1997)

2.4.2 Anatomi Fisiologi Jantung

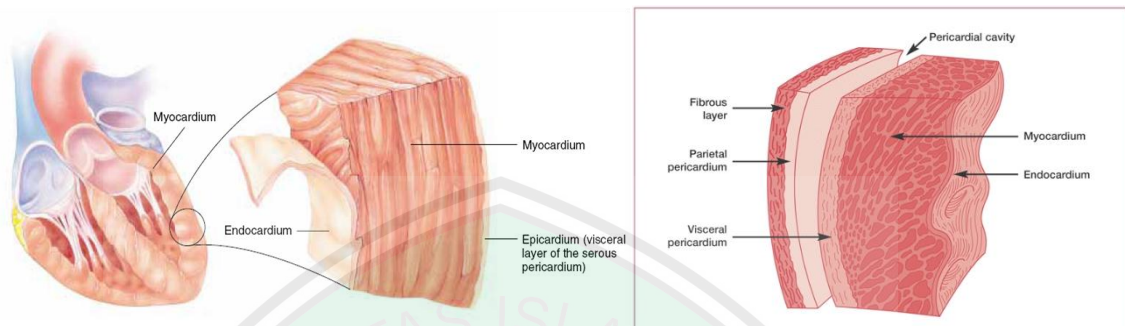
Jantung terletak dalam ruang mediastinum rongga dada, yaitu di antara paru. Secara fungsional, jantung terdiri atas dua pompa yang terpisah, yakni jantung kanan yang memompakan darah ke paru dan jantung kiri yang memompakan darah ke organ-organ perifer. Selanjutnya, setiap bagian jantung yang terpisah ini merupakan dua ruang pompa yang dapat berdenyut, yang terdiri atas satu atrium dan satu ventrikel (Susilaningsih, 2006).

Otot jantung dibina atas serat otot, lurik, bercabang-cabang dan bertemu dengan serat otot tetangga, sehingga secara keseluruhan terbentuk jalinan serat otot. Setiap serat otot jantung memiliki tonjolan-tonjolan dan ke samping membentuk percabangan, percabangan tersebut bertemu dengan dengan percabangan sel tetangga. Sel otot jantung memiliki inti berada di tengah sel, satu serat hanya memiliki 1-2 inti. Bentuk Inti sel lebih tumpul ujungnya (Yatim, 1996).

Pada otot jantung memiliki ciri khas yaitu adanya discus interkalaris, sehingga membuat serat tetangga membentuk gambaran seperti pita tebal lurus atau seperti tangga-tangga. Discus interkalaris adalah *junctional complex* yang menghubungkan sel otot jantung dengan sel tetangga (Yatim, 1996).

Efisiensi jantung sebagai pompa bergantung pada nutrisi dan oksigenasi otot jantung melalui sirkulasi koroner. Sirkulasi ini meliputi seluruh permukaan epikardium jantung, membawa nutrisi dan oksigen ke miokardium melalui cabang-cabang intramiokardial yang kecil-kecil (Eroschenko, 2003). Berkaitan dengan oksigenasi dan nutrisi, maka berhubungan erat dengan otot jantung. Jantung terdiri atas tiga tipe otot jantung yang utama yakni: otot atrium, otot ventrikel, dan serat otot khusus penghantar rangsangan dan pencetus rangsangan. Tipe atrium dan ventrikel berkontraksi dengan cara yang sama seperti otot rangka, hanya saja lamanya kontraksi otot-otot tersebut lebih lama. Sebaliknya, serat-serat khusus penghantar dan pencetus rangsangan berkontraksi dengan lemah sekali sebab serat-serat ini hanya mengandung sedikit serat kontraktif (Susilaningsih, 2006).

Jantung sendiri terdiri dari tiga lapisan. Lapisan terluar (epikardium), lapisan tengah yang merupakan lapisan otot (miokardium), dan lapisan yang terdalam adalah lapisan endotel (endokardium) (Junqueira, 1997).



Gambar 2.3 Lapisan jantung terdiri dari epikardium, miokardium dan endokardium (Susilaningih, 2006).

a. Epikardium

Lapisan ini merupakan bagian visceral dari kantong perikardium yang membungkus jantung sebagai suatu membran serosa yang tipis. Membran ini terdiri atas selapis sel-sel mesothel dan lapisan jaringan ikat. Epikardium terikat pada miokardium dengan suatu lapisan jaringan ikat longgar vaskuler yaitu lapisan subepikardium.

b. Miokardium

Lapisan miokardium mirip lapisan tunika media pembuluh darah. Lapisan ini tersusun oleh berkas-berkas otot jantung yang saling melilit. Otot-otot jantung tersusun dalam lembaran-lembaran yang membungkus ventrikel dan atrium dengan membentuk spiral. Miokardium ventrikel hanya memiliki sedikit serat elastis, sedangkan di atrium terdapat banyak jala-jala serat elastis di antara serat otot. Jaringan ikat interstitial miokardium berisi serat retikulum.

c. Endokardium

Endokardium membatasi permukaan dalam atrium dan ventrikel. Lapisan ini paling tebal di atrium sehingga permukaan dalam atrium lebih pucat dari pada ventrikel. Endokardium ini melanjutkan diri ke tunika intima pembuluh darah yang keluar dan masuk ke jantung. Lapisan ini terdiri atas lapisan sel-sel endotel yang gepeng berbentuk poligonal, terletak di atas lamina basalis yang tipis serta kontinyu. Selanjutnya lapisan jaringan ikat subendotel yang relatif tebal tersusun oleh sejumlah serat kolagen dan serabut elastis dan berkas sel otot polos. Pada subendokardium, di bawah lapisan subendotel, terdiri dari jaringan ikat longgar yang mengikat endokardium pada miokardium yang terletak di bawahnya. Lapisan ini juga mengandung pembuluh darah, saraf, dan cabang-cabang sistem penghantar ke jantung, bercampur dengan jaringan lemak.

2.4.3 Histologi Jantung

Jantung terdiri atas tiga tipe otot jantung (miokardium) yang utama yaitu otot atrium, otot ventrikel, dan serat otot khusus penghantar dan pencetus rangsang. Otot atrium dan ventrikel berkontraksi dengan cara yang sama seperti otot rangka. Serat-serat otot khusus penghantar dan pencetus rangsangan berkontraksi dengan lemah sekali karena hanya mengandung sedikit serat kontraktif. Bahkan serat-serat ini menghambat irama dan berbagai kecepatan konduksi. Serat-serat ini bekerja sebagai sistem pencetus rangsangan bagi jantung (Guyton dan Hall, 1997). Bagian jaringan jantung normal menunjukkan serat otot jantung berbentuk silindris, serat tersebut memanjang dengan inti vesikula berbentuk oval. Beberapa jaringan ikat

terletak diantara serat otot jantung dan terdapat pembuluh darah (Eroschenko, 2003).

Serat otot jantung memiliki beberapa ciri yang juga terlihat pada otot rangka. Perbedaannya adalah otot-otot jantung terdiri atas sel-sel yang berbentuk lancip dan memanjang, terdapat garis-garis melintang di dalamnya, bercabang tunggal, terletak paralel satu sama lain, dan memiliki satu atau dua inti yang terletak di tengah sel. Juga terlihat myofibril jantung pada potongan melintang. Satu ciri khas untuk membedakan otot jantung adalah diskus interkalatus. Diskus ini adalah struktur berupa garis-garis gelap melintang yang melintasi rantai-rantai otot, yang terpulas gelap, ditemukan pada interval tak teratur pada otot jantung, dan merupakan kompleks tautan khusus antar serat-serat otot yang berdekatan (Eroschenko, 2003).

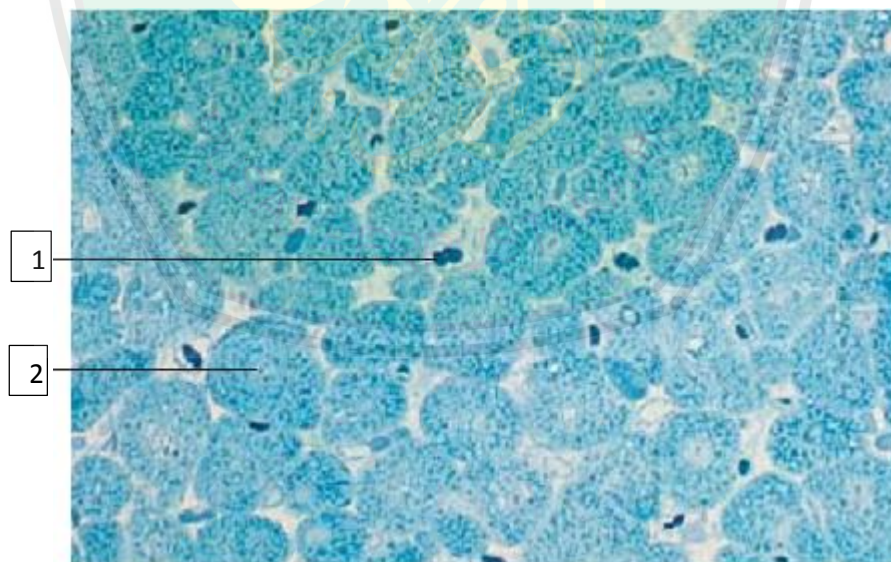
Sel otot jantung, myocyte, memiliki satu inti yang terletak di tengah dengan dua atau lebih anak inti, dan sarkoplasma yang mempunyai struktur kontraktil, yang dibentuk oleh miofibril. Sel-sel otot jantung ini dipisahkan dan dihubungkan satu sama lain oleh sebuah membran sel yang disebut diskus interkalatus. Sel otot jantung dibungkus oleh sarkolemma yang memiliki membran basement atau extraseluler membran yang berhubungan dengan pembuluh darah dan ruang interstitium melewati matrik kolagen atau jaringan kolagen fibrillar. Permukaan dari myocyte ini terdiri atas tiga lapis unit membran yang khas, yang dibentuk oleh selapis biomolekular hydrophobic lipid pada bagian tengah dan dua lapis eksterna protein plus hydrophobic lipid (Guyton, 1995).



Gambar 2.4 Histologi normal otot jantung potongan membujur (Pengecatan Hematoksilin Eosin, Perbesaran 200x) Dikutip dari Color Atlas of Cytology, Histology and Microscopic Anatomy (Kuehnel, 2003).

Keterangan:

1. Fibrosit
2. Inti sel otot jantung
3. Kapiler



Gambar 2.5 Histologi normal otot jantung potongan melintang (Pengecatan Hematoksilin Eosin, Perbesaran 200x) Dikutip dari Color Atlas of Cytology, Histology and Microscopic Anatomy (Kuehnel, 2003).

Keterangan:

1. Kapiler
2. Inti sel otot jantung

Gambaran histologi otot jantung sangat khas, tampak serabut-serabut otot jantung yang disusun seperti suatu kisi-kisi, serabut-serabutnya terpisah, kemudian saling bergabung lagi dan menyebar lagi. Otot jantung memiliki pola bergaris-garis dan mengandung miofibril-miofibril tertentu yang mengandung filamen aktin dan miosin seperti yang terdapat pada otot rangka (Guyton, 1995).

Histologi sel otot jantung normal pada tikus, sel otot jantung tampak normal, serabut otot jantung bercabang, jaringan ikat terlihat jelas, nukleus sel otot jantung tampak normal berada di tengah dan dikelilingi sitoplasma berwarna pucat (Bondan, 2014).

Cedera sel akan terjadi ketika sel mengalami rangsang patologis. Dalam batas tertentu cedera bersifat reversible, dan sel dapat kembali ke kondisi semula. Namun pada keadaan tertentu, cedera sel dapat bersifat irreversible dan sel yang terkena akan mati. Sebagian besar penyebab cedera sel antara lain hipoksia, bahan kimia, agen infeksius, reaksi imunologi, defek genetik, ketidakseimbangan nutrisi, agen fisik, dan penuaan (Putra, 2010).

2.4.4 Hubungan Jantung Dengan Senyawa Toksik

Kerusakan jaringan otot jantung akibat senyawa kimia (obat) ditandai dengan banyaknya inti sel piknotik pada jantung, yang akan memberikan rangkaian perubahan fungsi dan struktur pada jantung (Bhara, 2001). Perubahan struktur sel otot jantung akibat obat yang dapat tampak pada pemeriksaan mikroskopis antara lain:

1. Radang

Radang bukan suatu penyakit umum namun reaksi pertahanan tubuh melawan berbagai jejas. Dengan mikroskop tampak kumplan sel-sel fagosit berupa monosit dan polimorfonuklear (Sarjadi, 2003).

2. Fibrosis

Fibrosis terjadi apabila kerusakan sel tanpa disertai regenerasi sel yang cukup. Kerusakan jantung secara mikroskopis kemungkinan dapat berupa atrifi atau hipertrofi tergantung kerusakan mikroskopis (Sarjadi, 2003).

3. Degenerasi

Degenerasi adalah perubahan morfologik akibat jejas yang non fatal dan perubahan tersebut masih dapat pulih (reversibel), tetapi apabila berlangsung lama dan derajatnya berlebih akhirnya dapat menyebabkan kematian sel (nekrosis). Degenerasi terjadi akibat jejas sel dan kemudian baru timbul perubahan metabolisme. Pada pemeriksaan, lalu degenerasi lebih penting daripada jenis degenerasi (Boya, 2011).

- a. Degenerasi parenkim pada sel otot jantung ditandai dengan adanya inti yang terlihat terdesak ke tepi, rongga sel terlihat kosong diakibatkan karena sel membengkak (Mufidah, 2011). Degenerasi parenkim merupakan degenerasi yang paling ringan, terjadi pembengkakan dan kekeruhan sitoplasma karena munculnya granula-granula dalam sitoplasma akibat endapan protein. Degenerasi ini reversibel karena hanya terjadi pada mitokondria dan retikulum endoplasma akibat gangguan oksidasi. Sel yang terkena jejas diakibatkan oleh senyawa toksik tidak dapat mengeliminasi air

sehingga tertimbun di dalam sel sehingga sel mengalami pembekalan (Bhara, 2009).

- b. Degenerasi hidropik terjadi karena adanya gangguan membran sel yang diakibatkan karena adanya rangsangan yang diakibatkan oleh senyawa kimia sehingga cairan dapat masuk ke dalam sitoplasma, menimbulkan vakuola-vakuola kecil sampai besar. Terjadi akumulasi cairan karena sel yang sakit tidak dapat menyingkirkan cairan yang masuk (Mufidah, 2011). Degenerasi hidropik merupakan derajat kerusakan yang lebih berat, pada degenerasi ini tampak vakuola yang berisi air dalam sitoplasma yang tidak mengandung lemak atau glikogen, sitoplasmanya menjadi pucat dan membengkak karena timbunan cairan. Perubahan ini umumnya merupakan akibat adanya gangguan metabolisme seperti hipoksia atau keracunan bahan kimia. Degenerasi ini juga bersifat reversibel meskipun tidak menutup kemungkinan bisa menjadi irreversibel apabila penyebab cederanya menetap. Sel yang telah cedera kemudian bisa mengalami robekan membran plasma dan perubahan inti sel sehingga sel mati (Bhara, 2009).

4. Nekrosis

Nekrosis adalah kematian sel. Nekrosis dapat bersifat fokal (sentral, pertengahan, perifer) atau masif. Biasanya nekrosis bersifat akut (Lu, 2010). Ciri nekrosis adalah tampaknya fragmen atau sel otot jantung nekrotik tanpa pulasan inti atau tidak tampaknya sel disertai reaksi radang. Tampak atau tidaknya sisa sel jantung tergantung pada lama dan jenis nekrosis (Boya, 2011).

Kematian sel nekrotik, merupakan kematian sel yang masih hidup, yang jika ada rangsangan kuat dari senyawa toksik dapat menyebabkan cedera pada sel atau rangsangan yang berkepanjangan. Perubahan inti sel yang mengalami nekrosis adalah hilangnya gambaran kromatin, inti keriput tidak veskuler, piknotik, kariolisis, dan karioksis (Lu, 2010).

Kematian sel terjadi bersamaan 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 agregasi polisom (Lu, 2010).

Umumnya perubahan-perubahan lisis yang terjadi dalam jaringan nekrotik melibatkan sitoplasma sel, namun intilah yang paling jelas menunjukkan perubahan-perubahan kematian sel. Biasanya inti sel yang mati akan mengkerut, memadat, batasnya tidak teratur, dan berwarna basofilik dengan zat warna Hematoksin-Eosin (HE). Kondisi inti seperti ini disebut piknotik. Selanjutnya inti sel dapat hancur dan meninggalkan pecahan-pecahan kromatin yang tersebar di dalam sel. Proses ini disebut karioreksis. Akhirnya, pada beberapa keadaan, kromatin inti sel menjadi lisis dan tampak memudar pada pengecatan HE. Kondisi ini disebut kariolisis. Akibat nekrosis yang paling nyata adalah hilangnya fungsi daerah yang mati tersebut (Bhara, 2009).

Jantung dapat mengalami beberapa perubahan. Kerusakan sel jantung dapat bersifat *irreversible* (tetap) dan *reversible* (sementara). Degenerasi merupakan kerusakan yang reversible, dimana sel mengalami perubahan dari

struktur normalnya. Penyebab degenerasi sel bermacam-macam antara lain gangguan metabolisme, toksin, dan trauma. Apabila degenerasi sel berlangsung terus-menerus, maka dapat menyebabkan kematian sel (nekrosis) (Mac Lachlan and Cullen, 1995).

Otot jantung yang sudah mengalami kerusakan, serat otot memiliki kapasitas untuk melakukan regenerasi, tetapi kerusakan berat akan diperbaiki dengan pembentukan jaringan ikat fibrosa dengan meninggalkan parut. Demikian juga bila syaraf pembuluh darah terganggu alirannya, dan serat-serat otot akan beregenerasi dan akan digantikan oleh jaringan ikat fibrosa (Price, 1994).

2.4.5 Penilaian Gambaran Sel Otot Jantung

Preparat organ jantung discan menggunakan mikroskop komputer. Kemudian diamati gambaran sel otot jantung pada komputer (PC) dengan menggunakan software Olyvia perbesaran 400x dalam lima lapang pandang pada sel otot jantung dengan menghitung jumlah normal sel otot jantung dan jumlah kerusakan sel otot jantung dalam tiap lapang pandang. Sasaran yang dibaca adalah dengan mengamati secara umum kondisi sel otot jantung, jenis kerusakan sel otot jantung yang diamati adalah degenerasi parenkim, degenerasi hidropik dan nekrosis, setiap preparat diambil data dari 5 lapang pandang pada setiap ulangan, kemudian dijumlah data tersebut diakumulasikan dengan menghitung persentase kerusakan sel otot jantung. Data yang sudah diakumulasikan kemudian dijumlah dan dihitung reratanya, sehingga didapatkan nilai 1 ulangan dalam setiap perlakuan. Berikut persentase menurut Januar (2014):

$$\text{Kerusakan Sel (\%)} = \frac{\text{jumlah sel rusak}}{\text{jumlah sel keseluruhan}} \times 100\%$$

2.4.6 Mekanisme Kerusakan Sel Otot Jantung

Berdasarkan dari hasil uji fitokimia yang dilakukan di Materia Medica di kota Batu, ekstrak air daun katuk mengandung beberapa senyawa aktif diantaranya adalah flavonoid, triterpenoid, tanin, glikoisida, saponin, dan alkaloid. Kandungan senyawa aktif pada daun katuk yaitu flavonoid dan tanin dapat menyebabkan peningkatan kerusakan degenerasi parenkim pada sel otot jantung.

Flavonoid dan tanin merupakan senyawa antioksidan, senyawa ini ketika masuk ke dalam tubuh akan mengalami proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Demikian pula dengan ekstrak air daun katuk yang mengandung flavonoid dan tanin akan di absorpsi oleh usus, kemudian di metabolisme di hepar, hasil metabolisme ekstrak air daun katuk akan disebarkan ke seluruh tubuh termasuk ke organ jantung (Lu, 2010). Jika konsentrasi antioksidan tinggi, aktifitas antioksidan tersebut dapat menjadi prooksidan (radikal bebas). Antioksidan yang tinggi dapat mempengaruhi laju oksidasi sehingga menyebabkan stres oksidatif pada sel otot jantung karena keadaan tidak seimbangnya jumlah oksidan dan prooksidan dalam jantung (Nirwana, 2014).

Senyawa Flavonoid dan tanin mempunyai gugus hidroksil (-OH) dapat mengakibatkan pemutusan (*uncoupling*) rantai pernafasan di mitokondria. Hal ini menyebabkan produksi ATP menurun sehingga terjadi jejas sel dikarenakan keberlangsungan hidup sel bergantung pada metabolisme oksidatif di mitokondria (Nirwana, 2015). Jejas sel berupa perubahan mitokondria menyebabkan adanya kegagalan oksidasi yang mengakibatkan transportasi protein yang telah diproduksi ribosom terganggu, sehingga terjadi penimbunan air di dalam sel yang

mengakibatkan sel membengkak dan inti terdesak ke tepi. Sehingga menyebabkan munculnya granular-granular di dalam sitoplasma akibat adanya endapan protein, kerusakan ini disebut degenerasi parenkim (Januar, 2014).

Degenerasi hidropik pada sel otot jantung disebabkan karena adanya senyawa flavonoid dan tanin yang menyebabkan kegagalan oksidasi sehingga dapat menyebabkan gangguan transport aktif yang mengakibatkan sel tidak mampu memompa ion Na^+ keluar sehingga konsentrasi ion Na^+ di dalam sel naik. Hal tersebut berpengaruh pada proses osmosis yang menyebabkan influks air ke dalam sel sehingga mengakibatkan sel menjadi membengkak seperti vakuola dan nukleus membesar, serta terlihat jelas granular-granular di dalam nukleus (Robbins, 2007). Sel yang mengalami degenerasi hidropik, sebelumnya akan mengalami degenerasi parenkim, tetapi jika sel terus terkena rangsangan senyawa toksik maka sel akan berlanjut mengalami nekrosis (Suyanti, 2008).

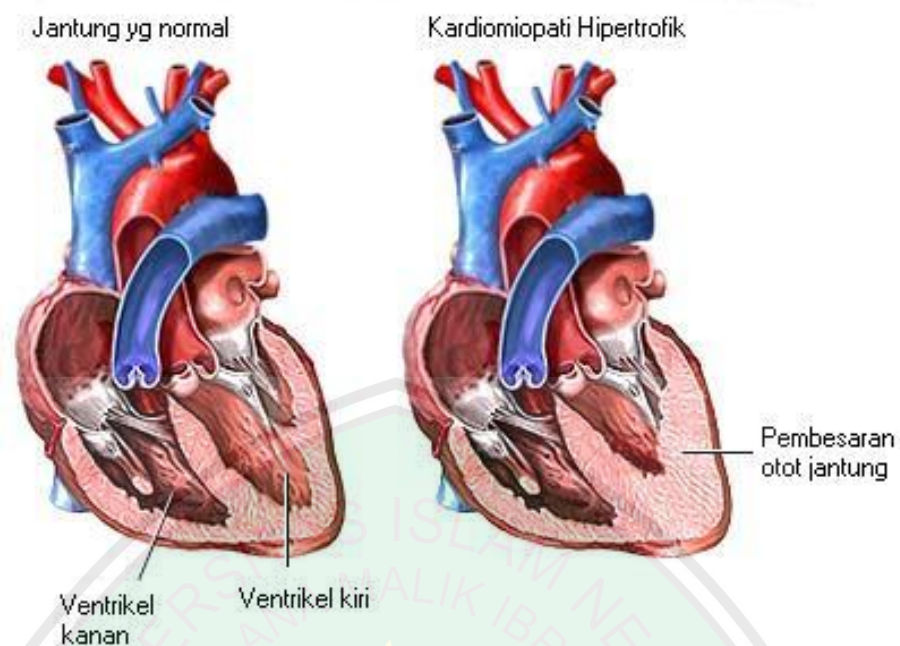
Oksidasi dari senyawa antioksidan menghasilkan senyawa yang lebih reaktif yang kemudian berubah menjadi metabolit yang tidak stabil. Karena inaktivasi metabolit yang terbentuk tidak cukup cepat sehingga menyebabkan senyawa tersebut akan bereaksi terhadap DNA mitokondria dan nukleus kemudian merusak untaian tunggal. Akibatnya terjadi fragmentasi DNA yang menimbulkan morfologi sel berupa nukleus mengkerut (piknosis), nukleus pecah menjadi fragmen-fragmen (karioeksis), nukleus lisis (kariolisis), membran sel mengalami lisis sehingga batas antar sel tidak nampak jelas. Bentuk sel seperti ini disebut nekrosis (Hastuti, 2006).

2.4.7 Mekanisme Perubahan Berat Organ Jantung dan Penebalan dinding jantung Ventrikel Kiri

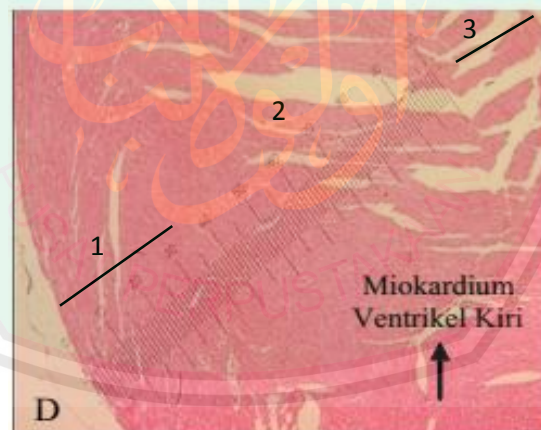
Pembesaran ukuran jantung biasanya diakibatkan oleh penambahan jaringan otot jantung. Pada dinding otot jantung terjadi penebalan, penebalan ini terjadi pada dinding jantung ventrikel kiri, sedangkan volume ventrikel kiri relatif menyempit apabila otot menyesuaikan diri pada kontraksi yang berlebihan (Istichomah, 2007).

Setiap penebalan pada dinding otot jantung mencerminkan reaksi otot terhadap peningkatan kerja jantung. Jantung menebal dan lebih kaku dari normal karena terjadi kontraksi yang berlebihan. Penebalan dinding ventrikel kiri juga bisa menyebabkan terhalangnya aliran darah, sehingga mencegah pengisian jantung yang sempurna. Penebalan ventrikel kiri sering disebabkan karena pola hidup yang tidak sehat, zat kimia, dan infeksi (Putra, 2010).

Ventrikel berfungsi untuk memompakan darah dengan tekanan tinggi maka dinding mereka lebih tebal dibanding dinding atrium. Meskipun ventrikel kanan dan kiri bekerja sebagai dua pompa terpisah yang bersamaan mengeluarkan darah dengan volume yang sama, ventrikel kanan memiliki beban kerja yang lebih kecil. Ventrikel kanan memompakan darah dalam jarak yang pendek menuju paru-paru pada tekanan yang rendah dan resistensi terhadap aliran darah yang kecil. Ventrikel kiri memompakan darah dalam jarak yang panjang ke seluruh bagian tubuh dengan tekanan yang tinggi dan resistensi terhadap aliran darah yang besar. Jadi, kerja ventrikel kiri lebih keras dibanding ventrikel kanan untuk memelihara aliran darah pada tingkat yang sama. Untuk perbedaan fungsional inilah secara anatomi dinding ventrikel kiri lebih tebal dibanding ventrikel kanan (Busman, 2013).



Gambar 2.6 Penebalan Miokardium Ventrikel Kiri (Busman, 2013).



gambar 2.7 Histologi Miokardium Tikus Putih (Hendri, 2013).

- Keterangan:**
- 1. Lapisan Epikardium**
 - 2. Lapisan Miokardium**
 - 3. Lapisan Endokardium**

Peningkatan massa ventrikel kiri secara konsisten telah menjadi salah satu faktor resiko yang signifikan terhadap prognosis yang buruk. Iskemia miokard juga

dapat disebabkan oleh penurunan kapasitas transpor oksigen dikombinasi dengan peningkatan massa ventrikel kiri (Djaya, 2010).

Secara farmakokinetik, setiap obat atau ekstrak yang masuk ke dalam tubuh mengalami proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Demikian pula dengan ekstrak air daun katuk akan di absorpsi oleh usus, setelah diabsorpsi ekstrak akan didistribusi keseluruh tubuh melalui sirkulasi darah, kemudian akan didistribusi menuju organ jantung, hati, ginjal dan otak (Lu, 2010).

Ketika sel otot jantung mengalami cedera sel mengakibatkan terjadinya nekrosis yang disebabkan karena tingginya senyawa antioksidan yang terkandung di dalam daun katuk apabila diberikan dalam dosis tinggi mengakibatkan peningkatan beban kerja pada sel-sel otot jantung ventrikel kiri karena memiliki beban kerja yang lebih berat sehingga terjadi peningkatan fungsi ventrikel kiri yang berhubungan dengan pemicu peningkatan aktivitas simpatetik, akan menimbulkan gangguan fungsi diastolik dan peningkatan tekanan arteri yang persisten, kemudian diikuti oleh gangguan sistolik sehingga menyebabkan peningkatan kekuatan kontraksi pada ventrikel kiri jantung, sehingga terjadi peregangan yang tidak serentak atau tidak homogen dari dinding ventrikel kiri ketika berkontraksi yang akan mengakibatkan terjadinya penebalan dinding jantung ventrikel kiri (Hendri, 2011).

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 4 perlakuan dan 6 kali ulangan yang terdiri dari:

- Kelompok I (Kontrol) : Pemberian aquades
- Kelompok II : Pemberian ekstrak air daun katuk 45 mg/kg BB
- Kelompok III : Pemberian ekstrak air daun katuk 60 mg/kg BB
- Kelompok IV : Pemberian ekstrak air daun katuk 75 mg/kg BB

3.2 Variabel Penelitian

Variabel dalam penelitian ini terdiri dari :

1. Variabel bebas yang digunakan dalam penelitian ini adalah pemberian ekstrak air daun katuk dengan dosis 0, 45, 60 dan 75 mg/kg BB.
2. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah pemeriksaan berat organ jantung, tebal dinding jantung ventrikel kiri dan persentase kerusakan sel otot jantung dalam gambaran histologi jantung tikus putih betina. Hasilnya dibandingkan antara kelompok tikus perlakuan dengan tikus kelompok kontrol untuk setiap level dosis.
3. Variabel kendali dalam penelitian ini adalah jenis hewan uji yaitu tikus galur wistar jenis kelamin betina, umur 2 bulan, berat sekitar 150-200 g.

3.3 Waktu dan Tempat

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan juni – juli 2015. Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Hewan Coba, Laboratorium Fisiologi Hewan dan Laboratorium Optik Jurusan Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembuatan ekstrak air daun katuk (*Sauropus androgynus* (L) Merr.) dilakukan di Laboratorium Kimia Universitas Muhammadiyah Malang.

3.4 Populasi dan Sampel

Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus wistar putih (*Rattus norvegicus*) betina, berumur 2 bulan dan berat badan antara 150-200 g yang berjumlah 24 ekor. Tikus (*Rattus norvegicus*) betina diperoleh dari peternakan tikus Sudimoro di kota Malang. Bahan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah simplisia daun katuk (*Sauropus androgynous* (L.) Merr.) yang didapatkan di daerah Materia Medika Batu Malang dan ekstrak air daun katuk di Universitas Muhammadiyah Malang.

3.5 Alat dan Bahan

3.5.1 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi kandang hewan coba, tempat minum, tempat makan, timbangan analitik, sarung tangan plastik, seperangkat alat bedah, seperangkat alat gelas (gelas ukur 100 ml, beaker glass 50 ml, pipet tetes) bola hisap, alat suntik 3 ml, hand glove, masker, spidol marker, *rotary evaporator*, *freeze dryer*, mikrotom, kaca benda, kaca penutup dan mikroskop komputer.

3.5.2 Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah hewan coba yang digunakan adalah tikus betina, berumur 3 bulan dengan kisaran berat badan 150-200 gram sebanyak 24 ekor. Makanan dan minum tikus, sekam kayu, Aquades, ekstrak air daun katuk, betadin, dan bahan kimia yang digunakan yaitu kloroform, alkohol 70%, PBS, pewarna Hematoxylin dan pewarna eosin (Supariasa, 2002).

3.6 Prosedur Kerja

Prosedur penelitian yang dilakukan sebagai berikut :

3.6.1 Persiapan Hewan Coba

Sebelum penelitian dimulai dipersiapkan tempat pemeliharaan hewan coba yaitu: kandang hewan coba (bak plastik) berbentuk segi empat, sekam kayu, tempat makan dan minum tikus. Tikus diaklimatisasi selama 1 minggu dalam kandang pemeliharaan. Kemudian tikus diletakkan di dalam kandang tiap kandang terdiri dari 3 ekor tikus. Makanan dan minum hewan uji berupa pellet BR sedangkan air minum berupa air PAM. Pemeliharaan hewan uji dilakukan di Laboratorium Hewan Coba dengan kondisi yang terkontrol dan konstan.

3.6.2 Pembuatan Simplisia Daun Katuk

Pembuatan Simplisia daun katuk dilakukan di Balai Materia Medika Malang meliputi:

- a. Persiapan bahan yaitu bahan daun katuk segar dicuci, dibersihkan kemudian ditiriskan.
- b. Pengeringan: cara pengeringan yang digunakan yaitu pengeringan dengan sinar matahari didalam ruangan khusus untuk mengeringkan.

Pelaksanaan pengeringan :

Bahan yang sudah dibersihkan ditimbang masing-masing 1 kg, kemudian didederkan dialas (nyiru, rak kaleng). Selanjutnya untuk pengeringan dengan sinar matahari dijemur diatas rak bambu didalam ruangan khusus untuk mengeringkan. Pengeringan dianggap selesai apabila bahan sudah dapat dipecah atau patah apabila diremas dengan tangan. Lama pengeringan pada pengeringan matahari berlangsung selama 3x7 jam (hari ke 1,2,3) dengan cuaca normal atau matahari penuh. Bahan yang sudah kering ditimbang masing-masing.

- c. Penggilingan dilakukan agar menjadi serbuk ataupun langsung disimpan dalam bentuk kering didalam ruang penyimpanan dikemas dalam kantong plastik yang kedap udara.

3.6.3 Pembuatan Ekstrak Air Daun Katuk

Langkah yang dilakukan dalam pembuatan ekstrak air daun katuk sesuai dengan penelitian Prishandono (2009) yakni :

1. Penambahan air dengan perbandingan simplisia dan air 1:2 (b/v).
2. Perebusan dalam waterbath pada suhu 70⁰ C selama 2 jam, kemudian disaring dengan kain saring dan kertas Whatman sehingga dihasilkan filtrat dan residu (Ia).
3. Residu Ia diekstraksi kembali dengan akuades dengan maserasi di atas shaker dengan kecepatan putar 250 rpm selama 6 jam. Setelah itu disaring dengan kain saring dan kertas Whatman sehingga dihasilkan filtrat dan residu (Ib).

4. Filtrat Ia dan Ib digabung sehingga diperoleh ekstrak daun katuk yang dilarutkan dengan pelarut air. Apabila ekstrak yang dihasilkan memiliki konsentrasi yang rendah maka dilakukan pemekatan dengan menggunakan rotary evaporator.

Sedangkan proses pengeringan ekstrak air daun katuk dengan hasil terbaik menurut Prishandono (2009), adalah dengan metode sublimasi menggunakan freeze dryer yakni dengan :

1. Membekukan terlebih dahulu bahan yang akan dikeringkan
2. Dilanjutkan dengan pengeringan menggunakan tekanan rendah sehingga kandungan air yang sudah menjadi es akan langsung menjadi uap.
3. Kelebihan metode ini adalah karena menggunakan suhu yang relatif rendah maka cocok untuk hasil ekstraksi simplisia yang tidak stabil dengan suhu ruang, serta tidak akan mengubah tekstur dan kandungan yang ada dalam simplisia daun katuk.

3.7 Persiapan Perlakuan

3.7.1 Pembagian Kelompok Perlakuan

Penelitian ini menggunakan 4 perlakuan dan 6 ulangan, adapun pembagian kelompok perlakuan sebagai berikut :

- Kelompok I (Kontrol) : Pemberian akuades
- Kelompok II : Pemberian ekstrak air daun katuk 45 mg/kg BB
- Kelompok III : Pemberian ekstrak air daun katuk 60 mg/kg BB
- Kelompok IV : Pemberian ekstrak air daun katuk 75 mg/kg BB

3.7.2 Perhitungan Dosis dan Pengenceran Ekstrak Air Daun Katuk

Berdasarkan penelitian Hikmah (2014) tentang ekstrak air daun katuk yang mengandung fitoestrogen pada mencit premenopouse, digunakan dosis sebesar 15 mg/kgBB, 30 mg/kgBB, dan 45 mg/kgBB. Hasil terbaik didapat pada dosis 30 mg/kgBB.

Pada penelitian uji toksisitas ini menggunakan 3 dosis yang berbeda yaitu :

Dosis I : 45 mg/kgBB

Dosis II : 60 mg/kgBB

Dosis II : 75 mg/kgBB

Dibuat stok ekstrak air daun katuk dengan dosis tertinggi, kemudian dilakukan pengenceran untuk stok pada dosis yang lebih rendah dengan rumus pengenceran :

$$M_1 \times V_1 = M_2 \times V_2$$

Keterangan :

M_1 = Konsentrasi dosis yang dibuat

V_1 = Volume dosis yang dibuat

M_2 = Konsentrasi dosis stok

V_2 = Volume dosis stok

3.8 Kegiatan Penelitian

3.8.1 Perlakuan Pemberian Ekstrak air daun Katuk

Pemberian perlakuan aquades ekstrak daun katuk adalah dengan injeksi dengan spuit secara gavage/oral sesuai dengan kelompok perlakuan selama 28 hari. Metode pemberian oral sesuai dengan Kusumawati (2004) yakni dilakukan dengan memakai jarum yang panjangnya sekitar 10 cm dengan ujungnya yang tajam telah dimodifikasi yaitu ditambah dengan bentukan bundar untuk kemudian dimasukkan ke dalam mulut.

3.8.2 Perlakuan Uji Toksisitas Subkronik

Menurut Sari (2010) dan Hendriani (2007) perlakuan uji toksisitas Sukronik adalah sebagai berikut:

1. Diaklimatisasi tikus selama 1 minggu. Selama 1 minggu sekali tikus ditimbang.
2. Dibagi tikus menjadi 4 kelompok setiap kelompok terdiri dari 6 tikus betina. Kelompok 1 menerima aquades sebagai kontrol. Kelompok 3 menerima dosis ekstrak 45 mg/kgBB, 60 mg/kgBB, dan 75 mg/kgBB. Pemberian dosis subkronik berdasarkan pedoman *Organization for Economic Cooperation Development* (OECD, 2001). Penyondean diberikan 2,5 ml sehari. Utaminingrum (2011) menyebutkan, dosis pemberian maksimal hanya 4 ml disebabkan karena daya tampung atau volume lambung tikus maksimal 5 ml.
3. Dipuaskan terlebih dahulu sebelum dilakukan penyondean. Berdasarkan BPOM RI (2014), hewan uji harus dipuaskan sebelum diberikan perlakuan

(tikus) dipuaskan selama 14-18 jam, namun air minum boleh diberikan selama 14-18 jam dan masih diberi minum secukupnya sebelum dilakukan penyondean. Setelah diberikan perlakuan, pakan boleh diberikan kembali setelah 3-4 jam untuk tikus.

4. Dilakukan penimbangan tikus pada hari ke 0 dan diamati aktifitasnya, kemudian pada hari ke 1 sampai 28 hari diberikan larutan uji ekstrak air daun katuk.
5. Dilakukan pembedahan pada hari ke-29, diamati secara makroskopik dan mikroskopik pada organ jantung yaitu berat organ jantung, dengan pembuatan histologi organ jantung untuk mengukur tebal dinding jantung ventrikel kiri dan histologi sel otot jantung.

3.8.3 Pembuatan Preparat Histologi

Pembuatan preparat histologi uterus dilakukan dengan langkah sebagai berikut:

1. Tahap Fiksasi

Pada tahap ini, jantung difiksasi pada larutan formalin 10% selama 12-18 jam diulang sebanyak 2 kali pada larutan yang berbeda.

2. Tahap dehidrasi

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

3. Tahap clearing (penjernihan)

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

4. Tahap embedding

Pada tahap ini, jantung dimasukkan ke dalam kaset dan diinfiltrasi dengan menuangkan parafin yang dicairkan pada suhu 56-58 C, kemudian parafin dibiarkan mengeras dan dimasukkan ke dalam freezer selama 2 jam.

5. Tahap sectioning (pemotongan)

Pada tahap ini, jantung yang sudah mengeras dilepaskan dari kaset dan dipasang pada mikrotom kemudian dipotong setebal 5 micron dengan pisau mikrotom. Hasil potongan dipotong dimasukkan ke dalam water bath bersuhu 40⁰ C untuk merentangkan hasil potongan, hasil potongan kemudian diambil dengan objek glass dengan posisi tegak lurus dan keringkan.

6. Tahap staining (pewarnaan)

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

- a) Preparat direndam dalam larutan xylol I selama 2 menit.
- b) Preparat diambil dari xylol I dan direndam dalam larutan xylol II selama 2 menit.
- c) Preparat diambil dari xylol II dan direndam dalam ethol absolut selama 1 menit.

- d) Preparat diambil dari ethanol absolut dan direndam dalam ethanol 95% selama 1 menit.
 - e) Preparat diambil dari ethanol 95% dan direndam ethanol 50% selama 30 detik.
 - f) Preparat diambil dari ethanol 95% dan direndam dalam running tap water selama 5 menit.
 - g) Preparat diambil dari tap water dan direndam dalam mayer's haematoksin (Haematoksin kristal 1 g, aquadestilata 1000 ml, sodium iodate 0,20 g, amonium 50 g, asam sitrat 1 g, chloral hidrat 50 g) selama 15 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 1% selama 2 menit.
 - j) Preparat diambil dari larutan eosin kemudian dimasukkan dalam ethanol 95% selama 2 menit, kemudian dimasukkan ke dalam ethanol absolut selama 2 menit diulang 3 kali pada ethanol absolut yang berbeda.
 - k) Preparat diambil dan direndam dalam xylol III selama 2 menit, kemudian dipindahkan dalam xylol IV selama 2 menit dan terakhir dipindahkan dalam xylol V selama 2 menit.
7. Tahap mounting dengan entelan dan deckglass
- a) Slide dibiarkan kering pada suhu ruang.
 - b) Setelah slide kering siap untuk diamati.

3.9 Teknik Pengambilan data

3.9.1 Penimbangan Organ Jantung

1. Organ jantung yang akan ditimbang harus dikeringkan terlebih dahulu dengan kertas penyerap, kemudian segera ditimbang untuk mendapatkan berat organ absolut.
2. Berat organ relatif dapat diperoleh dengan rumus berikut:

$$\text{Berat Organ Relatif} = \frac{\text{Berat Organ Absolut}}{\text{Berat Badan}}$$

3.9.2 Pengambilan Data Sel Otot Jantung

Untuk mengetahui uji toksisitas subkronik terhadap gambaran histologi jantung tikus putih betina, dilakukan pemeriksaan gambaran histopatologis jantung sebagai berikut :

1. Dibuat 1 preparat jaringan jantung dari setiap tikus.
2. Preparat dibaca di bawah mikroskop komputer dengan perbesaran 400x dalam 5 lapang pandang pada sel otot jantung.
3. Dilakukan perhitungan jumlah total sel otot jantung dalam keadaan normal dan sel otot jantung yang mengalami kerusakan dalam tiap lapang pandang. Jenis kerusakan sel otot jantung yang diamati meliputi degenerasi parenkim, degenerasi hidropik, dan nekrosis.
4. Setiap preparat diambil data dari 5 lapang pandang pada setiap ulangan, kemudian dijumlah data tersebut diakumulasikan dengan menghitung persentase kerusakan sel otot jantung. Data yang sudah diakumulasikan kemudian dijumlah dan dihitung reratanya, sehingga didapatkan nilai 1 ulangan dalam setiap perlakuan. Berikut persentase menurut Januar (2014):

$$\text{Kerusakan Sel (\%)} = \frac{\text{jumlah sel rusak}}{\text{jumlah sel keseluruhan}} \times 100\%$$

3.9.3 Pengambilan Data Tebal Dinding Jantung Ventrikel Kiri

1. Preparat jaringan jantung dibaca di bawah mikroskop komputer dengan perbesaran 40x.
2. Dilakukan pengukuran pada dinding jantung yang meliputi tebal epikardium, miokardium dan endokardium pada ventrikel kiri jantung. Pengukuran dilakukan pada setiap ulangan dengan menggunakan aplikasi optilab.
3. Dihitung rerata tebal dinding jantung pada tiap-tiap perlakuan.

3.10 Analisis data

Dari masing-masing kelompok tikus yang diteliti, data akan dikumpulkan dan dimasukkan ke dalam bentuk tabel. Hasil yang didapatkan diuji normalitas dan homogenitasnya kemudian dianalisis dengan One Way Anova 1%. Apabila terdapat perbedaan yang signifikan, maka diuji lanjut dengan BNT 1%. Selain itu juga dilakukan uji regresi linier dan uji Korelasi Pearson 1%.

BAB IV

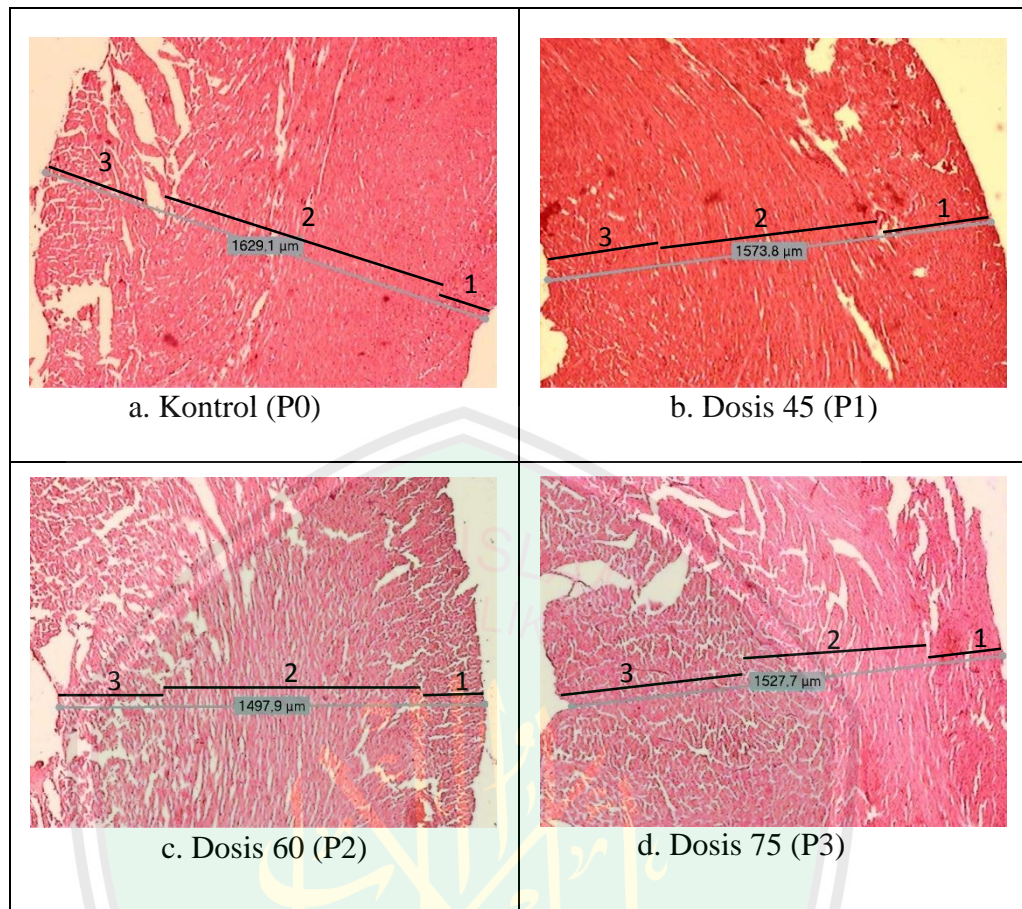
HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Uji Toksisitas Ekstrak Air Daun Katuk (*Sauropus andogynus* (L.) Merr.) Terhadap Histologi Jantung Tikus (*Rattus norvegicus*)

Penelitian tentang “Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Air Daun Katuk (*Sauropus andogynus* (L.) Merr.) terhadap Histologi Jantung Tikus Putih Betina (*Rattus norvegicus*)”, pengamatan histologi jantung meliputi pengukuran tebal dinding jantung dan perhitungan persentase kerusakan sel otot jantung. Pengukuran tebal dinding jantung meliputi pengukuran tebal epikardium, miokardium, dan endokardium pada ventrikel kiri, sedangkan perhitungan persentase kerusakan sel otot jantung meliputi kerusakan degenerasi parenkim, degenerasi hidropik, dan nekrosis.

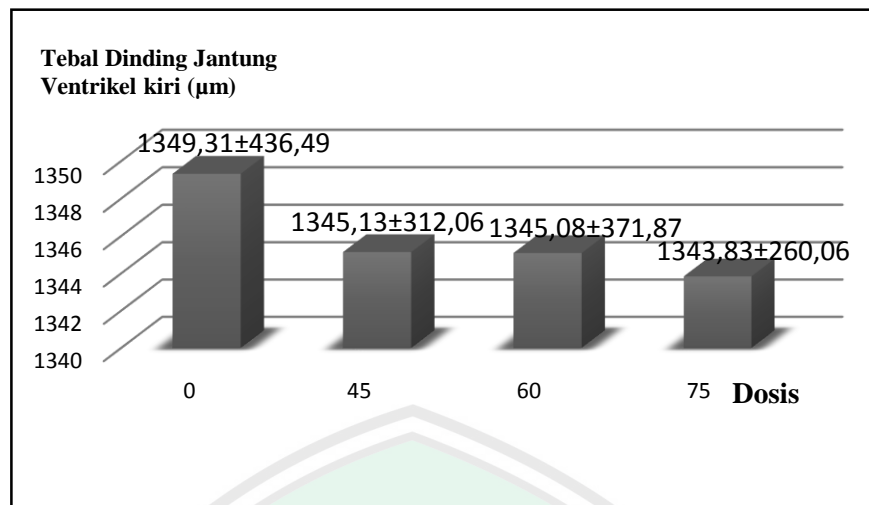
4.1.1 Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Air Daun Katuk (*Sauropus andogynus* (L.) Merr.) Terhadap Tebal Dinding Jantung Ventrikel Kiri

Pengambilan data penelitian tentang “Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Air Daun Katuk (*Sauropus andogynus* (L.) Merr.) terhadap Tebal Dinding Jantung Tikus Putih Betina (*Rattus norvegicus*)”, pengamatan dilakukan dengan cara mengukur tebal dinding jantung yang meliputi epikardium, miokardium, dan endokardium pada ventrikel kiri. Hasil pengamatan pengukuran tebal dinding jantung seperti pada Gambar 4.1.



Gambar 4.1. Irisan melintang tebal dinding jantung ventrikel kiri yang memperlihatkan 1. Epikardium (Lapisan terluar), 2. Miokardium (Lapisan otot), 3. Endokardium (lapisan dalam) (menggunakan pewarnaan Hematoxylin Eosin, perbesaran 40x)

Berdasarkan hasil pengukuran tebal dinding jantung ventrikel kiri, didapatkan data rata-rata tebal dinding jantung ventrikel kiri pada kelompok kontrol (P0), kelompok perlakuan dosis 45 mg/kgBB (P1), kelompok perlakuan dosis 60 mg/kgBB (P2), dan kelompok perlakuan dosis 75 mg/kgBB (P3). Didapatkan data rata-rata seperti pada Gambar 4.2.



Gambar 4.2. Grafik Rerata tentang Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Air Daun Katuk terhadap Tebal Dinding Jantung Ventrikel Kiri Jantung Tikus

Grafik pada gambar 4.2. tersebut menunjukkan bahwa data rata-rata tebal dinding jantung ventrikel kiri menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan pada setiap perlakuan dari kelompok kontrol (P0), perlakuan dosis 45 mg/kgBB (P1), perlakuan dosis 60 mg/kgBB (P2), perlakuan dosis 75 mg/kgBB (P3), sebagaimana tercantum pada tabel 4.1.

Tabel 4.1. Rerata Tebal Dinding Jantung (Epikardium, Miokardium dan Endokardium) Ventrikel Kiri

Perlakuan	Tebal (µm)			Tebal Dinding Jantung (µm)
	Epikardium	Miokardium	Endokardium	
P0 (Kontrol)	185,26	871,6	292,45	1349,31
P1 (Dosis 45 mg/kgBB)	185	871,46	288,63	1345,13
P2 (Dosis 60 mg/kgBB)	184,91	871,45	288,56	1345,08
P3 (Dosis 75 mg/kgBB)	184,7	870,98	288,15	1343,83

Berdasarkan hasil pengukuran tebal dinding jantung ventrikel kiri tikus putih betina data yang didapatkan terlebih dahulu diuji normalitas dan homogenitas. Hasil

uji normalitas menunjukkan bahwa nilai signifikansi pada tebal dinding jantung ventrikel kiri tikus putih betina yang diberi perlakuan ekstrak air daun katuk adalah 0,456. Signifikansi dari data $0,456 > 0,05$ sehingga dapat disimpulkan bahwa data yang diuji tersebut normal. Berdasarkan uji homogenitas menunjukkan bahwa nilai signifikansi pada tebal dinding jantung ventrikel kiri yaitu 0,897. Signifikansi dari data tebal dinding jantung adalah $0,897 > 0,05$ sehingga dapat disimpulkan bahwa varian data dari dua atau lebih kelompok populasi data sama.

Hasil penelitian dan analisis statistik dengan One Way ANOVA tentang Uji Toksisitas Ekstrak Air Daun Katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) terhadap tebal dinding jantung ventrikel kiri pada jantung tikus putih betina (*Rattus norvegicus*), diperoleh data menunjukkan bahwa $F_{hitung} < F_{tabel}$, hal tersebut menunjukkan bahwa ekstrak air daun katuk tidak berpengaruh terhadap tebal dinding jantung ventrikel kiri tikus betina. Sebagaimana tercantum dalam tabel 4.2.

Tabel 4.2. Ringkasan One Way Anova tentang Pengaruh Ekstrak Air Daun Katuk terhadap Tebal Dinding Jantung Ventrikel Kiri

Tebal	F_{hitung}	F_{tabel α 5%}
Epikardium	0,0001	3,1
Miokardium	0,0003	3,1
Endokardium	0,007	3,1
Tebal Dinding Jantung	0,403	3,1

Pada tabel 4.2. diketahui tebal dinding jantung yang meliputi tebal epikardium, miokardium, dan endokardium menunjukkan $F_{hitung} < F_{tabel}$ 3,1 menunjukkan bahwa ekstrak air daun katuk tidak berpengaruh terhadap tebal dinding jantung ventrikel kiri pada jantung tikus putih betina, artinya ekstrak air daun katuk tidak toksik terhadap tebal dinding jantung ventrikel kiri.

Penebalan dinding jantung ventrikel kiri secara konsisten telah menjadi salah satu faktor resiko yang signifikan terhadap prognosis yang buruk (Djaya, 2010). Penebalan dinding jantung ventrikel kiri terjadi karena adanya peningkatan ukuran sel menjadi lebih besar dari ukuran normal disebabkan karena meningkatnya beban kerja pada dinding otot jantung (Busman, 2013).

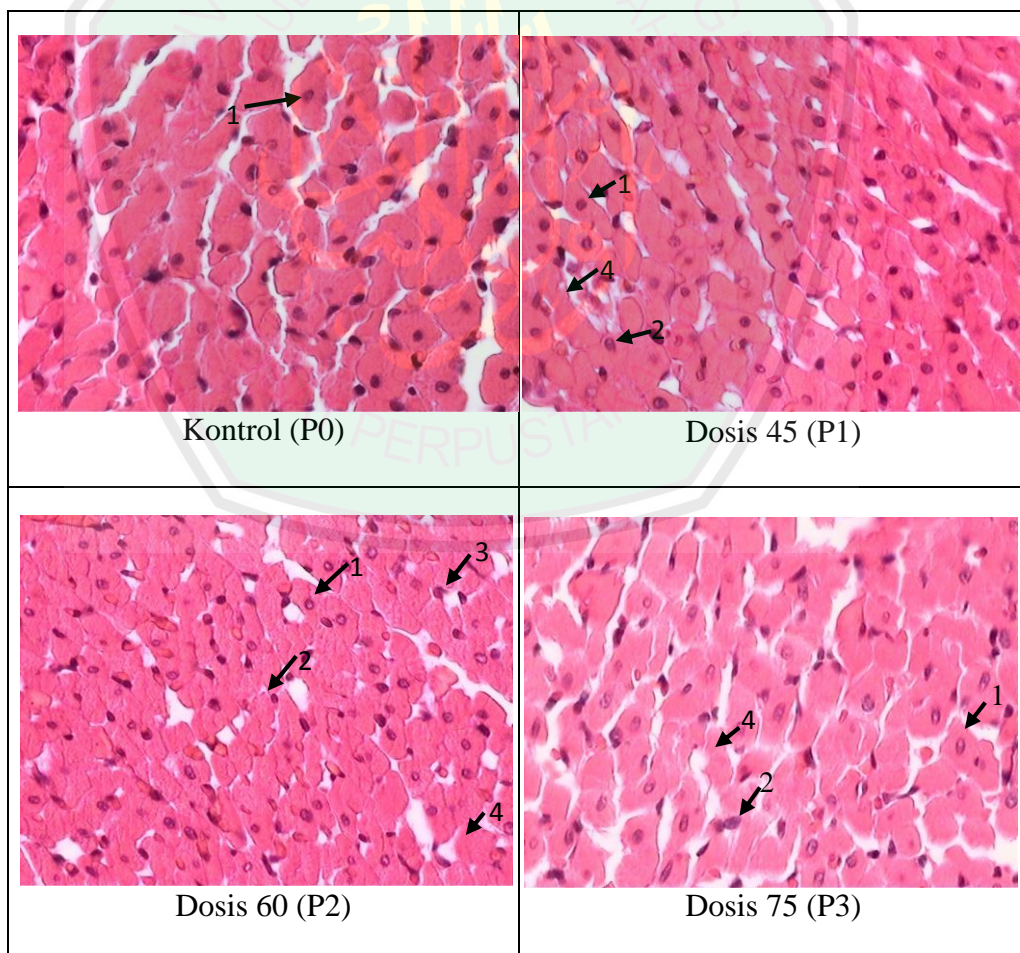
Berdasarkan dari hasil “Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Air Daun Katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) terhadap tebal dinding jantung ventrikel kiri pada Tikus Putih Betina (*Rattus norvegicus*)” dengan dosis bertingkat yaitu 45 mg/kgBB, 60mg/kgBB, dan 75mg/kgBB memiliki hasil tidak terdapat efek toksik secara subkronik terhadap tebal dinding jantung ventrikel kiri. Hal ini, disebabkan karena adanya senyawa aktif yang terkandung dalam daun katuk yaitu glikosida yang dapat bermanfaat untuk *recovery* (pemulihan) terhadap kerusakan sel otot jantung, sehingga tidak mempengaruhi kerusakan pada jaringan dinding jantung (Bahar,2011).

Daun katuk mengandung senyawa glikosida yang memiliki fungsi untuk menormalkan jenis abnormal denyut jantung, glikosida juga berfungsi untuk meningkatkan kontraktilitas otot jantung. Selain itu, glikosida juga memiliki efek terapi pada miokardium (dinding otot jantung) (Gayathamma, 2012). Senyawa glikosida dalam dosis rendah dapat berfungsi sebagai efek terapi pada jantung, tetapi pada dosis tinggi glikosida dapat menyebabkan efek toksik terhadap jantung (Pratama, 2010). Sehingga pada uji toksisitas subkronik ekstrak air daun katuk ini tidak terdapat efek toksik terhadap dinding jantung, disebabkan karena adanya

senyawa yang terkandung dalam daun katuk yaitu glikosida yang memiliki efek positif terhadap jantung.

4.1.2 Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Air Daun Katuk (*Sauropus andogynus* (L.) Merr.) Terhadap Persentase Sel Otot Jantung

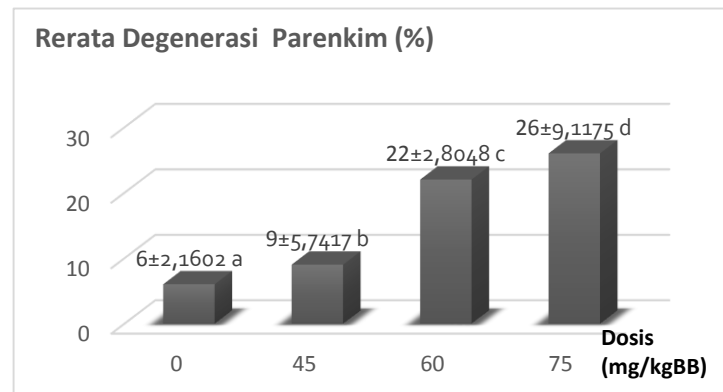
Pengambilan data penelitian tentang “Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Air Daun Katuk (*Sauropus andogynus* (L.) Merr.) terhadap Persentase Sel Otot Jantung Tikus Putih Betina (*Rattus norvegicus*)”, pengamatan dilakukan dengan cara menghitung persentase kerusakan pada sel otot jantung dalam 5 lapang pandang. Pengamatan kerusakan sel otot jantung meliputi degenerasi parenkim, degenerasi hidropik, dan nekrosis seperti pada gambar 4.3.



Gambar 4.3. Irisan melintang histologi jantung yang memperlihatkan kerusakan sel otot jantung, 1. Sel dan inti sel normal, 2. Degenerasi parenkim, 3. Degenerasi hidropik, dan 4. Nekrosis (pewarnaan Hematoxylin Eosin, perbesaran 400x)

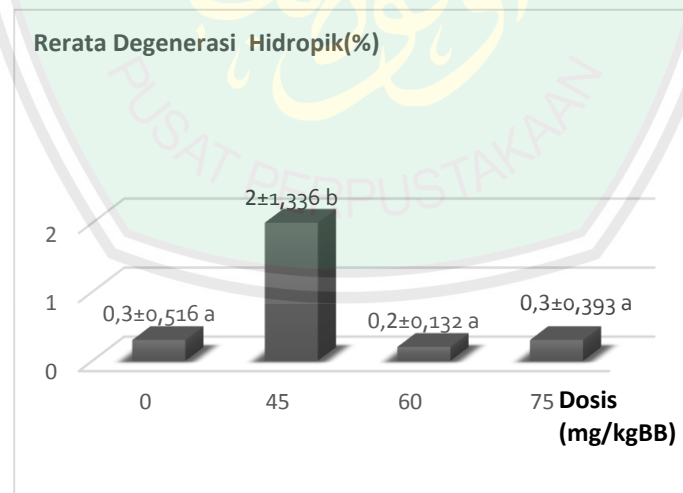
Berdasarkan gambar 4.3. pengamatan kerusakan sel otot jantung meliputi degenerasi parenkim, degenerasi hidropik, dan nekrosis. Kerusakan tersebut memiliki tanda-tanda spesifik pada sel otot jantung. Degenerasi parenkim pada sel otot jantung ditandai dengan adanya inti yang terlihat terdesak ke tepi, rongga sel terlihat kosong diakibatkan karena sel membengkak dan terdapat granular (Mufidah, 2011). Degenerasi hidropik pada sel otot jantung, sel terlihat adanya vakuola yang berisi air didalam sitoplasma dan tidak mengandung lemak atau glikogen. Sel otot jantung berisi air yang lebih banyak di dalam sitoplasma, sehingga sel otot jantung terlihat lebih terang dibandingkan sel yang mengalami degenerasi parenkim (Robbins, 2007). Perubahan inti sel yang mengalami nekrosis ditandai dengan morfologi sel berupa nukleus mengkerut (piknosis), nukleus pecah menjadi fragmen-fragmen (karioeksis), nukleus mengalami lisis (kariolisis), membran sel mengalami lisis sehingga batas antar sel tidak nampak jelas. Bentukan seperti ini disebut nekrosis (Hastuti, 2006).

Berdasarkan “Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Air Daun Katuk (*Sauropus andogynus* (L.) Merr.) Terhadap Persentase Sel Otot Jantung Tikus Putih Betina (*Rattus norvegicus*)” pengamatan meliputi kerusakan degenerasi parenkim, degenerasi hidropik, dan nekrosis. Persentase kerusakan tertinggi pada degenerasi parenkim terjadi peningkatan kerusakan seiring dengan meningkatnya dosis perlakuan yaitu pada dosis 45 mg/kgBB(P1), dosis 60 mg/kgBB (P2), dan dosis 75 mg/kgBB (P3) seperti pada grafik gambar 4.4.



Gambar 4.4. Grafik Rerata Persentase Kerusakan Degenerasi Parenkim pada Sel Otot Jantung

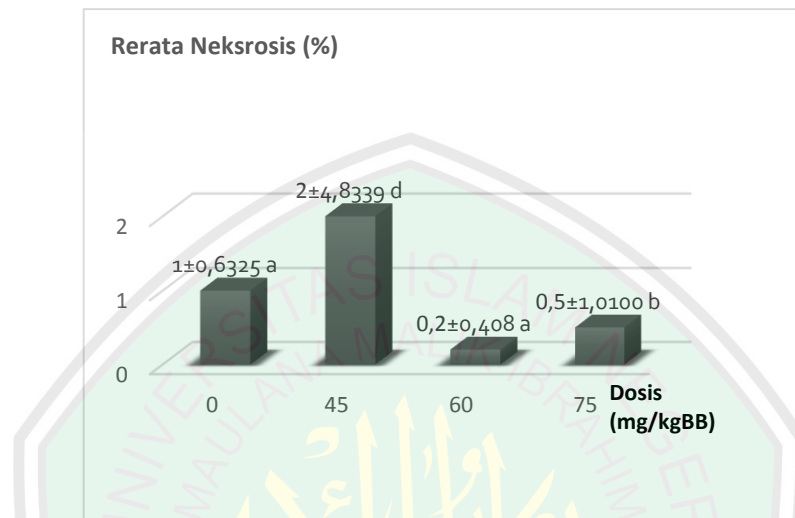
Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Air Daun Katuk (*Sauropus andogynus* (L.) Merr.) Terhadap Persentase Sel Otot Jantung Tikus Putih Betina (*Rattus norvegicus*)” pada pengamatan degenerasi hidropik, persentase kerusakan degenerasi hidropik mengalami peningkatan pada dosis 45 mg/kgBB(P1) tetapi mengalami penurunan kerusakan pada dosis 60 mg/kgBB (P2) dan dosis 75 mg/kgBB (P3). Sebagaimana tercantum grafik gambar 4.5.



Gambar 4.5. Grafik Rerata Persentase Kerusakan Degenerasi Hidropik pada Sel Otot Jantung

Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Air Daun Katuk (*Sauropus andogynus* (L.) Merr.) Terhadap Persentase Sel Otot Jantung Tikus Putih Betina (*Rattus*

norvegicus)” pada pengamatan nekrosis, persentase kerusakan nekrosis mengalami peningkatan pada dosis 45 mg/kgBB(P1) tetapi mengalami penurunan kerusakan pada dosis 60 mg/kgBB (P2) dan dosis 75 mg/kgBB (P3), seperti pada grafik gambar 4.6.



Gambar 4.6. Grafik Rerata Persentase Nekrosis pada Sel Otot Jantung

Berdasarkan hasil uji toksisitas subkronik ekstrak air daun katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) terhadap histologi sel otot jantung tikus putih betina (*Rattus norvegicus*) memiliki hasil rata-rata persentase kerusakan pada sel otot jantung yang meliputi kerusakan degenerasi parenkim, degenerasi hidropik dan nekrosis. Sebagaimana tercantum dalam tabel 4.3.

Tabel 4.3. Rerata Perhitungan Persentase Kerusakan Sel Otot Jantung

Perlakuan	Jumlah Sel Otot Jantung Normal (%)	Tingkat Kerusakan (%)		
		Degenerasi Parenkim	Degenerasi Hidropik	Nekrosis
P0 (Kontrol)	92,7	6	0,3	1
P1 (Dosis 45 mg/kgBB)	87	9	2	2
P2 (Dosis 60 mg/kgBB)	77,6	22	0,2	0,2
P3 (Dosis 75 mg/kgBB)	73,2	26	0,3	0,5

Berdasarkan tabel 4.3. diketahui bahwa persentase sel otot jantung normal pada tiap-tiap perlakuannya mengalami penurunan, dikarenakan terjadinya peningkatan kerusakan sel seiring meningkatnya dosis perlakuan. Kerusakan ini terdiri dari kerusakan degenerasi parenkim, degenerasi hidropik dan nekrosis.

Berdasarkan data persentase sel otot jantung yang didapatkan akan dilakukan uji normalitas dan homogenitas, hasil uji normalitas menunjukkan bahwa signifikansi pada persentase kerusakan yang meliputi degenerasi parenkim, degenerasi hidropik dan nekrosis pada sel otot jantung tikus putih betina yang diberi perlakuan ekstrak air daun katuk memiliki signifikansi F hitung $>$ F tabel maka dapat disimpulkan bahwa data yang diuji tersebut normal. Berdasarkan uji homogenitas menunjukkan bahwa signifikansi pada persentase kerusakan yang meliputi degenerasi parenkim, degenerasi hidropik dan nekrosis pada sel otot jantung memiliki signifikansi F hitung $>$ F tabel sehingga dapat disimpulkan bahwa varian data dari dua atau lebih kelompok populasi data sama.

Hasil penelitian dan analisis statistik dengan One Way ANOVA tentang Uji Toksisitas Ekstrak Air Daun Katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) terhadap histologi sel otot jantung tikus putih betina (*Rattus norvegicus*), diperoleh data menunjukkan bahwa $F_{hitung} > F_{tabel}$, hal tersebut menunjukkan bahwa ekstrak air daun katuk berpengaruh terhadap sel otot jantung. Sebagaimana yang tercantum dalam tabel 4.4.

Tabel 4.4. Ringkasan One Way Anova tentang Uji Toksisitas Ekstrak Air Daun Katuk terhadap Persentase Kerusakan Sel Otot Jantung Tikus

Parameter Pengamatan	F_{hitung}	$F_{tabel \alpha 5\%}$
Degenerasi Parenkim	42,834*	3,1
Degenerasi Hidropik	4,312*	3,1
Nekrosis	0,688	3,1

Keterangan: * berbeda nyata

Pada tabel 4.4. diketahui persentase kerusakan sel otot jantung yang meliputi degenerasi parenkim dan degenerasi hidropik menunjukkan $F_{hitung} > F_{tabel}$, hal ini menunjukkan bahwa ekstrak air daun katuk berpengaruh terhadap sel otot jantung pada taraf signifikansi 5%, artinya ekstrak air daun katuk memiliki efek toksik terhadap sel otot jantung. Pada tabel 4.4. kerusakan sel akibat nekrosis menunjukkan $F_{hitung} < F_{tabel}$ yaitu ekstrak air daun katuk tidak berpengaruh terhadap sel otot jantung, artinya ekstrak air daun katuk tidak menyebabkan nekrosis terhadap sel otot jantung. Untuk mengetahui perbedaan antar perlakuan yang ada dilakukan uji lanjut dengan menggunakan uji Beda Nyata Terkecil (BNT) 5%. Berdasarkan hasil uji BNT 5% dari rata-rata persentase sel otot jantung, maka didapatkan notasi BNT seperti pada tabel 4.5.

Tabel 4.5. Ringkasan BNT 5% tentang Uji Toksisitas Ekstrak Air Daun Katuk terhadap Persentase Kerusakan Sel Jantung Tikus

Degenerasi Parenkim		Degenerasi Hidropik	
Perlak	Rerata ± SD	Perlak	Rerata ± SD
P0	6±2,1602 a	P2	0,2±0,132 a
P1	9±5,7417 b	P3	0,3±0,393 a
P2	22±2,8048 c	P0	0,3±0,516 a
P3	26±9,1175 d	P1	2±1,336 b
BNT 1%	0,123	BNT 1%	0,801

Angka yang didampingi dengan huruf yang sama menunjukkan tidak berbeda sangat nyata pada taraf signifikansi 5%

Berdasarkan tabel 4.5. dapat diketahui bahwa persentase kerusakan sel otot jantung yang meliputi degenerasi parenkim dan degenerasi hidropik pada histologi jantung tikus putih betina dengan pemberian ekstrak air daun katuk menunjukkan bahwa pada degenerasi parenkim terjadi perbedaan yang sangat nyata antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan, seiring meningkatnya dosis perlakuan yaitu pada dosis 45 mg/kgBB, 60 mg/kgBB dan 75 mg/kgBB memiliki nilai yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol, secara statistik memiliki notasi yang berbeda dengan kelompok kontrol dan pada tiap-tiap perlakuan, artinya adalah pada setiap perlakuan dosis berbeda sangat nyata dalam taraf signifikansi 5%. Hasil peningkatan kerusakan degenerasi parenkim pada sel otot jantung sejalan dengan lebih tingginya dosis ekstrak air daun katuk.

Persentase kerusakan degenerasi hidropik pada sel otot jantung tikus putih betina dengan pemberian ekstrak air daun katuk yaitu pada kelompok kontrol dan kelompok dosis 45 mg/kgBB (P1) mempunyai nilai yang lebih tinggi dari kelompok

kontrol yakni kelompok tanpa pemberian ekstrak air daun katuk. Sedangkan pada kelompok dosis 60 mg/kgBB dan 75 mg/kgBB memiliki nilai yang sama dengan kelompok kontrol secara statistik memiliki notasi yang sama, artinya ketiganya tidak berbeda nyata dalam taraf signifikansi 5%.

Degenerasi merupakan perubahan morfologi sel akibat dari luka yang tidak mematikan dan bersifat reversibel. Reversibel karena apabila rangsangan yang menimbulkan cedera dapat dihentikan, maka sel akan kembali normal. Tetapi apabila berjalan terus-menerus dan dosis tinggi, maka akan mengakibatkan nekrosis atau kematian sel yang tidak dapat pulih kembali (Nadhifah, 2010). Sel otot jantung yang mengalami kerusakan akan mengalami tahap degenerasi kemudian akan mengalami nekrosis (kematian sel) (Wulansari, 2007). Sebelum sel mengalami degenerasi hidropik, sel akan mengalami degenerasi parenkim, tetapi jika sel terus terkena rangsangan zat toksik maka sel akan berlanjut mengalami nekrosis (Suyanti, 2008).

Berdasarkan dari hasil perhitungan persentase kerusakan sel otot jantung yang mengalami kerusakan degenerasi yang bersifat reversibel atau sel dapat kembali normal. Yaitu pada perlakuan dosis 45 mg/kgBB (P1), 60 mg/kgBB (P2), dan 75 mg/kgBB (P3). Karena pada setiap dosis perlakuan kerusakan paling banyak adalah kerusakan akibat degenerasi parenkim.

Kerusakan degenerasi parenkim dan degenerasi hidropik bersifat reversibel karena apabila rangsangan yang menimbulkan cedera dapat dihentikan, maka sel akan kembali normal. Kerusakan yang bersifat reversibel terdapat pada tiap-tiap perlakuan yaitu pada perlakuan dosis 45 mg/kgBB(P1), dosis 60 mg/kgBB (P2) dan

dosis 75 mg/kgBB (P3), kerusakan yang bersifat reversibel ini sejalan dengan meningkatnya dosis perlakuan, sedangkan kerusakan nekrosis merupakan kerusakan yang bersifat irreversibel atau sel yang mengalami cedera tidak dapat kembali normal. Kerusakan akibat nekrosis pada penelitian ini memiliki persentase terendah yang artinya tidak terdapat efek toksik akibat nekrosis pada sel otot jantung. Menurut Bahar, hal ini disebabkan karena kandungan senyawa aktif dalam daun katuk yaitu glikosida dapat bersifat *recovery* (pemulihan) pada sel otot jantung (Bahar, 2011). Sehingga kerusakan yang terjadi pada sel otot jantung yang diberi perlakuan ekstrak air daun katuk masih bersifat reversibel (dapat kembali normal).

Berdasarkan dari hasil uji fitokimia yang dilakukan di Materia Medica di kota Batu, ekstrak air daun katuk mengandung beberapa senyawa aktif diantaranya adalah flavonoid, triterpenoid, tanin, glikoisda, saponin, dan alkaloid. Kandungan senyawa aktif pada daun katuk yaitu flavonoid dan tanin dapat menyebabkan peningkatan kerusakan degenerasi parenkim pada sel otot jantung.

Flavonoid dan tanin merupakan senyawa antioksidan, senyawa ini ketika masuk ke dalam tubuh akan mengalami proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Demikian pula dengan ekstrak air daun katuk yang mengandung flavonoid dan tanin akan di absorpsi oleh usus, kemudian di metabolisme di hepar, hasil metabolisme ekstrak air daun katuk akan disebarkan ke seluruh tubuh termasuk ke organ jantung (Lu, 2010). Jika konsentrasi antioksidan tinggi, aktifitas antioksidan tersebut dapat menjadi prooksidan (radikal bebas). Antioksidan yang tinggi dapat mempengaruhi laju oksidasi sehingga menyebabkan stres oksidatif

pada sel otot jantung karena keadaan tidak seimbangnya jumlah oksidan dan prooksidan dalam jantung (Nirwana, 2014).

Senyawa Flavoid dan tanin mempunyai gugus hidroksil (-OH) dapat mengakibatkan pemutusan (*uncoupling*) rantai pernafasan di mitokondria. Hal ini menyebabkan produksi ATP menurun sehingga terjadi jejas sel dikarenakan keberlangsungan hidup sel bergantung pada metabolisme oksidatif di mitokondria (Nirwana, 2015). Jejas sel berupa perubahan mitokondria menyebabkan adanya kegagalan oksidasi yang mengakibatkan transportasi protein yang telah diproduksi ribosom terganggu, sehingga terjadi penimbunan air di dalam sel yang mengakibatkan sel membengkak dan inti terdesak ke tepi. Sehingga menyebabkan munculnya granular-granular di dalam sitoplasma akibat adanya endapan protein, kerusakan ini disebut degenerasi parenkim (Januar, 2014).

Degenerasi hidropik pada sel otot jantung disebabkan karena adanya senyawa flavonoid dan tanin yang menyebabkan kegagalan oksidasi sehingga dapat menyebabkan gangguan transport aktif yang mengakibatkan sel tidak mampu memompa ion Na^+ keluar sehingga konsentrasi ion Na^+ di dalam sel naik. Hal tersebut berpengaruh pada proses osmosis yang menyebabkan influks air ke dalam sel sehingga mengakibatkan sel menjadi membengkak seperti vakuola dan nukleus membesar, serta terlihat jelas granular-granular di dalam nukleus (Robbins, 2007).

Berdasarkan pengamatan histologi sel otot jantung, tampak kerusakan sel-sel otot jantung akibat terjadinya kerusakan degenerasi parenkim dan degenerasi hidropik tampak mengalami peningkatan sejalan dengan lebih tingginya dosis ekstrak air daun katuk, namun kerusakan ini bersifat reversibel yang artinya

kerusakan sel dapat kembali normal apabila rangsangan yang menimbulkan cedera dapat dihentikan. Tingkatan dosis yang aman untuk dikonsumsi adalah pada dosis rendah yaitu pada kelompok perlakuan dosis 45 mg/kgBB (P1). Menurut Fadli (2015) Prinsip uji toksisitas merupakan pengujian terhadap komponen bioaktif selalu bersifat toksik jika diberikan dengan dosis tinggi dan apabila diberikan dengan dosis rendah maka akan menjadi obat (Fadli, 2015). Sebagaimana yang telah disebutkan dalam al Quran surat al-Qomar (54) : 49,

إِنَّا كُلَّ شَيْءٍ خَلَقْنَاهُ بِقَدَرٍ ﴿٥٩﴾

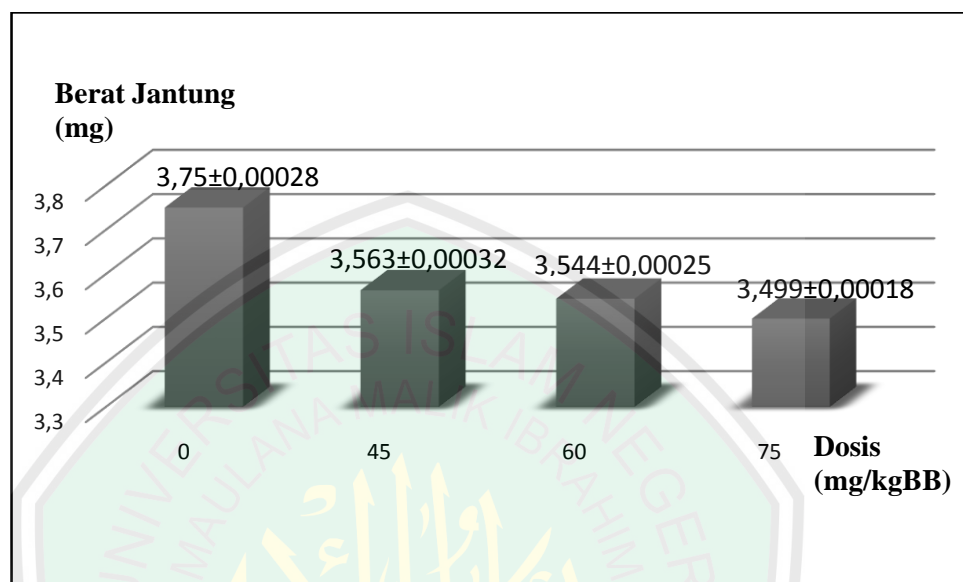
Artinya: “*Sesungguhnya Kami menciptakan segala sesuatu menurut ukuran.*”

Allah SWT menciptakan segala sesuatu yang ada di muka bumi ini menurut ukurannya masing-masing. Hal tersebut telah diatur sedemikian rupa sehingga menuju pada kebaikan bagi kehidupan manusia. Lafadz بِقَدَرٍ bermakna kadar atau ukuran dalam hal makan, minum dan berkembang biak melalui sistem yang ditetapkan-Nya (Shihab, 2002). Pentingnya sebuah kadar atau dosis untuk keamanan konsumsi pada uji toksisitas dapat dikorelasikan dengan surat al-Qomar (54):49, uji toksisitas dengan penggunaan dosis rendah dapat berfungsi sebagai obat karena sesuai dengan kadar yang dibutuhkan oleh tubuh, tetapi pada penggunaan dosis tinggi dapat menimbulkan potensi toksik.

4.2 Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Air Daun Katuk (*Sauropus andogybus* (L.) Merr.) Terhadap Berat Organ Jantung Tikus (*Rattus novegicus*)

Pengambilan data penelitian tentang “Uji Toksisitas Ekstrak Air Daun Katuk (*Sauropus andogybus* (L.) Merr.) Terhadap Berat Organ Jantung Tikus (*Rattus novegicus*)” dilakukan dengan penimbangan berat organ jantung. Berdasarkan

penimbangan organ jantung didapatkan data rata-rata berat organ jantung dari kelompok kontrol (P0), perlakuan dosis 45 mg/kgBB (P1), perlakuan dosis 60 mg/kgBB (P2), dan dosis 75 mg/kgBB (P3), seperti pada grafik gambar 4.7.



Gambar 4.7. Grafik Rerata tentang Pengaruh Ekstrak Air Daun Katuk terhadap Berat Organ Jantung

Berdasarkan hasil penimbangan organ jantung data yang didapatkan terlebih dahulu diuji normalitas dan homogenitas. Hasil uji normalitas menunjukkan bahwa nilai signifikansi pada berat organ jantung tikus putih betina yang diberi perlakuan ekstrak air daun katuk adalah 0,360. Signifikansi dari data $0,360 > 0,05$ sehingga dapat disimpulkan bahwa data yang diuji tersebut normal. Berdasarkan uji homogenitas menunjukkan bahwa nilai signifikansi pada berat organ jantung yaitu 0,465. Signifikansi dari nilai persentase kerusakan sel otot jantung $0,465 > 0,05$ sehingga dapat disimpulkan bahwa varian data dari dua atau lebih kelompok populasi data sama.

Hasil penelitian dan analisis statistik dengan One Way ANOVA tentang Uji Toksisitas Ekstrak Air Daun Katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) terhadap

berat organ jantung tikus putih betina (*Rattus norvegicus*), diperoleh data menunjukkan bahwa $F_{hitung} > F_{tabel}$. Hal tersebut menunjukkan bahwa ekstrak air daun katuk tidak berpengaruh terhadap berat organ jantung sebagaimana yang tercantum dalam tabel 4.6.

Tabel 4.6. Ringkasan One Way Anova tentang Uji Toksisitas Ekstrak Air Daun Katuk terhadap Berat Organ Jantung Tikus

SK	dB	JK	KT	F_{hitung}	$F_{tabel \alpha 5\%}$
Perlakuan	3	0,0000002	0,0000000667	0,07095	3,1
Galat	20	0,0000188	0,00000094		
Total	23	0,000019			

Keterangan : SK = Sumber Keragaman
 Db = Derajat Bebas
 JK = Jumlah Kuadrat
 KT = Kuadrat Tengah

Pada tabel 4.6. diketahui berat organ jantung menunjukkan $F_{hitung} 0,07095 < F_{tabel} 4,94$. Hal ini, dapat disimpulkan bahwa ekstrak air daun katuk tidak berpengaruh terhadap berat organ jantung tikus putih betina, artinya ekstrak air daun katuk tidak toksik terhadap berat organ jantung tikus putih betina.

Menurut Istichomah (2007), Pembesaran ukuran jantung biasanya diakibatkan oleh penambahan sel atau berubahnya ukuran sel pada dinding jantung. Pada dinding otot jantung terjadi penebalan, penebalan ini terjadi pada miokardium ventrikel kiri, sedangkan volume ventrikel kiri relatif menyempit apabila otot menyesuaikan diri pada kontraksi yang berlebihan. Besarnya jantung bergantung pada jenis kelamin, umur, dan berat badan. Berat organ jantung juga dapat dipengaruhi oleh jumlah darah yang dipompa oleh jantung.

Menurut Pratiwi (2010), senyawa aktif saponin dan triterpenoid yang diujikan kepada mencit (*Mus musculus*) secara oral dengan dosis tinggi dapat mempengaruhi berat organ jantung. Tetapi pada data hasil pengamatan pada uji

toksisitas ekstrak air daun katuk yang mengandung senyawa aktif saponin dan triterpenoid terhadap berat organ jantung memiliki hasil tidak berbeda nyata antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol. Dapat disimpulkan bahwa uji toksisitas ekstrak air daun katuk tidak mempengaruhi terhadap berat organ jantung.

Penentuan berat organ adalah indikator toksisitas yang nyata peka dan konsisten. Organ jantung merupakan organ vital, organ ini dapat dirusak oleh berbagai jenis zat yang bekerja langsung pada organ atau secara tidak langsung yaitu melalui susunan saraf pusat atau pembuluh darah. Jantung mudah mengalami kerusakan akibat pengaruh senyawa-senyawa kimia, karena mitokondria yang terdapat dalam otot jantung dengan jumlah yang relatif besar sering menjadi sasaran kardiotoxik (Rustam, 2011). Perubahan berat organ jantung dapat mengindikasikan bahwa adanya kelainan pada organ jantung (Hendri, 2013).

Berdasarkan dari hasil “Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Air Daun Katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) terhadap Berat Organ Jantung pada Tikus Putih Betina (*Rattus norvegicus*)” dengan dosis bertingkat yaitu 45 mg/kgBB, 60mg/kgBB, dan 75mg/kgBB memiliki hasil tidak terdapat efek toksik secara subkronik terhadap berat organ jantung.

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian, maka dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Pemberian ekstrak air daun katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) tidak menimbulkan efek toksik secara subkronik terhadap berat organ jantung dan tebal dinding jantung ventrikel kiri, tetapi terdapat efek toksik secara subkronik terhadap sel otot jantung tikus putih betina (*Rattus norvegicus*) yang meliputi kerusakan degenerasi parenkim dan degenerasi hidropik.
2. Dosis ekstrak air daun katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) yang memiliki efek toksik secara subkronik terhadap kerusakan sel otot jantung tikus (*Rattus norvegicus*) adalah dosis 60 mg/kgBB dengan rata-rata kerusakan sel otot jantung 22,6% dan dosis 75 mg/kgBB dengan rata-rata kerusakan sel otot jantung 27,43%. Dosis yang aman untuk dikonsumsi adalah dosis 45 mg/kgBB dengan rata-rata kerusakan sel otot jantung 12,47%.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian, maka disarankan :

1. Untuk dilakukan penelitian lebih lanjut dengan dosis yang sama pada uji toksisitas kronik untuk mengetahui tebal dinding otot jantung ventrikel kiri yang meliputi tebal epikardium, miokardium dan endokardium.

2. Untuk mengkonsumsi ekstrak air daun katuk pada dosis aman yaitu pada dosis rendah.



DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah, Muhammad. 2004. *Tafsir Ibnu Katsir Jilid 6*. Jakarta: Pustaka Imam As-syafi'i.
- Adriani, Lovita., Hernawan, Elvia., Kamil, Kurnia., Mushawwir, Andi. 2010. *Fisiologi Ternak*. Bandung: Widya Padjajaran.
- Agusta, A., M. Harapini dan Chairul. 1997. *Analisis kandungan kimia ekstrak daun katuk (Sauropus androgynus, L. Merr) dengan GCMS*. Warta Tumbuhan Obat3(3): 31-34.
- Bahar, Novri Wandu. 2011. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Dan Fraksi Daun Katuk (Sauropus androgynus (L.) Merr) Terhadap Gambaran Hematologi Pada Tikus Putih Laktasi*. Skripsi. Bogor: Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor.
- Baraas, F. 2006. *Dari Programmed Cell Survival Sampai Programmed Cell Death Pada Sel Otot Jantung*. Jakarta: Departemen kardiologi FKUI.
- Becker, C. A and Van Den Brink Rcb . 1963 . *Plants Of Taxonomi* . Journal Flora Ofjava 1 : 15-19. Company. Philadelphia and Toronto.
- Bhara, Makna L.A. 2009. *Pengaruh Pemberian Kopi Dosis Bertingkat Peroral 30 Hari Terhadap Gambaran Histologi Hepar Tikus Tikus Wistar*. Artikel Karya Tulis Ilmiah. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
- Bondan, Ade, 2014. *Pengaruh Tamoxifen Terhadap Jantung Tikus Dua Bulan Pasca Ovariectomi*. Skripsi. Universitas Gajah Mada.
- BPOM RI. 2014. *Pedoman Toksisitas Nonklinik Secara In Vivo*.
- Busman, Hendri. 2013. *Peningkatan Ketebalan Miokardium Mencit (Mus musculus L.) Akibat Paparan Medan Listrik Tegangan Tinggi*. MKB. Volume 45 No. 3.
- Cahyadi, Wisnu. 2006. *Analisis dan Aspek Kesehatan Pangan: Bahan Tambahan Pangan*. Bandung: Bumi Aksara.
- Campbell, Neil A. 2004. *Biologi Edisi Ke-V*. Jakarta: Erlangga.
- Deddy, M. 2008. *Pengantar Ilmu Gizi*. Bandung: PT Bumi Aksara.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000. *Acuan Sediaan Herbal*. Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta: 115-117.

- De-Paula E, Meirelles NC. 1992. *Interaction Beetwen Vasodilatator Drugs. India :* Govt. Siddha Medical College
- Djaya, Kristoforus, Hendra. 2010. *Anemia pada Gagal Jnatung: Paradigma Baru dalam Etiologi dan Tatalaksananya.* Medicinus. Vol.23, n0.2
- Eroschenko, VP, 2003. *Atlas histologi di fiore dengan korelasi fungsional. Ed 9.*Jakarta: EGC, p.80-3.
- Fadli, Muhammad Yogie. 2015. *Uji Toksisitas Ekstrak Etanol Daun Sambung Nyawa (gynura procumbens (lour.) merr) Terhadap Gambaran Histopatologis Lambung Pada Tikus Galur Sprague dawley.* Skripsi. Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
- Gayathramma.K, K.V. Pavani dkk. 2012. *Chemical Constituents And Antimicrobial Activities Of Certain Plant Parts Of Sauropus androgynus l. India.* International Journal of Pharma and Bio Sciences. Vol 3, Issue 2, 561-566.
- Gayton & Hall. 2008. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 11.* Jakarta: EGC.
- Guyton AC, Hall JE. 1997. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Setiawan I, Tengadi KA, Santoso A, penerjemah.* Jakarta: EGC. Terjemahan dari: Textbook of Medical Physiology.
- Guyton AC. 1996. *Fisiologi Manusia dan Mekanisme Penyakit.* Andrianto P, penerjemah. Jakarta: EGC. Terjemahan dari: Human Physiology and Mechanisms of Disease.
- Hastuti, Sri Utami. 2006. *Pengaruh Berbagai Dosis Citrinin Terhadap Kerusakan Struktur Hepatosit Mencit (Mus musculus) Pada Tiga Zona Lobulus Hepar.* Jurnal Kedokteran Brawijaya, Vol. XXII, No. 3.
- Hayes, A.W. 1984. *Principles And Methods Of Toxicology. Student Ed.* Raven Press, New York: 1,4,11-19.
- Hendriani, Rini. 2007. *Uji Toksisitas Subkronis Kombinasi Ekstrak Etanol Buah Mengkudu (Morinda citrifolia linn.) dan Rimpang Jahe Gajah (Zingiber officinale rosc.) Pada Tikus Wistar.* Karya Ilmiah Yang Tidak Dipublikasikan. Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran.
- Henri, 2011. *hipertrofi ventrikel kiri. anastesi cardiology.* Jurnal MKB. Volume 35. No.2.
- Hendri, 2013. *Peningkatan Ketebalan Miokardium Mencit (Mus musculus L.) Akibat Paparan Medan Listrik Tegangan Tinggi.* Jurnal MKB. Volume 45. No. 3.

- Hikmah, Exma Mu'tatal. 2014. *Pengaruh Ekstrak Air Daun Katu (Saoropus androgynus (L) Merr) Terhadap Berat Uterus Dan Tebal Endometrium Mencit (Mus muusculus L.) Premenopause*. Skripsi. Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Malang.
- Ibrahim Mansur, Akhyar Anwar dkk. 2012. *Uji lethal dose 50% (LD₅₀) polih herbal (Curcuma xanthorrhiza, Kleinhovia hospita, Nigella sativa, Arcangelisia flava dan Ophiocephalus striatus) pada heparmin® terhadap mencit (Mus musculus)*. Research & Development PT Royal Medicalink Pharnalab.
- Istichomah, Ninik, 2007. *Pengaruh Pemberian Bungkil Biji Jarak Pagar (Jatropha Curcas L) Terfermentasi Dalam Ransum Terhadap Berat Karkas, Organ Dalam Serta Histopatologi Hati Dan Jantung Ayam Broiler*. Skripsi. Fakultas Peternakan: Institut Pertanian Bogor.
- Januar, Rahmawati, Yusfiati dan Fitmawati. 2014. *Struktur Mikroskopis Jantung Tikus Putih (Rattus novergicus) Akibat Pemberian Ekstrak Tanaman Tristaniopsis whiteana Griff*. JOM FMIPA Volume 1 No. 2.
- Januwati, M., dan Yusron, M., 2005, *Budidaya Tanaman Pegagan, Badan Penelitian dan Pengembangan Pertanian, 1-5, Balai Penelitian Tanaman Obat dan Aromatika*. Jabar: Cijayanti.
- Junqueira LC, Carneiro J, Kelly RO, 1997. *Histologi dasar*. Ed 8. Jakarta: EGC, p.198-204.
- Kadir, M. 2002. *Penuntun Praktikum Fisiologi Hewan*. UNIB : Bengkulu.
- Kasno, P. A. 2003. *Patologi Hepar Saluran Empedu Ekstra Heparik*. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro.
- Kemuning, Asri Ragil, 2010. *Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Valerian pada Tikus Wistar. Studi Terhadap Kadar Hemoglobin dan Indeks Eritrosit*. Skripsi. Fakultas Kedokteran: Diponegoro.
- Kuehnel, Wolfgang, 2003. *Color Atlas of Cytology, Histology and Microscopic Anatomy*. Thieme Flexibook.
- Kusumawati, Diah. 2004. *Bersahabat Dengan Hewan Coba*. Yogyakarta: Gajah Mada University Press.
- Kusumawati, Diah Dr. Drh.SU. 2004. *Bersahabat Dengan Hewan Coba*. Yogyakarta: Universitas Gajah Mada Press
- Loomis, 1978. *Toksikologi Dasar Edisi ke-3*. Semarang: IKIP Semarang Press.
- Lu, Frank C. 1995. *Toksikologi Dasar*. Jakarta: UI Press.

- Lu, Frank C. 2010. *Toksikologi Dasar*. Jakarta: UI Press.
- Malik, A. 1997. *Tinjauan fitokimia, indikasi penggunaan dan bioaktivitas daun katuk dan buah trengguli*. *Warta Tumbuhan Obat* 3: 39 – 41.
- Malole, 1989, *Penggunaan Hewan-Hewan Percobaan di Laboratorium*, Institute Pertanian: Bogor
- Mufidah, Nurul. 2011. *Pengaruh Pemberian Tepung Lumbricus rubellas Terhadap Gambaran Histologi Hepar Dan Antioksidan Pada Serum Darah Rattus novvergicus Yang Terinfeksi Salmonella typhi*. Skripsi. Malang: Fakultas Sains Dan Teknologi Universitas Islam Negeri Malang.
- Munawaroh, Siti, 2009. *Pengaruh Ekstrak Kelopak Rosela (Hibiscus Sabdariffa) Terhadap Peningkatan Jumlah Eritrosit Dan Kadar Hemoglobin (Hb) Dalam Darah Tikus Putih (Rattus Nurvegicus) Anemia*. Skripsi. UIN malang.
- Muralidharan, P, G. Balamurungan dan Pavan kumar. 2008. *Inotropic And Cardioprotective Effects Of Daucus Carota Linn. On Isoproterenol Induced Myocardial Infraction*. *Journal of bangladesh pharmacological society* 2008;3:7-79
- Nadhifah, Umi Hawwin. 2010. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Pegagan (Centela asiatica) Dosis Tinggi Sebagai Bahan Antifertilitas Terhadap Kadar Enzim GOT-GPT dan Gambaran Hitologi Hepar Mencit (Mus mucus) Betina*. Skripsi. Fakultas Sains Dan Teknologi: UIN Maliki Malang.
- Nirwana, Galuh Iman. 2014. *Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Etanol Kulit Buah Manggis (Garcinia mangostana) Terhadap Sel Hepar Tikus (Rattus novvergicus) Galur Wistar*. Tugas akhir. Fakultas kedokteran: Universitas Brawijaya Malang.
- OECD. 2001. *Guidelines for the Testing of Chemicals: Acute Oral Toxicity-Fixed Dose Procedure No. 420*. France: Organization for Economic Cooperation and Development.
- Prajonggo, T.S., W. Djatmiko, T. Soemarno dan J.L. Lunardi. 1996. *Pengaruh Sauropus androgynus L. Merrterhadap gambaran histologi kelenjar susu mencit betina yang menyusui*. *Prosiding Kongres Nasional XI ISFI*. Semarang. Jakarta: ISFI.
- Praptiwi, 2010. *Efek Toksisitas Ekstrak Pegagan (Centella asiatica Linn.) Pada Organ Dan Jaringan Mencit (Mus musculus)*. *Majalah Farmasi Indonesia*. No. 21, vol.1

- Pratama, Arie Aldila, 2010. *Hubungan Antara Lama Waktu Kematian Dengan Kerusakan Histopatologik Otot Jantung Tikus Wistar*. Artikel Karya Tulis Ilmiah. Semarang: Universitas Diponegoro.
- Price, Sylvia Anderson & Wilson, Lorraine McCarty. 1994. *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit. Ed 4 Buku 1 & 2. Terjemahan dari Pathophysiology. Clinical Concepts Of Disease Processes*. Alih bahasa: Peter Anugrah. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta: 467, 769-795.
- Prishandono. 2009. *Pengaruh Pemberian Ekstrak dan Fraksi Daun Katuk (Sauropus androgynus) Terhadap Evolusi Uterus Tikus (Rattus norvegicus)*. ITB.
- Putra, Huriah M, 2010. *Homeopathy*. Forum Sains Indonesia.
- Qurthubi, Imam, 2009. *AL Jami' li Ahkaam Al Quran*. Jakarta: Pustaka Azzam.
- Radji, M & Harmita. 2004. *Buku Ajar Analisis Hayati*. Departemen Farmasi FMIPA UI, Depok: 47-55; 72-75; 77-85.
- Rahayu, P dan L. Leenawaty . 2005 . *Studi lapangan kandungan klorofilin vivo beberapa spesies tumbuhan hijau di Salatiga dan sekitarnya*. Seminar Nasional. Depok : MIPA . FMIPA Universitas Indonesia.
- Rukmana, 2003. *Katuk Potensi dan Manfaatnya*. Yogyakarta: Kanisius.
- Sa'roni. 2004. *Effectiveness Of The Sauropus androgynus (L.) Merr Leaf Extract In Increasing Mother's Breast Milk Production*. Media Litbang Kesehatan. Vol.XIV. no.3
- Sandhi, Tamzila Akbar Nila. 2014. *Efektivitas Ekstrak Etanol 80% Daun Katuk (Sauropus androgynus (L.) Merr) Sebagai Nefroprotektor Dalam Mencegah Peningkatan Kadar Kreatinin Serum Tikus Putih Galur Wistar Yang Diinduksi Ccl4*. Jember: Fakultas Kedokteran.
- Sari, Mulya Rusyda. 2011. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Dan Fraksi Daun Katuk (Sauropus androgynus (L.) Merr) Terhadap Involusi Uterus Tikus (Rattus norvegicus)*. Skripsi. Bogor: Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor.
- Sari, Permata Wulan. 2010. *Uji Toksisitas Akut Campuran Ekstrak Etanol Daun Sirih (Piper betle L.) Dan Ekstrak Kering Gambir (Uncaria gambir R.) Terhadap Mencit Putih Jantan*. Skripsi. Tangerang: Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah.
- Sarjadi, 2003. *Patologi Umum*. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro.

- Shahidi and Botta .1994. *Seafoods Chemistry, Processing Technology and Quality*. London: Blackie Academic Professional.
- Sherwood, L. (2001). *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem (Brahm U. Pendit, Penerjemah)*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. 354-356.
- Shihab, M. Quraish.2002. *Tafsir al-Mishbah: Pesan, Kesan dan Keserasian al Quran*. Jakarta: Lentera Hati.
- Soemirat, J. 2005. *Toksikologi Lingkungan*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Sulaeman, 2007. *Hubungan antara Tingkat Pengetahuan dengan Angka Kejadian Anemia Remaja Putri SMU N I Yogyakarta*. Skripsi.
- Suprayogi A. 2000. *Studies of the biological effect of Sauropus androgynus (L)Merr.: Effect of milk production and the possibilities of induced pulmonary Disorder in lactating sheep*. Cuvillier Verlag Gottingen. Germany.
- Suprayogi Agik. 2012. *Peran Ahli Fisiologi Hewan Dalam Mengantisipasi Dampak Pemanasan Global Dan Upaya Perbaikan Kesehatan Dan Produksi Ternak*. Orasi Ilmiah. Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- Susilaningsih, Neni, 2006. *CD praktikum Histologi 1 Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro*. Diponegoro: Fakultas Kedokteran.
- Wiradimadja, Rahmat. 2006. *Peningkatan Kadar Vitamin A pada Telur Ayam melalui Penggunaan Daun Katuk (Sauropus androgynus L.Merr) dalam Ransum (Improvement of Vitamin A Content in Chicken Egg by Katuk Leaves (Sauropus androgynus L.Merr) Utilization in Diet)*. Jurnal Ilmu Ternak. Vol.6. no.1
- Yatim, Wildan. 1996. *Biologi Modern Histologi*. Bandung: Tarsito

Lampiran 1. Data Pengukuran Tebal Dinding Jantung Ventrikel Kiri (Epikardium, Miokardium dan Endokardium) dan Hasil Analisis Statistik

a. Epikardium

Kelompok Tikus	Ulangan						Total (%)	Rerata (%)
	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)	5 (%)	6 (%)		
Kelompok (0) (Normal)	210,6	78,7	117,1	269,4	168,7	267,1	1111,6	185,3
Kelompok (P1) (Dosis 45 mg/kgBB)	241	75,8	268	236	173,8	115,4	1110	185
Kelompok (P2) (Dosis 60 mg/kgBB)	221,6	268,8	233,1	58,3	170,2	157,5	1109,5	184,9
Kelompok (P3) (Dosis 75 mg/kgBB)	248,1	247,4	79,5	78,3	185,5	269,4	1108,2	184,7
Jumlah							4439,3	739,9

Descriptives

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
					kontrol	6		
dosis 45	6	185.000	76.8378	31.3689	104.364	265.636	75.8	268.0
dosis 60	6	184.917	74.4362	30.3885	106.801	263.033	58.3	268.8
dosis 75	6	184.700	86.6182	35.3617	93.800	275.600	78.3	269.4
Total	24	184.971	73.8486	15.0743	153.787	216.154	58.3	269.4

Test of Homogeneity of Variances

Epikardium			
Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.145	3	20	.932

ANOVA

Epikardium

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.988	3	.329	.000	1.000
Within Groups	125432.062	20	6271.603		
Total	125433.050	23			

Homogeneous Subsets

Epikardium

Duncan

perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05
		1
dosis 75	6	184.700
dosis 60	6	184.917
dosis 45	6	185.000
kontrol	6	185.267
Sig.		.991

b. Miokardium

Kelompok Tikus	Ulangan						Total (%)	Rerata (%)
	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)	5 (%)	6 (%)		
Kelompok (0) (Normal)	845,3	755,4	799,1	1004,8	807,4	1017,6	5229,6	871,6
Kelompok (P1) (Dosis 45 mg/kgBB)	969,9	703,5	968	986,6	793,8	807	5228,8	871,5
Kelompok (P2) (Dosis 60 mg/kgBB)	973	1020,1	989,1	580,2	856	810,3	5228,7	871,5
Kelompok (P3) (Dosis 75 mg/kgBB)	1026,1	957,4	718,6	707,7	845	971,1	5225,9	870,9
Jumlah							20913	3285,5

Descriptives

Miokardium

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
kontrol	6	871.600	111.9198	45.6911	754.147	989.053	755.4	1017.6
dosis 45	6	871.467	118.8818	48.5333	746.708	996.225	703.5	986.6
dosis 60	6	871.450	164.3504	67.0958	698.975	1043.925	580.2	1020.1
dosis 75	6	870.983	135.7274	55.4105	728.546	1013.420	707.7	1026.1
Total	24	871.375	125.1887	25.5540	818.512	924.238	580.2	1026.1

Test of Homogeneity of Variances

Miokardium

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.258	3	20	.855

ANOVA

Miokardium

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1.308	3	.436	.000	1.000
Within Groups	360459.577	20	18022.979		
Total	360460.885	23			

Homogeneous Subsets

Miokardium

Duncan

perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05
		1
dosis 75	6	870.983
dosis 60	6	871.450
dosis 45	6	871.467
kontrol	6	871.600
Sig.		.994

c. Endokardium

Kelompok Tikus	Ulangan						Total (%)	Rerata (%)
	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)	5 (%)	6 (%)		
Kelompok (0) (Normal)	281,4	264,5	243,6	341,2	279	345	1754,7	292,5
Kelompok (P1) (Dosis 45 mg/kgBB)	315,2	249	337	310,3	268,4	251	1730,9	288,5
Kelompok (P2) (Dosis 60 mg/kgBB)	302,6	380,8	341,9	118,4	300,7	287	1428,8	285,8
Kelompok (P3) (Dosis 75 mg/kgBB)	324,5	323,1	243,1	241,4	253,3	343,5	1728,9	288,2
Jumlah							6643,3	1154,8

Descriptives

Endokardium

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
kontrol	6	292.450	41.4936	16.9397	248.905	335.995	243.6	345.0
dosis 45	6	288.633	36.9975	15.1042	249.807	327.460	249.0	337.0
dosis 60	6	288.567	90.1718	36.8125	193.937	383.196	118.4	380.8
dosis 75	6	288.150	46.9809	19.1799	238.847	337.453	241.4	343.5
Total	24	289.450	54.0597	11.0349	266.623	312.277	118.4	380.8

Test of Homogeneity of Variances

Endokardium

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.665	3	20	.583

ANOVA

Endokardium

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	72.823	3	24.274	.007	.999
Within Groups	67143.457	20	3357.173		
Total	67216.280	23			

Homogeneous Subsets

Endokardium

Duncan

perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05
		1
dosis 75	6	288.150
dosis 60	6	288.567
dosis 45	6	288.633
kontrol	6	292.450
Sig.		.908

Lampiran 2. Data Persentase Kerusakan Sel Otot Jantung (Degenerasi Parenkim, Degenerasi Hidropik dan Nekrosis) dan Hasil Analisis Statistik

a. Degenerasi Parenkim

Kelompok Tikus	Ulangan						Total (%)	Rerata (%)
	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)	5 (%)	6 (%)		
Kelompok (0) (Normal)	6	10	7	6	4	3	36	6
Kelompok (P1) (Dosis 45 mg/kgBB)	12	6	8	11	9	10	56	9
Kelompok (P2) (Dosis 60 mg/kgBB)	13	17	25	27	26	25	133	22
Kelompok (P3) (Dosis 75 mg/kgBB)	29	29	25	22	25	24	154	26
Jumlah							379	63

Descriptives

D.Parenkim

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
kontrol	6	6.000	2.4495	1.0000	3.429	8.571	3.0	10.0

Descriptives

D.Parenkim

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
dosis 45	6	9.333	2.1602	.8819	7.066	11.600	6.0	12.0
dosis 60	6	22.167	5.7417	2.3440	16.141	28.192	13.0	27.0
dosis 75	6	25.667	2.8048	1.1450	22.723	28.610	22.0	29.0
Total	24	15.792	9.1175	1.8611	11.942	19.642	3.0	29.0

Test of Homogeneity of Variances

D.Parenkim

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
4.604	3	20	.013

ANOVA

D.Parenkim

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1654.458	3	551.486	42.834	.000
Within Groups	257.500	20	12.875		
Total	1911.958	23			

Homogeneous Subsets

D.Parenkim

Duncan

perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
kontrol	6	6.000	
dosis 45	6	9.333	
dosis 60	6		22.167
dosis 75	6		25.667
Sig.		.123	.107

b. Degenerasi Hidropik

Kelompok Tikus	Ulangan						Total (%)	Rerata (%)
	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)	5 (%)	6 (%)		
Kelompok (0) (Normal)	0	0	0	1	0	1	2	0,33
Kelompok (P1) (Dosis 45 mg/kgBB)	4	1	1	2	1	0,2	9,2	1,53
Kelompok (P2) (Dosis 60 mg/kgBB)	0,2	0,4	0,2	0,3	0	0,2	1,3	0,22
Kelompok (P3) (Dosis 75 mg/kgBB)	1	0,4	0	0	0,2	0	1,6	0,27
Jumlah							14,1	2,35

Descriptives

D.hidropik

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
kontrol	6	.333	.5164	.2108	-.209	.875	.0	1.0
dosis 45	6	1.533	1.3367	.5457	.131	2.936	.2	4.0
dosis 60	6	.217	.1329	.0543	.077	.356	.0	.4
dosis 75	6	.267	.3933	.1606	-.146	.679	.0	1.0
Total	24	.588	.8926	.1822	.211	.964	.0	4.0

Test of Homogeneity of Variances

D.hidropik

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
4.755	3	20	.012

ANOVA

D.hidropik

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	7.198	3	2.399	4.312	.017
Within Groups	11.128	20	.556		
Total	18.326	23			

Homogeneous Subsets

D.hidropik

Duncan

perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
dosis 60	6	.217	
dosis 75	6	.267	
kontrol	6	.333	
dosis 45	6		1.533
Sig.		.801	1.000

c. Nekrosis

Kelompok Tikus	Ulangan						Total (%)	Rerata (%)
	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)	5 (%)	6 (%)		
Kelompok (0) (Normal)	1	1	1	1	2	0	6	1
Kelompok (P1) (Dosis 45 mg/kgBB)	12	1	0	0	0	0	13	2,17
Kelompok (P2) (Dosis 60 mg/kgBB)	0	0	1	0	0	0	1	0,17
Kelompok (P3) (Dosis 75 mg/kgBB)	0,2	0	0	0	2	2	4,2	0,7
Jumlah							24,2	4,04

Descriptives

Nekrosis

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
kontrol	6	1.000	.6325	.2582	.336	1.664	.0	2.0
dosis 45	6	2.167	4.8339	1.9734	-2.906	7.240	.0	12.0
dosis 60	6	.167	.4082	.1667	-.262	.595	.0	1.0
dosis 75	6	.700	1.0100	.4123	-.360	1.760	.0	2.0
Total	24	1.008	2.4463	.4993	-.025	2.041	.0	12.0

Test of Homogeneity of Variances

Nekrosis

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
4.412	3	20	.015

ANOVA

Nekrosis

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	12.872	3	4.291	.688	.570
Within Groups	124.767	20	6.238		
Total	137.638	23			

Homogeneous Subsets

Nekrosis

Duncan

perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05
		1
dosis 60	6	.167
dosis 75	6	.700
kontrol	6	1.000
dosis 45	6	2.167
Sig.		.218

Lampiran 3. Data Pengukuran Berat Organ Jantung dan Hasil Analisis Statistik

Kelompok Tikus	Ulangan						Total	Rerata (mg)
	1	2	3	4	5	6		
Kelompok (0) (Normal)	0,003623	0,00364	0,003577	0,003773	0,003571	0,004318	0,022502	0,00375
Kelompok (P1) (Dosis 45 mg/kgBB)	0,003172	0,00346	0,00398	0,003403	0,003952	0,003408	0,021375	0,003563
Kelompok (P2) (Dosis 60 mg/kgBB)	0,003146	0,003481	0,003659	0,003891	0,003645	0,003444	0,021266	0,003544
Kelompok (P3) (Dosis 75 mg/kgBB)	0,003622	0,003616	0,003468	0,003582	0,003148	0,003557	0,020993	0,003499
Jumlah							0,086136	0,014356

$$\bar{X} = \frac{0,086136}{24} = 0,003589$$

$$FK = \frac{0,086136^2}{24} = \frac{0,007419}{24} = 0,0003091$$

$$\begin{aligned} JK_{\text{Total}} &= 0,003623^2 + 0,00364^2 + 0,003577^2 + \dots + 0,003557^2 - FK \\ &= 0,000311 - 0,0003091 \\ &= 0,0000019 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} JK_{\text{Perlakuan}} &= \frac{0,022502^2 + 0,021375^2 + \dots + 0,020993^2}{6} - FK \\ &= \frac{0,001856}{6} - 0,0003091 \\ &= 0,0003093 - 0,0003091 \\ &= 0,0000002 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} JK_{\text{Galat}} &= JK_{\text{Total}} - JK_{\text{Perlakuan}} \\ &= 0,0000019 - 0,0000002 \\ &= 0,0000188 \end{aligned}$$

ANOVA

SK	db	JK	KT	F _{hitung}	F _{5%}
Perlakuan	3	0,0000002	0,0000000667	0,07095	3,1
Galat	20	0,0000188	0,00000094		
Total	23	0,000019			

$$F_{hitung} \geq F_{tabel}$$

$$0,2098 \geq 3,1$$



Lampiran 4. Data Perhitungan Persentase Kerusakan Sel

Lapang Pandang	P01		
	Jumlah Sel Otot Jantung	Kerusakan	Persentase (%)
I	76	5	7
II	70	6	10
III	85	6	7
IV	75	2	4
V	79	3	4
Jumlah	385	22	32
Rerata			6,4

Lapang Pandang	P02		
	Jumlah Sel Otot Jantung	Kerusakan	Persentase (%)
I	78	6	8
II	83	9	11
III	90	8	9
IV	77	6	8
V	59	14	24
Jumlah	387	43	60
Rerata			12

Lapang Pandang	P03		
	Jumlah Sel Otot Jantung	Kerusakan	Persentase (%)
I	72	8	11
II	92	8	9
III	86	5	6
IV	71	5	7
V	69	5	7
Jumlah	390	31	40
Rerata			8

Lapang Pandang	P04		
	Jumlah Sel Otot Jantung	Kerusakan	Persentase (%)
I	68	6	9
II	84	4	5
III	80	5	6
IV	77	6	8
V	84	6	7
Jumlah	393	27	35
Rerata			7

Lapang Pandang	P05		
	Jumlah Sel Otot Jantung	Kerusakan	Persentase (%)
I	70	6	9
II	84	3	4
III	82	3	4
IV	58	6	10
V	46	1	2
Jumlah	340	19	29
Rerata			5,8

Lapang Pandang	P06		
	Jumlah Sel Otot Jantung	Kerusakan	Persentase (%)
I	57	2	4
II	59	2	3
III	73	3	4
IV	53	2	4
V	63	2	3
Jumlah	305	11	18
Rerata			3,6

Lapang Pandang	P1.1		
	Jumlah Sel Otot Jantung	Kerusakan	Persentase (%)
I	64	22	31
II	72	19	26
III	110	36	33
IV	97	26	27
V	94	20	21
Jumlah	437	123	138
Rerata			27,6

Lapang Pandang	P1.2		
	Jumlah Sel Otot Jantung	Kerusakan	Persentase (%)
I	60	9	15
II	73	3	4
III	72	4	6
IV	95	6	6
V	81	5	6
Jumlah	381	27	37
Rerata			7,4

Lapang Pandang	P1.3		
	Jumlah Sel Otot Jantung	Kerusakan	Persentase (%)
I	76	6	8
II	62	5	8
III	97	6	6
IV	78	8	10
V	75	8	11
Jumlah	388	33	43
Rerata			8,6

Lapang Pandang	P1.4		
	Jumlah Sel Otot Jantung	Kerusakan	Persentase (%)
I	106	12	11
II	98	21	21
III	90	4	4
IV	95	10	11
V	104	12	12
Jumlah	493	59	59
Rerata			11,8

Lapang Pandang	P1.5		
	Jumlah Sel Otot Jantung	Kerusakan	Persentase (%)
I	100	3	3
II	92	5	5
III	103	13	13
IV	115	16	14
V	103	12	12
Jumlah	513	49	47
Rerata			9,4

Lapang Pandang	P1.6		
	Jumlah Sel Otot Jantung	Kerusakan	Persentase (%)
I	92	17	18
II	88	7	8
III	101	5	5
IV	100	6	6
V	88	11	13
Jumlah	469	46	50
Rerata			10

Lapang Pandang	P2.1		
	Jumlah Sel Otot Jantung	Kerusakan	Persentase (%)
I	133	14	11
II	114	11	10
III	121	15	12
IV	113	22	19
V	118	16	14
Jumlah	599	78	66
Rerata			13,2

Lapang Pandang	P2.2		
	Jumlah Sel Otot Jantung	Kerusakan	Persentase (%)
I	103	18	18
II	105	13	12
III	106	18	18
IV	96	24	25
V	93	15	16
Jumlah	503	88	89
Rerata			17,8

Lapang Pandang	P2.3		
	Jumlah Sel Otot Jantung	Kerusakan	Persentase (%)
I	75	17	23
II	95	25	26
III	96	28	29
IV	79	20	25
V	73	20	27
Jumlah	418	110	130
Rerata			26

Lapang Pandang	P2.4		
	Jumlah Sel Otot Jantung	Kerusakan	Persentase (%)
I	75	13	17
II	74	18	24
III	78	30	38
IV	87	27	31
V	68	16	23
Jumlah	382	104	133
Rerata			26,6

Lapang Pandang	P2.5		
	Jumlah Sel Otot Jantung	Kerusakan	Persentase (%)
I	86	23	27
II	69	20	29
III	79	13	16
IV	67	22	33
V	74	18	24
Jumlah	375	96	129
Rerata			25,8

Lapang Pandang	P2.6		
	Jumlah Sel Otot Jantung	Kerusakan	Persentase (%)
I	110	20	19
II	85	22	26
III	90	21	23
IV	87	26	30
V	78	26	33
Jumlah	450	115	131
Rerata			26,2

Lapang Pandang	P3.1		
	Jumlah Sel Otot Jantung	Kerusakan	Persentase (%)
I	96	24	25
II	87	18	21
III	76	29	38
IV	103	29	28
V	100	43	43
Jumlah	462	143	155
Rerata			31

Lapang Pandang	P3.2		
	Jumlah Sel Otot Jantung	Kerusakan	Persentase (%)
I	86	36	42
II	89	42	47
III	95	22	23
IV	104	21	20
V	113	23	20
Jumlah	487	144	152
Rerata			30,4

Lapang Pandang	P3.3		
	Jumlah Sel Otot Jantung	Kerusakan	Persentase (%)
I	108	32	30
II	100	30	30
III	119	27	23
IV	137	25	18
V	91	27	30
Jumlah	555	141	131
Rerata			26,2



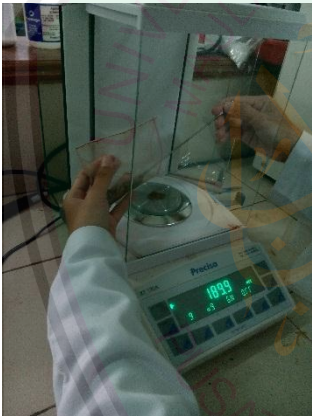



Lapang Pandang	P3.4		
	Jumlah Sel Otot Jantung	Kerusakan	Persentase (%)
I	94	16	17
II	91	17	19
III	104	17	16
IV	86	27	31
V	75	24	32
Jumlah	450	101	115
Rerata			23

Lapang Pandang	P3.5		
	Jumlah Sel Otot Jantung	Kerusakan	Persentase (%)
I	108	32	30
II	81	31	38
III	78	20	26
IV	71	15	21
V	72	17	23
Jumlah	410	115	138
Rerata			27,6

Lapang Pandang	P3.6		
	Jumlah Sel Otot Jantung	Kerusakan	Persentase (%)
I	88	30	34
II	87	28	32
III	75	16	21
IV	91	26	29
V	118	19	16
Jumlah	459	119	132
Rerata			26,4

Lampiran 5. Dokumentasi Alat dan Bahan Penelitian

**DOKUMENTASI
ALAT DAN BAHAN PENELITIAN**

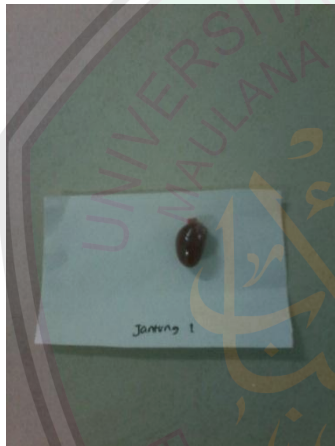
	
<p style="text-align: center;">Proses Aklimatisai</p>	<p style="text-align: center;">Penimbangan Berat Badan</p>
	
<p style="text-align: center;">Penimbangan Eksrak Air Daun Katuk</p>	<p style="text-align: center;">Proses Pengenceran Ekstrak Air Daun Katuk</p>
	
<p style="text-align: center;">Stok Larutan Ekstrak Air Daun Katuk</p>	<p style="text-align: center;">Pemberian Ekstrak Daun Katuk Secara Oral / Gavage</p>



Proses Dislokasi Tikus



Pembedahan Tikus



Organ Jantung Tikus