

**UJI TOKSISITAS SUBKRONIK KOMBINASI DAUN BENALU TEH DAN
BENALU MANGGA TERHADAP FUNGSI HEPAR TIKUS (*Rattus norvegicus*)
MELALUI ANALISIS BIOMARKER DARAH**

TESIS

OLEH:

MALIA ANJANI

200602220002



**PROGRAM STUDI MAGISTER BIOLOGI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2022**

**UJI TOKSISITAS SUBKRONIK KOMBINASI DAUN BENALU TEH DAN
BENALU MANGGA TERHADAP FUNGSI HEPAR TIKUS (*Rattus
norvegicus*) MELALUI ANALISIS BIOMARKER DARAH**

diajukan Kepada:

Fakultas Sains dan Teknologi

**Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang
untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam Memperoleh Gelar
Magister Sains (M.Si)**

Oleh:

MALIA ANJANI

NIM. 200602220002



**PROGRAM STUDI MAGISTER BIOLOGI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2022**

TESIS
UJI TOKSISITAS SUBKRONIK KOMBINASI DAUN BENALU TEH DAN
BENALU MANGGA TERHADAP FUNGSI HEPAR TIKUS (*Rattus*
***norvegicus*) MELALUI ANALISIS BIOMARKER DARAH**

Oleh:
MALIA ANJANI
NIM. 200602220002

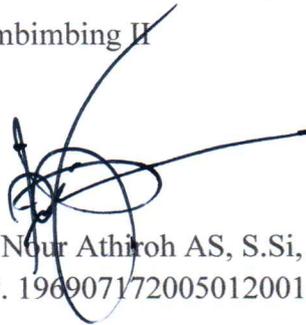
Telah diperiksa dan disetujui untuk diuji:
Tanggal: 16 November 2022

Pembimbing I



Prof. Dr. drh. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si.
NIP. 197109192000032001

Pembimbing II



Dr. Nour Athiroh AS, S.Si, M.Kes.
NIP. 196907172005012001

Mengetahui,



Prof. Dr. Drh. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si.
NIP. 197109192000032001

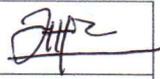
**UJI TOKSISITAS SUBKRONIK KOMBINASI DAUN BENALU TEH DAN
BENALU MANGGA TERHADAP FUNGSI HEPAR TIKUS (*Rattus
norvegicus*) MELALUI ANALISIS BIOMARKER DARAH**

TESIS

Oleh:

**MALIA ANJANI
NIM. 200602220002**

telah dipertahankan
di depan Dewan Penguji Tesis dan dinyatakan diterima sebagai
salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar Magister Sains (M.Si.)
Tanggal: 23 November 2022

Penguji Utama	Prof. Dr. Hj. Ulfah Utami, M.Si NIP. 196505091999032002	
Ketua Penguji	Dr. Agus Mulyono, M.Kes NIP. 197508081999031003	
Sekretaris Penguji	Prof. Dr. drh. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si. NIP. 197109192000032001	
Anggota Penguji	Dr. Nour Athiroh AS, S.Si, M.Kes. NIP. 196907172005012001	

Mengesahkan,



Ketua Program Studi Magister Biologi
UIN Maulana Malik Ibrahim Malang

**Prof. Dr. drh. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si.
NIP. 197109192000032001**

PERNYATAAN BEBAS PLAGIAT

Saya yang bertandatangan dibawah ini :

Nama : Malia Anjani

NIM : 200602220002

Program studi : Magister Biologi

Fakultas : Sains dan Teknologi

Menyatakan bahwa dalam dokumen ilmiah Tesis ini tidak terdapat bagian karya ilmiah lain yang telah diajukan untuk memperoleh gelar akademik di suatu Lembaga Perguruan Tinggi, dan juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang/Lembaga lain, kecuali yang secara tertulis disitasi dalam dokumen ini dan disebutkan sumbernya secara lengkap dalam daftar pustaka.

Dengan demikian saya menyatakan bahwa dokumen ilmiah ini bebas dari unsur-unsur plagiasi dan apabila dokumen ilmiah tesis ini dikemudian hari terbukti merupakan plagiasi dari hasil karya penulis lain dan atau dengan sengaja mengajukan karya atau pendapat yang merupakan karya penulis lain, maka penulis bersedia menerima sanksi akademik dan atau sanksi hukum yang berlaku.

Malang,

Yang membuat pernyataan



Malia Anjani

NIM. 200602220002

PEDOMAN PENGGUNAAN TESIS

Tesis ini tidak dipublikasikan namun terbuka untuk umum dengan ketentuan bahwa hak cipta ada pada penulis. Daftar Pustaka diperkenankan untuk dicatat, tetapi pengutipan hanya dapat dilakukan seizin penulis dan harus disertai kebiasaan ilmiah untuk menyebutkannya.

MOTTO

خير الناس أنفعهم للناس

(khorunnas anfa'uhum linnas).

"Sebaik-baik manusia adalah yang paling bermanfaat bagi manusia lain"

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Puji syukur kehadiran Allah SWT karena atas berkat rahmat, taufiq, dan hidayah-Nya, sehingga penyusun dapat menyelesaikan Laporan akhir tesis yang berjudul “**Uji Toksisitas Subkronik Kombinasi Daun Benalu Teh dan Benalu Mangga Terhadap Fungsi Hepar Tikus (*Rattus norvegicus*) Melalui Analisis Biomarker Darah**”. Shalawat serta salam semoga senantiasa terlimpahkan kepada junjungan Nabi Muhammad SAW, keluarga, sahabat, dan seluruh umatnya.

Tesis ini kami susun sebagai salah satu syarat mata kuliah dan sebagai pemenuhan dalam penyusunan tugas akhir, pada Program Studi Magister Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang

Dengan selesainya penulisan Tesis, kami mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Allah SWT berkat yang telah memberikan kesehatan jasmani dan rohani sehingga saya dapat menulis dan mengerjakan laporan akhir Tesis.
2. Kedua orang tua, bapak Alm. Maksun dan Alm. Ibu Siti Rubikah, kakak serta adik Mawarni, Irfan Maulana, dan tak lupa keluarga Matubi yang selalu mendoakan dan mendukung penulis.
3. Prof. Dr. H. M. Zainuddin, MA. selaku rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang yang telah memberikan inspirasi dalam perjalanan menyelesaikan studi di UNISMA ini.
4. Dr. Sri Harini, M.Si. selaku Dekan FST UIN Maliki Malang beserta para Wakil Dekan, Ketua Program Studi dan seluruh FST UIN Maliki Malang serta seluruh Civitas Akademika FST UIN Maliki Malang yang telah memberikan banyak ilmu dan pengalamannya sehingga saya bisa menyelesaikan Tesis ini.
5. Prof. Dr. Drh. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si. selaku Pembimbing Utama dan Dr. Nour Athiroh Abdoes Sjakoeer, S.Si, M.Kes selaku Pembimbing

- Pendamping yang telah memberikan dukungan doa, pengarahan, motivasi, dan membimbing hingga terselesaikannya Tesis ini.
6. Tim Penguji Tesis Ibu Prof. Dr. Hj. Ulfah Utami, M.Si dan Bapak Dr. Agus Mulyono, M.Kes yang telah memberikan kesempatan kelulusan kepada penulis sehingga penulis dapat menempuh kelulusan tepat pada waktunya.
 7. Bapak Memet yang telah membantu dan memberikan pemahaman mengenai penyondean dan pembedahan penelitian kami.
 8. Komisi Kelayakan Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang yang telah memberikan izin penelitian, sesuai dengan surat Kelayakan Etik Penelitian Nomor: 369/EC/KEPK/06/2015.
 9. Kepada *Directorat* Jenderal Pendidikan Tinggi, Kementerian Riset dan Teknologi Pendidikan Tinggi, sesuai dengan Surat Perjanjian Pelaksanaan Penugasan Hibah Nomor: 022/SP2H/K2/KM/2017, tanggal 04 Mei 2017. Penelitian Strategis Nasional dengan judul "Sediaan Herbal Benalu Teh sebagai Kandidat Alternatif Herbal Antihipertensi Alami Tradisional Indonesia". Skim Strategis Nasional (STRANAS) atas nama Dr. Nour Athiroh AS,. S.Si, M.Kes.
 10. Seluruh mahasiswa Magister Biologi yang menjadi motivasi belajar penulis, lebih khusus lagi kepada Angkatan 2020 yang telah menemani dan menjalani perkuliahan secara bersama dari awal masuk kampus tercinta.
 11. Rekan Tim PTUPT 2019 Tengku Anggun Lestari, Heparf Khusni Nida, Ummu Intan Kinasih, M. Abdul Qodir Jaelani yang telah membantu, kerja sama dalam penelitian dan memotivasi penulis dalam menyelesaikan penelitian Tesis ini.
 12. Untuk tim STRANAS I, II, III terima kasih telah membantu dan mengajarkan berbagai hal dalam penelitian ini.
 13. Seluruh petugas laboratorium FMIPA UNISMA, laboratorium Halal Center, Laboratorium Faal FK Universitas Brawijaya, Laboratorium *Animal House* FK UNISMA, Laboratorium Klinik Bromo Malang, Balai Materia Medika Malang yang telah bersedia memberikan izin, membantu dan menerima kami dengan ramah selama penelitian berlangsung.
 14. Beberapa pihak yang belum disebutkan dan mempunyai andil dan mendukung dalam penyusunan Tesis ini.

Kami sadar Tesis ini masih sangat banyak kekurangan sehingga kami membutuhkan kritik saran dan semoga Tesis yang kami buat dapat bermanfaat untuk seluruh akademisi, masyarakat dan dapat menjadi referensi dalam pembelajaran.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Malang, 23 November 2022

Penulis

**Uji Toksisitas Subkronik Kombinasi Daun Benalu Teh dan Benalu Mangga
Terhadap Fungsi Hepar Tikus (*Rattus norvegicus*) Melalui Analisis
Biomarker Darah**

Malia Anjani, Bayyinatul Muchtaromah, Nour Athiroh Abdoes Sjaokoer
Program Studi Magister Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi,
Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang

ABSTRAK

Benalu teh (*Scurrula atropurpurea* (Bl.) Dans) dan Benalu Mangga (*Dendrophthoe pentandra*) merupakan tanaman parasit yang hidup menumpang pada tanaman teh dan mangga, sangat berpotensi sebagai obat-obatan, mengandung beberapa senyawa metabolit sekunder seperti *tanin*, *flavonoid*, *quersetin* glikosida, alkaloid, *saponin* dan inulin. *Flavonoid* salah satunya *quersetin* dapat berperan sebagai antioksidan alami yang mampu menitralkan dan melindungi hati dari bahan radikal bebas. Kerusakan fungsi ginjal dilihat dari hasil pemeriksaan biokimia klinis berupa kadar enzim transaminase (SGOT dan SGPT), fungsi ekskresi (bilirubin total, bilirubin *direct*, bilirubin *indirect*), fungsi sintesis (total protein, albumin, dan globulin) dan histopatologi hepar. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kombinasi ekstrak benalu teh dan benalu mangga (EBTBM) terhadap kadar fungsi hepar pada tikus wistar selama 28 hari, dengan metode eksperimental. Data dianalisis menggunakan uji ANOVA menggunakan SPSS 25. Jumlah hewan uji adalah 20 ekor tikus putih betina dibagi menjadi 4 kelompok, masing-masing kelompok terdapat 5 ekor tikus. Kelompok 1 sebagai kontrol, kelompok 2, 3 dan 4 sebagai perlakuan. Perbedaan signifikan antara rata-rata kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa perbedaan nilai signifikan antara semua kelompok adalah $p > 0.05$. Maka dari itu EBTBM yang diberikan kepada tikus selama 28 hari dengan dosis 250 mg/KgBB, 500 mg/KgBB dan 1000 mg/KgBB pada kelompok perlakuan semua dosis tidak berbeda nyata dibandingkan dengan kontrol dan aman (tidak toksik) terhadap fungsi hepar tikus wistar.

Kata Kunci : Subkronik, Fungsi hepar dan Ekstrak.

Subchronic Toxicity Test of Combination of Mistletoe Tea and Mango Parasite Leaves on the Liver Function of Rats (*Rattus norvegicus*) Through Blood Biomarker Analysis

Malia Anjani, Bayyinatul Muchtaromah, Nour Athiroh Abdoes Sjakoeer

Biology Masters Study Program, Faculty of Science and Technology,
State Islamic University of Maulana Malik Ibrahim Malang

ABSTRACT

Tea parasite (*Scurrula atropurpurea* (Bl.) Dans) and Mango parasite (*Dendrophthoe pentandra*) are parasitic plants that live on tea and mango plants, have great potential as medicines, contain several secondary metabolites such as tannins, flavonoids, quercetin glycosides, alkaloids, saponins and inulin. Flavonoids, one of which is quercetin, can act as a natural antioxidant that can neutralize and protect the liver from free radicals. Damage to kidney function can be seen from the results of clinical biochemical examinations in the form of levels of transaminase enzymes (SGOT and SGPT), excretion functions (total bilirubin, direct bilirubin, indirect bilirubin), synthesis functions (total protein, albumin, and globulin) and liver histopathology. The purpose of this study was to determine the effect of administration of a combination extract of tea parasite and mango parasite extract (ETBBM) on liver function levels in Wistar rats for 28 days, using an experimental method. Data were analyzed using the ANOVA test using SPSS 25. The number of test animals was 20 female white rats divided into 4 groups, each group containing 5 rats. Group 1 as control, groups 2, 3 and 4 as treatment. Significant difference between the means of the treatment group compared to the control group. Based on the results of the study showed that the difference in significant values between all groups was $p > 0.05$. Therefore EBTBM given to rats for 28 days at doses of 250 mg/KgBW, 500 mg/KgBW and 1000 mg/KgBW in the treatment group at all doses was not significantly different compared to the control and safe (non-toxic) to the liver function of Wistar rats.

Keywords : Subchronic, Liver Function and Extract.

اختبار السمية دون المزمدة لمزيج من شاي الهدال وأوراق طفيلي المانجو على وظائف الكبد لدى الفئران من خلال تحليل المؤشرات الحيوية في الدم (*Rattus norvegicus*)

ماليا أنجاني ، باياتول المشتارومة ، نور أثيروه عبدوس سجاكور

برنامج دراسة ماجستير الأحياء ، كلية العلوم والتكنولوجيا ،
الجامعة الإسلامية الحكومية مولانا مالك إبراهيم مالانج

نبذة مختصرة

Dendrophthoe وطفيلي المانجو (*Scurrula atropurpurea* (Bl.) Dans) طفيلي الشاي من النباتات الطفيلية التي تعيش على نباتات الشاي والمانجو ، ولها إمكانات كبيرة كأدوية ، (*pentandra*) وتحتوي على العديد من المستقلبات الثانوية مثل العفص ، والفلافونويد ، وكيرسيتين جليكوسيدات ، والقلويدات ، الصابونين والأنتولين. يمكن أن تعمل مركبات الفلافونويد ، أحدها الكيرسيتين ، كمضاد طبيعي للأكسدة يمكنه تحبيد الكبد وحمايته من الجذور الحرة. يمكن ملاحظة الأضرار التي لحقت بوظائف الكلى من نتائج ، (*SGOT* و *SGPT*) الفحوصات البيوكيميائية السريرية في شكل مستويات إنزيمات الترانساميناز ووظائف الإخراج (إجمالي البيليروبين ، والبيليروبين المباشر ، والبيليروبين غير المباشر) ، ووظائف التوليف (البروتين الكلي ، والألبومين ، و الجلوبيولين) وأنسجة الكبد. كان الغرض من هذه الدراسة هو تحديد على مستويات (*EBTBM*) تأثير إعطاء مستخلص مركب من طفيلي الشاي ومستخلص طفيلي المانجو ووظائف الكبد في فئران ويستار لمدة 28 يومًا ، باستخدام طريقة تجريبية. تم تحليل البيانات باستخدام اختبار وكان عدد حيوانات الاختبار 20 أنثى جرد بيضاء مقسمة إلى 4 مجموعات. *SPSS 25* باستخدام *ANOVA* ، كل مجموعة تحتوي على 5 فئران. المجموعة 1 كمجموعة تحكم ، المجموعات 2 و 3 و 4 كعلاج. فرق كبير بين وسائل مجموعة العلاج مقارنة بمجموعة السيطرة. بناءً على نتائج الدراسة أظهرت أن الفرق في الذي تم إعطاؤه للجرذان لمدة *EBTBM* لذلك ، فإن $p > 0.05$ القيم المعنوية بين جميع المجموعات كان 28 يومًا بجرعات 250 مجم / كجم من وزن الجسم و 500 مجم / كجم من وزن الجسم و 1000 مجم / كجم من وزن الجسم في مجموعة العلاج في جميع الجرعات لم يكن مختلفًا بشكل كبير مقارنة بالسيطرة والأمنة (غير سامة) للكبد ووظيفة فئران ويستار.

الكلمات المفتاحية: وظائف الكبد ، والمستخلصات تحت المزمدة

DAFTAR ISI

LEMBAR SAMPUL LUAR	i
LEMBAR JUDUL	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN BEBAS PLAGIAT	v
KATA PENGANTAR	viii
ABSTRAK.....	xi
DAFTAR ISI	xiv
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR GAMBAR.....	xviii
DAFTAR LAMPIRAN	xix
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Aspek Teoritis	5
1.4.2 Aspek Aplikatif	6
1.5 Batasan Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Perspektif Al Qur'an.....	7
2.2 Benalu Teh (<i>Scurrula atropurpurea</i> (Bl.) Dans)	7
2.2.1 Klasifikasi.....	7
2.2.2 Morfologi Benalu Teh	8
2.2.3 Kandungan Senyawa Metabolit Sekunder Benalu Teh	9
2.3 Benalu Mangga (<i>Dendrophthoe pentandra</i> L. Miq.)	11
2.4 Ekstraksi dengan Metode Maserasi	13
2.5 Hewan Uji	14
2.6 Uji Toksisitas Subkronik Oral	14
2.7 Pemeriksaan Biokimia Klinis	16
2.8 Hepar	17
2.8.1 Anatomi Hepar	17
2.8.2 Fungsi Hepar	18

2.8.3	Fisiologi Hepar	19
2.8.4	Hubungan Hepar dengan Senyawa Toksik	21
2.8.5	Kadar Transaminase dan Kelainan Hepar	21
2.8.6	Bilirubin	23
2.8.7	Profil Protein dalam Plasma Darah	25
2.8.8	Total Protein	25
2.8.9	Albumin.....	26
2.8.10	Globulin.....	28
2.8.11	Mekanisme Kerusakan Hepar Akibat Zat Toksik	29
2.9	Antioksidan	31
2.10	Radikal Bebas.....	32
2.11	Dosis.....	33
2.12	Kerangka Konsep dan Landasan Teori	35
BAB III METODE PENELITIAN		37
3.1	Rancangan dan Jenis Penelitian	37
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian.....	37
3.3	Variabel Penelitian	37
3.4	Populasi dan Sampel Penelitian	37
3.5	Alat dan Bahan Penelitian	38
3.3.1	Alat dan Bahan Pemeliharaan hewan uji	38
3.5.2	Alat dan Bahan Ekstraksi Metanolik Daun Benalu Teh dan Mangga	38
3.5.3	Alat dan Bahan Untuk Pembedahan Hewan Uji	38
3.6	Tahapan Penelitian	38
3.6.1	Proses Aklimatisasi Hewan Uji	38
3.6.2	Seleksi Daun.....	39
3.6.3	Pembuatan Simplisia	39
3.6.4	Ekstraksi	39
3.6.5	Pembuatan Dosis	40
3.6.6	Pemeliharaan Hewan Coba.....	41
3.6.7	Pemberian Ekstrak Kombinasi Daun Benalu Teh dan Daun Benalu Mangga kepada Hewan Coba (Tikus Wistar) dengan melakukan Penyondean	41
3.6.8	Pembedahan.....	42
3.6.9	Pemeriksaan Kadar Indikator Fungsi Hepar	42
3.7	Analisis Data	46
3.8	Alur Penelitian.....	47
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....		48

4.1 Hasil Ekstrak Kombinasi Benalu Teh dan Benalu Mangga pada Enzim Transaminase	48
4.2 Hasil Ekstrak Kombinasi Benalu Teh dan Benalu Mangga pada Fungsi Eksresi ...	51
4.3 Hasil Ekstrak Kombinasi Benalu Teh dan Benalu Mangga pada Fungsi Sintesis...	53
BAB V PENUTUP	59
5.1 Kesimpulan	59
5.2 Saran.....	59
DAFTAR PUSTAKA.....	60
LAMPIRAN	67

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Perlakuan Hewan Coba	38
Tabel 4.1 Rata-rata Hasil Uji EBTBM pada Enzim Transaminase	48
Tabel 4.2 Rata-rata Hasil Uji EBTBM pada Fungsi Eksresi	51
Tabel 4.3 Rata-rata Hasil Uji EBTBM pada Fungsi Sintesis	513

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Morfologi Benalu Teh (Olegune, 2015)	9
Gambar 2.2 Senyawa Kuersetin	10
Gambar 2.3 Morfologi Benalu Mangga (Kurniasih et al., 2015)	13
Gambar 2.4 Anatomi Hepar (Sloane, 2014)	17
Gambar 2.5 Kerangka Konsep.....	35
Gambar 4. 1 Histopatologi Hepar setelah pemberian EMBTBM selama 28 hari (Olympus CX21, 40x10) (Nida, 2020).....	57

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Analisis SPSS.....	67
Lampiran 2. Berat Badan (gram) Tikus Betina Minggu ke 1 sampai 4.....	79
Lampiran 3. Berat (gram) Pakan Tikus Betina Perhari (Pagi dan Sore)	80
Lampiran 4. Kebutuhan Air Minum (ml) Tikus Betina Perhari (Pagi dan Sore) .	81
Lampiran 5. Hasil Uji KLT Benalu Teh Dan Benalu Mangga.....	82
Lampiran 6. Perhitungan dosis kombinasi ekstrak daun benalu teh dan daun benalu mangga.....	85
Lampiran 7. Rekapitulasi Hasil Pemeriksaan Serum Tikus Wistar Betina (Rattus novergicus) Fungsi Ginjal di Bromo Klinik	87
Lampiran 8. DAFTAR ISTILAH	88
Lampiran 9. Dokumentasi Penelitian	98

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Indonesia dikenal sebagai negara dengan keanekaragaman hayati terluas ke-2 di dunia setelah Brazil, yang terdiri dari tumbuhan tropis dan biota laut. Terdapat sekitar 30.000 jenis tumbuhan dan 7.000 diantaranya memiliki khasiat herbal namun hanya 2.500 saja yang sudah dijadikan sebagai tanaman herbal (Pen *et al.*, 2014). Allah SWT sengaja menumbuhkan suburkan berbagai bentuk dan jenis tumbuhan di bumi untuk dimanfaatkan sepenuhnya oleh manusia. Sebagaimana firman Allah SWT dalam Al-Qur'an Surat Thaha (20) ayat 53.

الَّذِي جَعَلَ لَكُمُ الْأَرْضَ مَهْدًا وَسَلَكَ لَكُمْ فِيهَا سُبُلًا وَأَنْزَلَ مِنَ
السَّمَاءِ مَاءً فَأَخْرَجْنَا بِهِ أَزْوَاجًا مِّن نَّبَاتٍ شَتَّى

Artinya: *ō(Tuhan) yang telah menjadikan bumi sebagai hamparan bagimu, dan menjadikan jalan-jalan di atasnya bagimu, dan yang menurunkan air (hujan) dari langit. Kemudian Kami tumbuhkan dengannya (air hujan itu) berjenis-jenis aneka macam tumbuh-tumbuhan.*

Ayat tersebut menjelaskan bahwa keanekaragaman tumbuhan yang hidup di permukaan bumi adalah upaya Allah SWT mempermudah manusia dalam memanfaatkan khasiat tumbuhan dan tidaklah sia-sia segala sesuatu yang diciptakan oleh Allah SWT, setiap hal yang diciptakannya selalu mengandung hikmah-hikmah tertentu. Menurut (Quthb, 2018) dalam tafsir Fi Zhilalil Qur'an, tumbuh-tumbuhan itu mulia dengan segala kehidupan yang ada di dalamnya yang bersumber dari Allah SWT. Ungkapan ini mengisyaratkan kepada manusia untuk menerima dan merespon ciptaan Allah dengan sikap memuliakan, memperhatikan, dan memperhitungkannya.

Berbagai jenis tumbuhan yang tumbuh di bumi dapat dimanfaatkan sebagai obat, obat tersebut tidak akan diketahui oleh manusia jika tidak benar-benar memikirkannya. Berdasarkan hal tersebut manusia mulai berusaha mencari dan menemukan obat dengan eksplorasi senyawa aktif dari tumbuhan ciptaan Allah SWT. Meskipun obat tradisional merupakan warisan leluhur yang telah turun

temurun kemampuan khasiatnya telah teruji oleh waktu, tetap saja resep itu harus menggunakan takaran bahan yang tepat. Bila tidak, maka akan menimbulkan efek yang berbahaya (Govindaraghavan, 2015). Berbagai lembaga penelitian mulai tertarik untuk menyelidiki obat-obatan herbal, baik yang sering dikonsumsi masyarakat maupun yang sama sekali belum pernah dikonsumsi. Penelitian dimulai dari identifikasi senyawa aktif dari berbagai bagian tumbuhan sampai uji aktivitas dan uji toksisitas atau keamanan dosis herbal (Ifeoma & Oluwakanyinsol, 2013).

Beberapa tanaman herbal yang ada di Indonesia adalah benalu mangga (*Dendrophthoe pentandra* (L.) Miq) dan benalu teh (*Scurrula atropurpurea* (Bl.) Dans). Kedua benalu tersebut merupakan tanaman semi-parasit yang mayoritas tersebar di daerah tropis (Artanti *et al.*, 2012). Benalu merupakan kelompok parasit yang awalnya dianggap tidak bermanfaat, hal ini berkaitan dengan sifat parasit benalu yang dapat merusak inang. Namun ternyata benalu memiliki banyak manfaat diantaranya antikanker, antihipertensi, diuretic, batuk, diabetes, cacar, maag, infeksi kulit dan pengobatan setelah melahirkan (Athiroh *et al.*, 2014).

Kandungan senyawa yang terdapat pada ekstrak benalu adalah flavonoid, asam amino, karbohidrat, tannin, alkaloid, dan saponin (Sembiring *et al.*, 2016). Menurut (Syazana, *et al.*, 2014) ekstrak benalu teh dan mangga mengandung alkaloid, flavonoid, tannin, terpenoid, dan saponin. Flavonoid utama yang terdapat pada benalu adalah senyawa kuersetin yang berfungsi sebagai antioksidan. Kadar kuersetin pada tanaman benalu mangga yakni sebesar 39,8 mg/g namun pada benalu teh hanya 9,6 mg/g (Endharti *et al.*, 2013).

Beberapa penelitian telah melaporkan tentang peranan tanaman benalu teh mengenai uji *in vitro* bahwasanya benalu teh mampu menurunkan kontraktilitas pembuluh darah arteri ekor tikus terpisah yang diprekontraksi dengan norepinefrin (NE) (Athiroh, 2009), kemudian dilanjutkan pengujian secara *in vivo* bahwa benalu teh mampu menurunkan tekanan darah melalui perbaikan stress oksidatif dan disfungsi endotel, mampu meningkatkan kadar *nitric oxide* (NO) dan menurunkan kadar *malondialdehid* (MDA) pada tikus hipertensi (Athiroh & Permatasari, 2012; Athiroh *et al.*, 2014b; Athiroh & Sulistyowati, 2013; Athiroh & Wahyuningsih, 2017). Oleh karena itu, untuk menguji keamanan benalu teh terhadap manusia

dilanjutkan dengan uji toksisitas. Pada penelitian sebelumnya telah didapatkan hasil bahwa pemberian ekstrak metanolik benalu teh dengan dosis 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB, dan 1000 mg/kgBB tidak berpengaruh terhadap protein total dan albumin (Sammad *et al.*, 2017), Ekstrak Metanolik *Scurulla arthropurpurea* (EMSA) aman terhadap SGOT (Hikmah *et al.*, 2017), dan EMSA bersifat tidak toksik terhadap kadar SGPT (Mahyan *et al.*, 2016).

Menurut (BPOM RI, 2020) terdapat beberapa herbal tradisional yang tidak dipergunakan lagi untuk pengobatan karena memberikan efek yang tidak diinginkan. Selain itu, herbal bahan alam dapat mengandung khasiat senyawa yang toksik. Herbal yang baik mempunyai toksisitas selektif, dengan kata lain mampu menimbulkan efek terapi tanpa merusak sel jaringan normal. Tumbuhan benalu teh dan mangga dapat berkembang menjadi herbal terstandar dan dikatakan sebagai jamu jika sudah dikombinasikan. Untuk itu harus dilakukan uji praklinis berupa uji toksisitas terhadap kombinasi tumbuhan tersebut dengan penentuan dosis yang berbeda-beda dari yang rendah, sedang sampai yang tinggi.

Menurut (BPOM RI, 2020) Bahaya akibat paparan suatu zat pada manusia dapat diketahui dengan mempelajari efek kumulatif, dosis yang dapat menimbulkan efek toksik pada manusia, efek karsinogenik, teratogenik, mutagenik, dan lain-lain. Pada umumnya informasi tersebut dapat diperoleh dari percobaan menggunakan hewan uji sebagai model yang dirancang pada serangkaian uji toksisitas yang meliputi uji toksisitas akut oral, toksisitas subkronis oral, toksisitas kronis oral, teratogenisitas, sensitisasi kulit, iritasi mata, iritasi akut dermal, iritasi mukosa vagina, toksisitas akut dermal, toksisitas subkronis dermal dan uji karsinogenisitas.

Uji toksisitas pada hewan uji dilakukan sebagai salah satu bukti dukung terhadap keamanan suatu sediaan uji. Pemilihan uji tersebut, tergantung dari tujuan penggunaan suatu zat dan kemungkinan terjadinya resiko akibat paparan pada manusia. Berdasarkan pernyataan tersebut, penulis akan melakukan uji toksisitas subkronis oral 28 hari dengan tujuan untuk memperoleh informasi kemungkinan adanya efek toksik setelah pemaparan sediaan uji secara berulang dalam jangka waktu tertentu dan dosis yang tidak menimbulkan efek toksik.

Beberapa kelompok senyawa yang dapat menimbulkan efek toksik ditemukan pada tanaman yang sebagian larut lemak dan dapat bersifat biokumulatif. Ketika tanaman tersebut dikonsumsi tanpa dosis yang dianjurkan, maka senyawa tersebut akan bersifat toksik kemudian tersimpan dan menumpuk pada jaringan dan organ tubuh, salah satunya dalam organ hepar. Hepar dapat terkena efek samping senyawa toksik karena bertanggung jawab melakukan metabolisme berbagai macam senyawa. Semakin banyak kadar senyawa toksik yang masuk, maka fungsi hepar dapat terganggu (Isbaniah *et al.*, 2011).

Menurut (Irfan *et al.*, 2014), penggunaan parameter biokimia klinis dalam kedokteran hewan sangat sering dilakukan guna kepentingan diagnosa dan kepentingan suatu herbal. Beberapa uji pada darah dan cairan tubuh lainnya pada seekor hewan uji dapat menjelaskan status metabolik, mekanisme penyimpangan dan gambaran kondisi kesehatan. Salah satu panel pemeriksaan profil metabolik adalah pemeriksaan total protein beserta fraksi utamanya (albumin dan globulin). Hepar merupakan organ utama untuk menyimpan dan mengolah protein (Dewitri Merthayasa *et al.*, 2019).

Hepar memiliki fungsi yang penting antara lain adalah melindungi tubuh terhadap terjadinya penumpukan zat berbahaya yang masuk dari luar, misalnya herbal. Banyak diantara herbal yang bersifat larut dalam lemak akan tetapi tidak mudah diekskresikan oleh ginjal. Untuk itu sistem enzim pada mikrosom hepar akan melakukan biotransformasi sehingga akan membentuk metabolit yang dapat larut dalam air dan nantinya dapat dikeluarkan melalui urin atau empedu. Dengan fisiologi sedemikian itu, tidak mengherankan apabila hepar mempunyai peranan yang besar pula untuk dirusak oleh herbal (Dalimartha, 2014). Kerusakan sel hepar dapat dilihat dari hasil pemeriksaan biokimia klinis berupa kadar SGPT, SGOT dan bilirubin total. Apabila sel hepar mengalami kerusakan, maka enzim SGOT dan SGPT yang ada didalamnya akan keluar dan masuk ke dalam peredaran darah sehingga jumlah enzim tersebut akan meningkat.

Pemeriksaan bilirubin total juga merupakan salah satu pemeriksaan laboratorium untuk menegakkan diagnosis suatu penyakit hepar. Pada saat ini banyak tes fungsi hepar yang adalah pemeriksaan kadar bilirubin dalam serum.

Pemeriksaan bilirubin dalam serum dapat menggambarkan fungsi sekresi hepar, dan memberikan informasi tentang kesanggupan untuk mengkonjugasi bilirubin dan eksresikan ke empedu. Hasil pemeriksaan laboratorium agar terhindar dari kesalahan harus menggunakan bahan serum yang baru tidak hemolisa dan penyimpanan di tempat gelap dengan tabung yang berisi serum terbungkus kertas gelap pada suhu rendah (Kee, 2017).

Maka dari itu, penelitian ini untuk mengevaluasi keamanan benalu teh *Scurrula atropurpurea* (BL.) Dans dan benalu mangga (*Dendrophthoe pentandra*) dengan mengeksplorasi toksisitas subkronis dari ekstrak ramuan ini terhadap fungsi hepar pada tikus (*Rattus norvegicus*) selama 28 hari.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, rumusan masalah pada penelitian ini sebagai berikut:

1. Bagaimana uji toksisitas ekstrak kombinasi benalu teh dan benalu mangga terhadap enzim transaminase (SGOT, SGPT) pada hepar tikus secara subkronik selama 28 hari.
2. Bagaimana uji toksisitas ekstrak kombinasi benalu teh dan benalu mangga terhadap fungsi eksresi (bilirubin total (*direct* dan *indirect*) pada hepar tikus secara subkronik selama 28 hari.
3. Bagaimana uji toksisitas ekstrak kombinasi benalu teh dan benalu mangga terhadap fungsi sintesis (total protein, albumin, globulin) pada hepar tikus secara subkronik selama 28 hari.

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui toksisitas ekstrak kombinasi benalu teh dan benalu mangga terhadap fungsi hepar pada tikus secara subkronik selama 28 hari

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Aspek Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada akademisi dan peneliti yang lain mengenai uji toksisitas ekstrak kombinasi benalu teh dan benalu

mangga terhadap fungsi hepar pada tikus secara subkronik selama 28 hari

1.4.2 Aspek Aplikatif

1. Penelitian diharapkan memberikan informasi ilmiah kepada masyarakat tentang khasiat kombinasi benalu teh dan benalu mangga sebagai herbal tradisional.
2. Dapat dijadikan acuan bagi tahap penelitian lebih lanjut mengenai uji toksisitas ekstrak kombinasi benalu teh dan benalu mangga terhadap fungsi hepar pada tikus secara subkronik selama 28 hari
3. Dapat menambah jumlah herbal.

1.5 Batasan Penelitian

Penelitian ini mempunyai batasan penelitian sebagai berikut:

1. Sampel yang digunakan adalah daun kering Benalu Teh (*Scurrula atropurpurea* [Bl.] Dans.) yang diperoleh dari daerah Kepanjen, Malang dan Benalu Mangga (*Dendrophthoe pentandra l. miq.*) yang diperoleh dari daerah Kepung, Kediri.
2. Parameter pada penelitian ini adalah fungsi hepar (SGOT, SGPT, total protein, albumin, globulin, bilirubin total (*direct dan Indirect*)).
3. Uji toksisitas subkronis oral 28 hari.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Perspektif Al Qur'an

Diantara contoh tumbuhan yang berkhasiat sebagai herbal adalah benalu teh (*Scurrula atropurpurea*) dan benalu mangga (*Dendrophthoe petandra*). Benalu tergolong tumbuhan parasit yang hidupnya bergantung pada induknya. Allah SWT menciptakan segala sesuatu yang ada di bumi ini tidak ada yang sia-sia. Setiap makhluk diciptakan dengan tujuan dan manfaat untuk kehidupan manusia. Tidak terkecuali pada tumbuhan benalu yang hidupnya merugikan tumbuhan inangnya. Selaras dengan firman Allah SWT dalam Al Qur'an Surat Al-Imron (3): ayat 191

رَبَّنَا مَا خَلَقْتَ هَذَا بَاطِلًا سُبْحَانَكَ فَقِنَا عَذَابَ النَّارِ ﴿١٩١﴾

Artinya: *õ Y c j c k " r g o g n k j c t c " m c o k . " g p i m s i a . w " v k f c m O c j c " U w e k " g p i m c w . " o c m c " l (QS Al-Imran (3):191) o k " f c t k "*

Jelas bahwa semua apa yang diciptakan oleh Allah SWT di alam semesta ini memiliki daya guna dan fungsi masing-masing baik yang dianggap sebagai parasit (pengganggu) sekalipun, seperti halnya benalu teh dan benalu mangga (RI, 2009).

2.2 Benalu Teh (*Scurrula atropurpurea* (Bl.) Dans)

2.2.1 Klasifikasi

Klasifikasi benalu teh menurut (Isti *et al.*, 2015) sebagai berikut:

Regnum	: Plantae
Divisio	: Spermatophyta
Subdivisio	: Angiospermae
Classis	: Dicotyledoneae
Ordo	: Santalales
Familia	: Loranthaceae
Genus	: <i>Scurrula</i>
Spesies	: <i>Scurrula atropurpurea</i> (Bl.) Dans
Nama lain	: Benalu (Indonesia), Kempladean (Jawa), Tette (Madura), Pasilan (Melayu) dan Manggandeuh (Sunda).

2.2.2 Morfologi Benalu Teh

Menurut Isti *et al.*, (2015) *Loranthaceae* terdiri atas kurang lebih 40 marga; 1 dengan 1.300 jenis yang tersebar luas di daerah tropik, hanya sebagian kecil terdapat diluar daerah tropika. Salah satu contohnya adalah *Scurrula atropurpurea*. *Loranthaceae* yang terdapat di Indonesia sangat dikenal dengan tumbuhan parasit yang hidup menumpang dan berkembang biak di tanaman teh, dan merugikan terhadap tanaman atau lazim dikenal dengan nama Benalu. Benalu teh diberi nama *Scurrula atropurpurea* (Bl.) Dans oleh Backer dan Bakhuizen. Benalu teh merupakan salah satu kelompok tumbuhan parasit anggota famili yang hidupnya menumpang pada tanaman teh, benalu teh termasuk pada familia *Loranthaceae*. Beberapa autor membagi suku ini menjadi dua subfamili yaitu *Loranthaceae* dan *Viscaceae*. Semua jenis jenis suku *Loranthaceae* dan *Viscaceae* merupakan yang bersifat hemiparasit.

Benalu teh merupakan tanaman parasit yang obligat, tumbuhan perdu, ramping atau cukup tegar, bagian yang muda ditutupi rambut- rambut yang padat dan berwarna krem atau abu-abu tetapi menjadi jarang setelah dewasa. Mempunyai daun tunggal berhadapan, lonjong bundar telur terbalik, panjang 5-10 cm dan lebar 2,5-5 cm, ujung agak runcing pangkal agak membulat dan tepi rata, pertulangan tidak nyata kecuali pada tulang tengah dan beberapa tulang lateral atas, panjang tangkai daun 6-12 mm. Perbungaan aksiler, tandon dengan jumlah 2-8 bunga, panjang sumbu berbungaan 5-12 mm. Bunganya tergolong bunga majemuk, berbentuk payung, terdiri dari 4-6 bunga, terdapat di ketiak daun atau di ruas batang, bunga biseksual, diklamid, panjang pedisel adalah 2-3 mm, braktea berbentuk delta, mahkota bunga ramping, 4 merus, ujung menggada dan runcing, panjang tabung 7-15 mm, kepala sari melekat pangkal (basifik), panjang 1 mm, kepala putik membenjol. Buah bulat telur terbalik, bergaris tengah 2-3 mm, berbiji 1 dan ditutupi oleh lapisan lengket .



Gambar 2.1 Morfologi Benalu Teh (Olegune, 2015)

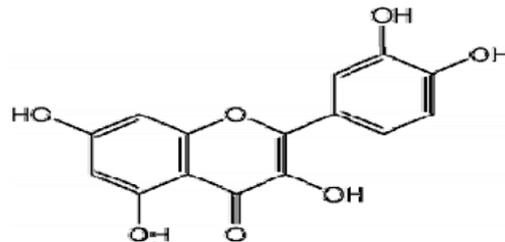
2.2.3 Kandungan Senyawa Metabolit Sekunder Benalu Teh

Menurut hasil penelitian dari tim peneliti Badan Tenaga Atom Nasional Indonesia yang bekerja sama dengan Prof. Hirotoka Shibuya dari Universitas Fukuyama dan Prof. Dr. Mutsuku Mukai dari Osaka *Medical Center* Jepang menunjukkan bahwa benalu teh genus *Scurrula* pada perkebunan teh gunung mas cipanas Jawa Barat dapat diisolasi sebanyak 16 senyawa penting. Senyawa tersebut antara lain 6 senyawa asam lemak tak jenuh, 2 senyawa *exantin*, 2 senyawa *flafonol glikosida*, 4 senyawa *flafonol*, 1 senyawa *lignan glikosida*, dan 1 senyawa *monoterpen glikosida* (Ohashi *et al.*, 2013). Dalam penelitian lain yang menggunakan tanaman lain yaitu hasil uji fitokimia secara kualitatif pada ekstrak etanol rimpang jeringau positif mengandung senyawa golongan alkaloid dan triterpenoid (Mughtaromah *et al.*, 2017). Kandungan saponin, flavonoid dan alkaloid berfungsi sebagai hepatoprotektor, sedangkan triterpenoid atau steroid merupakan senyawa yang memiliki peranan sebagai antioksidan (Mughtaromah *et al.*, 2019)¹. Ekstrak tersebut memiliki aktivitas antioksidan tertinggi yang dapat disebabkan oleh zat aktif dari beberapa senyawa antioksidan yang terkandung di dalamnya. Penelitian sebelumnya membuktikan bahwa rimpang jeringau yang diekstraksi dengan etanol memiliki kelompok senyawa antioksidan seperti alkaloid dan triterpenoid (Mughtaromah *et al.*, 2018). Efek farmakologi benalu teh tersebut dikendalikan oleh kandungan zat aktif seperti alkaloid, flavonoid, bioaktif lipid dan kuersetin (Ohashi *et al.*, 2013).

Berdasarkan analisis fitokimia tanaman tersebut mempunyai kandungan seperti tanin, flavonoid, kuersetin, glikosida, alkaloid, saponin, dan inulin, zat

aktif tersebut telah dilaporkan mempunyai peranan pada hipertensi (Mensah *et al.*, 2019). Kuersetin merupakan senyawa flavonoid utama yang terkandung dalam benalu tersebut. Kuersetin jenis flavonoid yang paling banyak terkandung dalam buah-buahan dan sayuran. Hasil riset melaporkan bahwa konsumsi komponen flavonoid bervariasi dari 50 mg sampai 1 gram per orang per hari, dengan dua jenis flavonoid yang terbesar berupa kuersetin dan kaempferol (Athiroh *et al.*, 2014).

Menurut Vargas & Burd, (2010), kuersetin (3,3',4',5,7 *pentahydroxyflavone*) termasuk molekul yang banyak ditemukan di alam. Kuersetin merupakan suatu aglikon yang apabila berikatan dengan glikonnya akan menjadi suatu glikosida. Senyawa ini dapat beraksi sebagai antikanker pada regulasi siklus sel, berinteraksi dengan reseptor estrogen (ER) tipe II dan menghambat enzim tirosin kinase. Kuersetin juga memiliki aktivitas antioksidan yang dimungkinkan oleh komponen fenoliknya yang sangat reaktif. Kuersetin akan mengikat radikal bebas sehingga dapat mengurangi reaktivitas radikal bebas tersebut.



Gambar 2.2 Senyawa Kuersetin

Kandungan kuersetin yang merupakan senyawa flavonoid utama dalam benalu teh yang akan mengikat radikal bebas sehingga dapat mengurangi reaktivitas radikal bebas dan mencegah kerusakan oksidatif serta memperbaiki fungsi endotel pembuluh darah (Athiroh & Permatasari, 2012). Flavonoid benalu teh dalam hal ini kuersetin mampu bekerja langsung pada otot polos pembuluh arteri dengan menstimulir atau mengaktivasi *Endothelium Derived Relaxing Factor* (EDRF) sehingga menyebabkan vasodilatasi. Beberapa penelitian flavonoid tanaman teh pada fungsi endotel melaporkan bahwa kandungan dari flavonoid yaitu polifenol dapat meningkatkan aktivitas Nitric Oxide Synthase (NOS) pada sel endotel pembuluh darah. Kuersetin mempunyai potensi meningkatkan produksi NO di sel endotel (Athiroh & Permatasari, 2012).

Zat aktif tersebut mampu berdifusi secara langsung dan mensintesa dalam endotel dan otot polos selanjutnya merangsang *guanylate cyclase* untuk membentuk cGMP sehingga terjadi vasodilatasi. Terjadinya vasodilator kemungkinan karena adanya peran endotel atau otot polos pembuluh arteri (Athiroh AS & Permatasari, 2012). Senyawa flavonoid dapat berperan sebagai antioksidan alami yang melindungi sistem biologis dan menghambat oksidasi sel dengan cara mereduksi, menangkap oksigen aktif dan radikal bebas terutama superoksida. Salah satu mekanisme kerja dari antioksidan adalah dengan meningkatkan lipid peroksidase pada sel (Grotewold, 2016).

Salah satu flavonoid yang berkhasiat adalah kuersetin. Senyawa kuersetin beraktivitas sebagai antioksidan dengan melepaskan atau menyumbangkan ion hidrogen pada radikal bebas peroksi agar menjadi lebih stabil. Aktivitas tersebut menghalangi reaksi oksidasi kolesterol jahat (LDL) yang menyebabkan darah mengental, sehingga mencegah pengendapan lemak pada dinding pembuluh darah struktur molekul antioksidan bukan hanya memiliki kemampuan melepas atom hidrogen tetapi juga mengubah radikal menjadi reaktivitas rendah, sehingga tidak terjadi reaksi dengan lemak. Antioksidan terdiri atas antioksidan endogen yang dihasilkan oleh tubuh sendiri dan antioksidan eksogen yang berasal dari makanan (Nirmala Sari, 2015).

Kuersetin sebagai antioksidan dapat mencegah terjadinya oksidasi pada fase inisiasi maupun propagasi. Pada tahap inisiasi kuersetin mampu menstabilkan radikal bebas yang dibentuk oleh senyawa karsinogen seperti radikal oksigen, peroksida dan superoksida. Melalui reaksi tersebut radikal bebas diubah menjadi bentuk yang lebih stabil sehingga tidak mampu mengoksidasi DNA. Selain itu, didapatkan turunan radikal antioksidan yang relatif memiliki keadaan yang lebih stabil dibandingkan radikal bebas yang dibentuk senyawa karsinogen (Hsu *et al.*, 2013).

2.3 Benalu Mangga (*Dendrophloe pentandra* L. Miq.)

Benalu mangga merupakan jenis benalu yang masuk dalam suku Loranthaceae. Benalu mangga ditemukan di daerah hutan hujan atau di hutan yang terbuka, di perkebunan, di taman-taman kota, hingga di sekitar pemukiman

penduduk. Penyebarannya terjadi melalui burung-burung pemakan bijinya. Kemampuan benalu ini tidak hanya menyerang jenis tumbuhan inang tertentu melainkan dapat memarasit berbagai jenis tumbuhan inang, baik berupa semak ataupun pohon, selama beberapa tahun. *D. pentandra* dapat hidup pada jenis-jenis tumbuhan yang beragam serta rentang sebaran ekologis yang cukup luas. Sebagai jenis tumbuhan parasit keberadaan benalu *D. pentandra* sering mengindikasikan terjadinya gangguan ataupun kerusakan tumbuh-tumbuhan inangnya, apalagi bila keberadaannya dalam jumlah yang banyak (Sunaryo, 2012).

Klasifikasi *D. pentandra* L. Miq menurut (Uji, 2016) adalah sebagai berikut:

Super kingdom	: Eukaryota
Kingdom	: Viridiplantae
Filum	: Streptophyta
Super Divisi	: Spermatophyta
Divisi	: Magnoliophyta
Ordo	: Santales
Famili	: Loranthaceae
Genus	: <i>Dendrophthoe</i>
Spesies	: <i>Dendrophthoe pentandra</i> (L.) Miq.

Benalu mangga didefinisikan sebagai berikut: berupa tumbuhan perdu, bersifat hemiparasit, agak tegak, bercabang banyak, tinggi 0,5–1,5 m. Daun seperti terlihat pada Gambar 1 letaknya tersebar atau sedikit berhadapan, menjorong, panjang 6–13 cm dan lebar 1,5–8 pangkal menirus–membaji, ujung tumpul–runcing, panjang tangkai daun 5–20 mm. Perbungaan tandan dengan 6–12 bunga, panjang sumbu perbungaan 10–35 mm. Bunga dengan 1 braktea di pangkal, biseksual, diklamid, kelopak mereduksi; mahkota bunga terdiri atas 5 cuping, di bagian bawah saling berpautan, agak menggebung, panjang 13–26 mm, menyempit membentuk leher, bagian ujung mengganda, mula-mula hijau kemudian hijau kekuningan sampai kuning jingga atau merah jingga, panjang tabung 6–12 mm dan menggenta; benang sari 5, panjang kepala sari 2–5 mm dan tumpul serta melekat pada bagian pangkal (basifik); putik dengan kepala putik membintul. Buah berbentuk bulat telur, panjang mencapai 10 mm dengan lebar 6 mm, bila masak

kuning jingga. Berbiji 1, biji ditutupi lapisan lengket (Sunaryo, 2012).



Gambar 2.3 Morfologi Benalu Mangga (Kurniasih *et al.*, 2015)

2.4 Ekstraksi dengan Metode Maserasi

Ekstraksi adalah proses penarikan zat aktif suatu tumbuhan yang berbentuk simplisia menggunakan suatu pelarut. Tahapan dalam proses ekstraksi adalah sebagai berikut (Susanty & Bachmid, 2016):

1. Pengembangan sel untuk menetrasi pelarut ke dalam sel suatu tanaman
2. Disolusi pelarut ke dalam sel tanaman
3. Difusi zat aktif bahan ke luar sel

Proses diatas diharapkan terjadinya kesetimbangan antara larutan dan pelarut. Kecepatan untuk mencapai kesetimbangan umumnya tergantung pada suhu, pH, ukuran partikel dan gerakan partikel. Prinsip yang utama adalah yang berkaitan dengan kelarutan, yaitu senyawa polar lebih mudah larut dalam pelarut polar dan senyawa nonpolar akan mudah larut dalam pelarut non polar. Metode ekstraksi dapat dilakukan dengan cara panas dan dingin. Ekstraksi cara panas antara lain refluks, sokhlet, destilasi, infus, dekok, sedangkan ekstraksi cara dingin antara lain pengocokan, maserasi, dan perkolasi (Susanty & Bachmid, 2016).

Menurut (Pen *et al.*, 2014), maserasi adalah proses pengestrakan simplisia dengan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur ruangan. Cairan akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif yang akan larut, karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam sel dan di luar sel maka larutan terpekat didesak keluar. Keuntungan metode maserasi adalah teknik pengerjaan

dan alat yang digunakan sederhana serta dapat digunakan untuk mengekstraksi senyawa yang bersifat termolabil. Kerugiannya adalah waktu pengerjaan yang lama dan penyaringan kurang sempurna. Departemen kesehatan RI membuat batasan tentang simplisia sebagai berikut: simplisia adalah bahan alami yang digunakan untuk herbal dan belum mengalami perubahan proses apapun, dan kecuali dinyatakan lain umumnya berupa bahan yang telah dikeringkan (Susanty & Bachmid, 2016).

2.5 Hewan Uji

Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*). *Rattus norvegicus* berasal dari Asia Tengah dan penggunaannya telah menyebar luar diseluruh dunia. Tikus putih termasuk hewan percobaan yang sengaja dipelihara dan diternakkan untuk dipakai sebagai hewan penelitian guna mengembangkan berbagai macam bidang keilmuan dalam skala penelitian atau pengamatan laboratorik dikarenakan tikus putih termasuk hewan mamalia yang dampaknya terhadap suatu perlakuan mungkin tidak jauh berbeda dibanding dengan mamalia lainnya dan untuk kelengkapan organ, kebutuhan nutrisi, metabolisme bio-kimianya, sistem reproduksi, pernafasan, peredaran darah, serta ekskresi menyerupai manusia.

Tikus putih sebagai hewan percobaan yang relatif resisten terhadap infeksi dan sangat cerdas. Tikus putih tidak begitu bersifat fotofobik seperti halnya mencit dan kecenderungan untuk berkumpul dengan sesamanya tidak begitu besar, aktifitasnya tidak terganggu oleh adanya manusia. Tikus putih juga mempunyai beberapa sifat yang menguntungkan seperti halnya, cepat berkembang biak, mudah dipelihara dalam jumlah banyak, lebih tenang dan ukurannya lebih besar dari pada mencit. Jika hewan uji yang digunakan adalah mencit maka bobot minimalnya adalah 20 gram dengan rentang umur 6-8 minggu. Namun jika yang digunakan adalah tikus, maka berat badan minimalnya 120 gram dengan rentang umur 6-8 minggu (BPOM, 2014).

2.6 Uji Toksisitas Subkronik Oral

Uji toksisitas adalah suatu uji untuk mendeteksi efek toksik suatu zat pada

sistem biologi dan untuk memperoleh data dosis-respon yang khas dari sediaan uji. Data yang diperoleh dapat digunakan untuk memberi informasi mengenai derajat bahaya sediaan uji tersebut bila terjadi paparan pada manusia, sehingga dapat ditentukan dosis penggunaannya demi keamanan manusia. Toksisitas suatu bahan yang dapat didefinisikan sebagai kapasitas bahan untuk menciderai suatu organisme hidup. Timbulnya keracunan dapat disebabkan oleh dosis atau pemberian yang salah. Interaksi racun dan sel tubuh dapat bersifat *reversible* atau *irreversible*. Uji toksisitas meliputi berbagai pengujian yang dirancang untuk mengevaluasi keseluruhan efek umum suatu senyawa pada hewan percobaan (BPOM RI, 2020).

Uji toksisitas subkronis adalah uji ketoksikan suatu senyawa yang diberikan dengan dosis berulang pada hewan uji tertentu, selama kurang dari tiga bulan. Uji ini ditujukan untuk mengungkapkan *spectrum* efek toksik senyawa uji serta untuk memperlihatkan apakah *spectrum* efek toksik itu berkaitan dengan takaran dosis. Hasil uji ketoksikan subkronis akan memberikan informasi yang bermanfaat tentang efek utama senyawa uji dan organ sasaran yang dipengaruhi. Selain itu juga dapat diperoleh info tentang perkembangan efek toksik yang lambat berkaitan dengan takaran yang tidak teramati pada uji ketoksikan akut. Kekerabatan antar kadar senyawa pada darah dan jaringan terhadap perkembangan luka toksik dan keterbalikan efek toksik (BPOM RI, 2020).

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

Prinsip dari uji toksisitas subkronis oral adalah sediaan uji dalam beberapa tingkat dosis diberikan setiap hari pada beberapa kelompok hewan uji dengan satu dosis per kelompok selama 28 atau 90 hari, bila diperlukan ditambahkan kelompok satelit untuk melihat adanya efek tertunda atau efek yang bersifat *reversibel*. 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 di otopsi,

organ dan jaringan diamati secara makropatologi dan histopatologi. Pada akhir periode pemberian sediaan uji, semua hewan yang masih hidup di otopsi selanjutnya dilakukan pengamatan secara makropatologi pada setiap organ maupun jaringan serta dilakukan pemeriksaan hematologi, biokimia klinis dan histopatologi (BPOM, 2014).

Tujuan uji toksisitas subkronis oral adalah untuk memperoleh informasi adanya efek toksik zat yang tidak terdeteksi pada uji toksisitas akut; informasi kemungkinan adanya efek toksik setelah pemaparan sediaan uji secara berulang dalam jangka waktu tertentu; informasi dosis yang tidak menimbulkan efek toksik (*No Observed Adverse Effect Level / NOAEL*); dan mempelajari adanya efek kumulatif dan efek reversibilitas zat tersebut (BPOM, 2014).

2.7 Pemeriksaan Biokimia Klinis

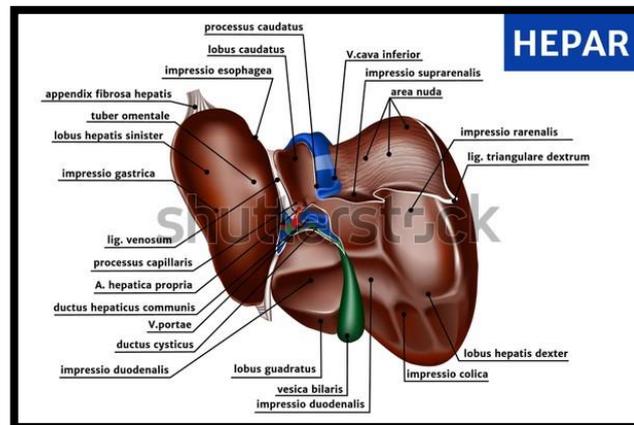
Pemeriksaan biokimia klinis menurut OECD meliputi: natrium, kalium, glukosa, total kolesterol, trigliserida, urea, kreatinin, total-protein, albumin dan setidaknya dua enzim yang menunjukkan efek hepatoseluler seperti GOT (glutamat oksaloasetat transaminase), GPT (glutamat piruvat transaminase), fosfatase alkali, gamma glutamil transferase (GGT), glutamat dehidrogenase), serta asam empedu (bile acids). Pengukuran enzim tambahan (dari hepar atau organ lainnya) dan bilirubin dapat dilakukan untuk memberikan informasi dalam keadaan tertentu (BPOM, 2014).

Pengukuran urinalisis dapat dilakukan secara optional pada hari terakhir pengujian meliputi: penampilan, volume, osmolalitas atau berat jenis, pH, protein, glukosa dan sel darah. Jika sifat bahan uji diketahui atau dicurigai dapat mempengaruhi profil metabolik maka dapat dilakukan pengukuran: kalsium, fosfat, trigliserida, hormon spesifik dan kolinesterase, dengan melihat kasus per kasus. Hewan disarankan untuk dipuaskan semalam sebelum pengambilan darah terutama dalam pengukuran glukosa. Sedangkan menurut WHO, pemeriksaan biokimia klinis meliputi: fungsi hepar (GOT, GPT, Gamma GT (GGT)) dan fungsi ginjal (nitrogen urea, kreatinin, total-bilirubin). Parameter utama minimal yang harus diperiksa adalah glukosa, total kolesterol, trigliserida, GOT, GPT, dan

kreatinin. Pemeriksaan biokimia klinis dapat mengacu pada lampiran 12 sampai 27 atau sesuai dengan metode yang valid dan sah (BPOM, 2014).

2.8 Hepar

2.8.1 Anatomi Hepar



Gambar 2.4 Anatomi Hepar (Sloane, 2014)

Hepar adalah organ terbesar yang terletak di sebelah kanan atas rongga perut di bawah diafragma. Beratnya 1.500 g atau 2,5 % dari berat badan orang dewasa normal. Pada kondisi hidup berwarna merah tua karena kaya akan persediaan darah. Hepar terbagi menjadi lobus kiri dan lobus kanan yang dipisahkan oleh ligamentum falciforme. Lobus kanan hepar lebih besar dari lobus kirinya dan mempunyai 3 bagian utama yaitu: lobus kanan atas, lobus caudatus dan lobus quadratus (Sloane, 2014).

Hepar terletak di kuadran kanan atas abdomen di bawah sangkar iga bawah kanan, bersebelahan dengan diafragma dan menonjol dengan tingkat bervariasi ke kuadran kiri atas. Hepar dipertahankan di tempatnya oleh ligamen- ligamen yang melekat ke diafragma, peritoneum pembuluh darah dan organ- organ saluran pencernaan atas (Harrison *et al.*, 2013).

Hepar tikus terdiri dari empat lobus utama yang saling berhubungan di sebelah belakang. Lobus tengah dibagi menjadi kanan dan kiri oleh bifurcatio yang dalam. Lobus sebelah kiri tidak terbagi sedangkan lobus sebelah kanan terbagi secara horizontal menjadi bagian anterior dan posterior. Lobus belakang terbagi dari dua lobus berbentuk daun yang berada di sebelah dorsal dan ventral dari

esophagus sebelah kurvatura dari lambung. Tikus tidak mempunyai kandung empedu. Struktur dan komponen hepar tikus sama dengan mamalia lainnya tersusun dari vena sentralis, sinusoid, dan hepatosit (Maulina, 2014).

Hepar menerima pasokan darah rangkap, sekitar 20% dari aliran darah merupakan kaya oksigen dari arteri hepatica dan 80% merupakan darah kaya nutrient dari vena porta yang berasal dari lambung, usus, pankreas dan limpa (Harrison *et al.*, 2013). Hepar tersusun atas lobuli hepatis. Vena sentralis pada masing- masing lobulus bermuara ke vena hepatica. Dalam ruangan antara lobulus-lobulus terdapat kanalis hepatis yang berisi cabang- cabang arteri hepatica, vena porta hepatis dan sebuah cabang duktus koledokus (*trias hepatis*). Darah arteri dan vena berjalan diantara sel- sel hepar melalui sinusoid dialirkan ke vena sentralis (Maulina, 2014). Melalui vena porta, darah yang berasal dari saluran pencernaan dan rongga abdomen lain yaitu limpa, pankreas dan kantung empedu masuk ke hepar sehingga sebagian besar zat toksik yang memasuki tubuh melalui sistem gastrointestinal dibawa ke vena porta ke hepar sehingga bahan- bahan toksik dari saluran pencernaan seperti yang berasal dari tumbuhan, fungi dan produk bakteri akan diabsorpsi ke dalam pembuluh darah portal dan ditransfer ke hepar. Zat toksik ini dapat menyebabkan kerusakan hepar karena zat toksik dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti jenis kimia yang terlibat, dosis yang diberikan dan lamanya paparan zat tersebut (Maulina, 2014).

2.8.2 Fungsi Hepar

Fungsi utama hepar adalah sebagai tempat terjadinya metabolisme protein, lemak dan karbohidrat. Hepar juga berfungsi sebagai tempat penyimpanan berbagai zat seperti mineral (Cu, Fe) serta vitamin yang larut dalam lemak (vitamin A < D < E dan K), glikogen dan berbagai racun yang tidak dapat dikeluarkan dari tubuh (contohnya: pestisida DDT). Untuk detoksifikasi hepar akan melakukan inaktivasi hormon dan detoksifikasi toksin dan obat. Dalam hepar juga terjadi fagositosis mikroorganisme, eritrosit dan leukosit yang sudah tua atau rusak. Dalam mengemban fungsi ekskresi, hepar memproduksi empedu yang berperan dalam emulsifikasi dan absorpsi lemak (Sloane, 2014).

Salah satu fungsi hepar adalah menetralkan racun yang ada di dalam tubuh. Hepar sering menjadi organ sasaran karena beberapa hal. Sebagian besar toksikan memasuki gastrointestinal. Setelah diserap toksikan dibawa vena porta ke hepar. Hepar mempunyai banyak tempat pengikatan. Kadar enzim yang memetabolisme xenobiotik dalam hepar juga tinggi (terutama sitokrom P-450). Hal tersebut membuat sebagian racun menjadi kurang toksik dan lebih mudah larut dalam air, sehingga lebih mudah diekskresikan (Bakhsipour *et al.*, 2019)

Fungsi hepar yang bermacam-macam dibagi menjadi ke dalam 2 sinus yang berseberangan. Hepatosit pada zona 1 lebih berhubungan dengan peran RME (*Reseptor Mediated Endocytosis*) dan sintesa protein. Dalam zona 1 lebih difungsikan untuk metabolisme aerobik, siklus urea dan metabolisme kolesterol, di dalam zona 3, fungsi biotransformasi berjalan lebih aktif, termasuk didalamnya penggunaan berbagai macam sitokrom P- 450, glukoronol transferase, glukuronid S-transferase dan enzim untuk detoksifikasi lainnya. Zona 3 lebih rentan terhadap unsur racun yang berasal dari aktivitas metabolisme sitokrom P- 450. Apabila dibandingkan zona 3 dan 1, hepatosit di dalam zona 1 lebih rentan terhadap racun, misalkan garam logam.

Hepatosit juga berperan penting dalam pertukaran berbagai macam substansi dalam sinusoidal dan membrane plasma kanalikular. Berbagai macam molekul transmembran terlibat dalam transportasi serta konjugasi, asam empedu dan xenobiotik di dalam hepar. Molekul membran pada sinusoidal membawa berbagai material menuju sel hepar. Ekskresi dari hasil konjugasi dan materi ionik lainnya yang disalurkan ke dalam saluran empedu, yang dipengaruhi oleh ATP- membrane transporter yang terdapat pada membrane tertentu (Maulina, 2014).

2.8.3 Fisiologi Hepar

Sebagian sel dalam hepar adalah hepatosit yang membentuk dua pertiga dari massa hepar. Tipe sel sisanya adalah sel kupffer, sel yang mempunyai bentuk seperti bintang, sel endotel, pembuluh darah, sel duktus empedu dan struktur-struktur penunjang (Harrison *et al.*, 2013). Hepatosit melakukan peran beragam dan vital dalam mempertahankan homeostasis dan kesehatan. Hepar mudah rusak oleh bagian-bagian toksik yang diserap. Hepar penting terhadap metabolisme lipid,

karena lipid diangkut di dalam darah sebagai lipoprotein. Hepar mensekresi garam empedu ke dalam sistem biliaris, fibrinogen dan albumin plasma ke dalam darah. Hepar juga mensintesis kolesterol, mengeluarkan pigmen empedu dan uraian hemoglobin sel darah merah yang rusak serta menghasilkan urea (hasil samping metabolit protein) (Gredi *et al.*, 2017).

Hepar juga berperan penting dalam sistem ekskresi, yaitu mengekskresikan cairan empedu secara terus- menerus. Setiap hari hepar mampu mengekskresikan cairan empedu 800- 1000 ml. Kandungan dalam cairan empedu ini mengandung air, asam empedu, garam empedu, kolesterol, fosfolipid (lesitin), zat warna empedu (pigmen bilirubin dan biliverdin) serta beberapa ion (Gredi *et al.*, 2017).

Cairan empedu berasal dari penghancuran hemoglobin dari eritrosit yang telah tua. Hemoglobin ini akan diuraikan menjadi hemin, zat besi dan globin. Zat besi dan globin akan disimpan di dalam hepar kemudian akan dikirim ke sumsum tulang merah. Zat- zat tersebut digunakan dalam pembentukan antibodi atau hemoglobin baru. Sementara itu, hemin akan dirombak menjadi bilirubin dan biliverdin. Kedua zat tersebut merupakan zat warna bagi empedu dan mengandung warna hijau biru. Zat warna tersebut didalam usus akan mengalami oksidasi menjadi urobilin. Urobilin kemudian diekskresikan dari dalam tubuh dan memberi warna kekuningan pada feses dan urin (Natalia *et al.*, 2014).

Hepar dapat mengalami beberapa perubahan, kerusakan hepar juga bisa bersifat tetap dan sementara. Salah satu contoh kerusakan hepar yang bersifat sementara adalah degenerasi, dimana sel mengalami perubahan struktur normal. Degenerasi terjadi karena adanya gangguan biokimiawi yang disebabkan oleh iskemia, anemia, metabolisme abnormal dan zat kimia yang bersifat toksik. Degenerasi yang berlangsung terus- menerus akan menyebabkan kematian sel yang bersifat menetap. Kematian sel dapat terjadi melalui proses nekrosis dan apoptosis. Nekrosis merupakan kematian sel yang disebabkan oleh kerusakan sel secara akut. Sedangkan apoptosis merupakan mekanisme biologi yang salah satu jenis kelamin sel yang terencana. Apoptosis digunakan oleh organisme multisel untuk membuang sel yang sudah tidak diperlukan oleh tubuh. Keputusan untuk apoptosis berasal dari

sel itu sendiri, dari jaringan yang mengelilinginya atau dari sel yang berasal dari sistem imun (Natalia *et al.*, 2014).

2.8.4 Hubungan Hepar dengan Senyawa Toksik

Hepar merupakan organ tubuh yang penting untuk mendetoksifikasi zat kimia yang tidak berguna atau merugikan tubuh. Hepar merupakan organ yang mempunyai kemampuan tinggi untuk mengikat zat- zat kimia (Hernawati, 2012). Sebagian besar toksikan memasuki tubuh melalui gastrointestinal. Setelah diserap toksikan dibawa vena porta ke hepar. Hepar mempunyai banyak tempat pengikatan. Kadar enzim yang memetabolisme xenobiotik dalam hepar juga tinggi (terutama sitokrom P-450). Hal tersebut membuat sebagian racun menjadi kurang toksik dan lebih mudah larut dalam air sehingga lebih mudah diekskresikan. Tetapi dalam beberapa kasus, toksikan diaktifkan sehingga dapat menginduksi lesi. Lesi hepar bersifat sentrilobuler yang banyak dihubungkan dengan kadar sitokrom P450 yang lebih tinggi. Selain itu kadar glutathione yang relatif rendah apabila dibandingkan dengan kadar glutathione pada bagian lain dari hepar memiliki peranan dalam mengaktifkan toksikan (Fitria *et al.*, 2019).

Toksikan dapat menyebabkan berbagai jenis efek toksik pada berbagai organ dalam sel hepar, seperti perlemakan hepar (steatosit), nekrosis, kolestasis dan sirosis (Malaguarnera *et al.*, 2012). Kerusakan hepar juga ditandai dengan adanya hiperbilirubinemia, yaitu kenaikan konsentrasi bilirubin. Hal ini karena bilirubin seharusnya disekresikan hepar ke empedu tidak dapat dilaksanakan, akibatnya bilirubin akan bertumpuk di dalam darah. Hiperbilirubinemia ini disebabkan oleh rusaknya sel parenkim hepar atau terjadi obstruksi saluran empedu di dalam hepar. Didalam plasma darah bilirubin ini tidak terikat erat oleh protein albumin. Karena ikatan yang tidak kuat ini mengakibatkan bilirubin mudah lepas, kemudian dikeluarkan dari jaringan dan menyebabkan ikterus yaitu warna kuning pada sklera mata dan kulit (Natalia *et al.*, 2014). Kerusakan hepar akibat bahan kimia (obat) dapat ditandai dengan lesi awal yaitu lesi biokimiawi yang memberikan rangkaian perubahan fungsi dan struktur (Fitria *et al.*, 2019).

2.8.5 Kadar Transaminase dan Kelainan Hepar

Transaminase merupakan enzim intraseluler yang terlibat dalam metabolisme karbohidrat dan asam amino. Kelompok enzim akan mengkatalisis pembebasan gugus asam amino dari kebanyakan asam L-amino. Beberapa transaminase yang paling penting yang dinamakan sesuai dengan molekul pemberi aminonya adalah:

1. GPT (*Glutamat Piruvat Transaminase*) merupakan enzim yang banyak ditemukan pada organ hepar terutama mitokondria. GPT memiliki fungsi yang sangat penting dalam pengiriman karbon dan nitrogen dari otot ke hepar. Enzim ini lebih sering ditemukan di sitoplasma sel-sel parenkim hepar. Enzim GPT berperan dalam deaminasi asam amino, pengeluaran gugus amino dari asam amino (Juatmadja *et al.*, 2013). GPT akan memindahkan gugus amino pada alanin ke gugus keton dari α -ketoglutarat membentuk glutamat dan piruvat. Selanjutnya piruvat diubah menjadi laktat. Reaksi tersebut dikatalisasi oleh enzim laktat dehidrogenase (LDH) yang membutuhkan NAD⁺ dalam reaksi yang dikatalisis. GOT juga berperan dalam deaminasi asam amino.

2. GOT (*Glutamat Oksaloasetat Transaminase*) merupakan enzim transaminase yang dihasilkan terutama oleh sel-sel hepar. Bila sel-sel hepar rusak biasanya kadar enzim ini meningkat. Enzim ini banyak ditemukan pada sitosol, akan tetapi lebih spesifik ditemukan pada organ jantung, otot, pankreas, paru-paru dan juga otot skelet (Ndrepepa, 2021). GOT diperlukan oleh tubuh untuk mengurangi kelebihan amonia. GOT mengkatalisasi pemindahan gugus amino pada aspartat ke gugus keton dari α -ketoglutarat membentuk glutamat dan oksaloasetat dan selanjutnya oksaloasetat diubah menjadi malat. Reaksi tersebut dikatalisasi oleh enzim malat dehidrogenase (MDH) yang membutuhkan NAD⁺ dalam reaksi ini. Secara normal organ mengalami regenerasi sel, termasuk hepar. Pada keadaan saat ini sel yang telah rusak digantikan oleh sel yang baru. Jadi pada keadaan normal, keberadaan GPT dalam darah itu normal, hal tersebut terjadi karena regenerasi sel hepar yang secara normal terjadi.

Adanya kerusakan sel-sel parenkim hepar atau permeabilitas membran akan mengakibatkan enzim GOT (*Glutamat Oksaloasetat Transaminase*) dan GPT (*Glutamat Piruvat Transaminase*), arginase, laktat dehidrogenase dan gamma glutamil transaminase bebas keluar sel sehingga enzim masuk ke pembuluh darah

melebihi keadaan normal dan kadarnya dalam darah meningkat (Ndrepepa, 2021). Namun demikian, indikator yang lebih baik untuk mendeteksi kerusakan jaringan hepar adalah GOT dan GPT, karena kedua enzim tersebut akan meningkat terlebih dahulu dan peningkatannya lebih drastis bila dibandingkan dengan enzim-enzim lainnya, oleh karena itu, melalui hasil tes laboratorium, keduanya dianggap memberi gambaran adanya gangguan pada hepar. Menurut pemaparan di atas faktor yang erat kaitannya dengan perubahan kadar GPT dan GOT yaitu laju metabolisme protein dan laju regenerasi sel yang mungkin diantaranya dapat dipengaruhi oleh tingkat aktivitas fisik (Ndrepepa, 2021).

2.8.6 Bilirubin

Bilirubin merupakan hasil pemecahan dari eritrosit, kemudian keluar Hb. Hemoglobin terdiri dari heme dan globin. Globin adalah suatu protein setelah keluar bisa dipakai kembali atau dicadangkan. Heme terdiri dari Fe dan Protoporfirin fe (suatu racun) bisa dicadangkan atau dipakai kembali dan protoforfirin kemudian akan diikat oleh RES (*reticuloendothelial system*) diubah menjadi bilirubin I (*Indirect bilirubin, heme bilirubin, unconjugated bilirubin* atau bilirubin bebas) bersifat tidak larut dalam air dan kurang mewarnai jaringan. Kemudian bilirubin I masuk ke hepar, di hepar menjadi bilirubin II dengan proses konjugasi dan detoksifikasi dengan asam glukoronat maka terbentuklah bilirubin II (*direct bilirubin, conjugated bilirubin* atau chole bilirubin) bersifat larut dalam air dan lebih mewarnai jaringan. Kemudian bilirubin II masuk ke usus melalui duktus hepaticus, di usus bilirubin II oleh bakteri di ubah menjadi urobilinogen. Sebagian urobilinogen akan keluar melalui feses yang disebut dengan sterkobilinogen kemudian dioksidasi menjadi sterkobilin lalu sebagian lagi urobilinogen masuk ke darah, ada yang masuk ke hepar di sebut dengan siklus enterohepatik dan ada yang masuk ke ginjal keluar melalui urin disebut dengan urobilinogen kemudian dioksidasi menjadi urobilin sehingga urine berwarna kuning (Sudoyo, 2016).

Bilirubin adalah produk utama dari penguraian sel darah merah yang tua. Bilirubin disaring dari darah oleh hepar dan dikeluarkan pada cairan empedu. Sebagaimana hepar jika semakin rusak, bilirubin total akan meningkat. Sebagian dari bilirubin total termetabolisme, dan bagian ini disebut sebagai bilirubin

langsung. Didapatkan hasil rendah sementara bilirubin total tinggi, hal ini menunjukkan kerusakan hepar atau pada saluran empedu dalam hepar. Bilirubin mengandung bahan pewarna yang memberi warna pada kotoran, bila tingkatnya sangat tinggi maka kulit dan mata dapat menjadi kuning yang mengakibatkan gejala ikterus. Bilirubin merupakan produk pemecahan sel darah merah. Pemecahan pertama dari sistem RES (*reticuloendothelial system*) yang diawali dengan pelepasan besi dan rantai peptida globulin. Bilirubin berawal dari turunan cincin porfirin yang terbuka dan menjadi lurus. Dalam sistem RES, turunan tersebut dikenal sebagai biliverdin yang kemudian dikeluarkan ke sirkulasi, di dalam plasma, bilirubin diikat oleh albumin yang dikenal sebagai bilirubin *indirect* (Sudoyo, 2016).

Bilirubin *indirect* masuk kedalam sel setelah sampai di hepar, sedangkan yang lain tetap berada disirkulasi tubuh melalui jantung. Bilirubin yang masuk ke sel hepar dalam keadaan bebas berikatan dengan asam glukoronida dan disebut dengan bilirubin terkonjugasi atau yang lebih dikenal dengan bilirubin *direct*. Setelah itu, bilirubin *direct* sebagian besar masuk ke dalam sirkulasi umum. Dalam keadaan normal, bilirubin *indirect* < 0,75 mg% dan bilirubin *direct* < 0,25 mg% dan total bilirubin tidak lebih dari 1 mg%. Bilirubin *direct* yang memasuki jalur empedu akan terkumpul dalam kantong empedu dan akhirnya akan masuk ke dalam usus, sampai dalam lumen usus. Akibat flora usus, bilirubin *direct* teroksidasi menjadi urobilinogen (Sudoyo, 2016).

Bilirubin dibagi menjadi 2 jenis yaitu bilirubin *Indirect* merupakan bilirubin yang belum mengalami konjugasi oleh hepar dengan asam glukoronat sedangkan bilirubin *direct* merupakan bilirubin yang telah mengalami konjugasi dengan asam glukoronat di dalam hepar. Pemeriksaan bilirubin di laboratorium untuk membedakan bilirubin *direct* dan *indirect*, maka dilakukan juga pemeriksaan bilirubin total yang merupakan jumlah bilirubin *direct* dan *indirect*. Salah satu tes pada fungsi hepar adalah dengan melakukan pemeriksaan kadar bilirubin dalam serum. Pemeriksaan bilirubin memberikan informasi tentang kesanggupan hepar untuk mengangkut empedu dan memberikan informasi tentang kesanggupan dalam mengkonjugasi bilirubin yang akan diekresikan ke empedu (Sudoyo, 2016).

2.8.7 Profil Protein dalam Plasma Darah

Plasma darah adalah campuran protein anion dan kation yang sangat kompleks. Protein plasma terdiri dari beberapa kelompok. Kelompok pertama yaitu kelompok protein yang dapat menyediakan nutrisi sel-sel, kelompok kedua yaitu protein yang terlibat dalam transport bahan kimia lainnya termasuk hormon, mineral, dan intermediet dan yang terakhir adalah kelompok protein yang berkaitan dengan pertahanan terhadap penyakit. Plasma didapat dengan mencampurkan darah segar dengan antikoagulan dan disentrifugasi, maka supernatan yang muncul adalah plasma (Garner, 2011).

Protein plasma adalah parameter yang menjadi penanda terhadap keadaan hepar. Hal ini disebabkan zat toksik yang masuk ke dalam tubuh akan didistribusikan ke seluruh tubuh atau ke organ tertentu yang akan menjadi sasaran utama ketoksikan zat tersebut. Organ yang menjadi sasaran utama ketoksikan suatu zat adalah hepar dan ginjal. Pengujian beberapa parameter darah yang diantaranya kadar protein, albumin dan globulin darah akan menunjukkan kondisi fisik dan patologis kesehatan. Sel hepar merupakan jaringan yang menjadi tujuan utama radikal bebas dikarenakan di dalam hepar terjadi sebuah proses metabolisme senyawa xenobiotik (Phelps & Mayer, 2012).

Protein plasma yang telah diidentifikasi dan mempunyai jumlah 70% dari darah albumin, globulin, dan fibrinogen. Jumlah plasma darah yaitu 55-70% total darah. Hepar mensintesa dan melepaskan lebih dari 90% protein plasma. Menurut (Phelps & Mayer, 2012) Keseluruhan total protein dalam darah terdiri dari albumin dan globulin. Dari albumin dan globulin dapat terpisah menjadi beberapa bagian protein yang berbeda. Dengan metode tertentu albumin dapat terpisah menjadi enam bagian sedangkan fraksi globulin mampu terpisah menjadi tiga kelompok utama.

2.8.8 Total Protein

Kadar total protein dalam darah dapat digunakan sebagai salah satu parameter untuk mengetahui adanya kerusakan pada fungsi hepar yaitu dengan mengukur jumlah poliribosom (*Retikulum Endoplasma*) sintesis protein plasma. Pada pengukuran kadar total protein tidak terpengaruh pada makanan, jenis kelamin,

ataupun umur. Kadar total protein serum normal tikus adalah 6-8 g/dL (Natalia *et al.*, 2014).

Total protein merupakan kumpulan unsur-unsur kimia darah di dalam plasma atau serum. Penting untuk mengetahui fraksi protein dalam tubuh, baik dalam keadaan meningkat atau menurun. Karena keadaan tersebut berhubungan dengan status kesehatan tubuh, baik dalam kondisi sehat atau sedang mengalami suatu penyakit (Blanco & Blanco, 2017).

Total protein akan mengalami peningkatan apabila mengalami infeksi kronis, hipofungsi dari kelenjar adrenal, kegagalan fungsi hepar, penyakit kolagen pada pembuluh darah, hipersensitif (alergi), dehidrasi, penyakit saluran pernafasan (sesak nafas), hemolisis, kecanduan alkohol, dan leukimia. Total protein juga dapat mengalami penurunan, biasanya penurunan ini disebabkan oleh malnutrisi dan malabsorpsi, penyakit hepar, diare kronis maupun non kronis, terbakar, ketidakseimbangan hormon, penyakit ginjal (proteinuria), rendahnya albumin, rendahnya globulin dan adanya kehamilan (Blanco & Blanco, 2017).

2.8.9 Albumin

Albumin merupakan protein utama dalam plasma manusia ($\pm 4,5$ g/dl), mempunyai BM sekitar 69.000 dan menyusun sekitar 60% dari total protein plasma. Sekitar 40% dari albumin terdapat dalam plasma, dan 60% lainnya ditemukan dalam ruang ekstraseluler. Hepar menghasilkan sekitar 25% dari total sintesis protein hepatic dan separuh dari seluruh protein yang disekresikan organ tersebut. Albumin pada mulanya disintesis sebagai preprotein. Peptida melepaskan sinyalnya ketika preprotein melintas ke dalam sistem retikulum endoplasma kasar, dan heksapeptida pada ujung terminal-N yang dihasilkan kemudian dipecah lebih lanjut di sepanjang lintasan sekretori. Sintesis albumin mengalami penekanan pada sejumlah penyakit, khususnya pada penyakit hepar. Plasma darah penderita penyakit hepar seringkali memperlihatkan penurunan pada rasio albumin terhadap globulin (rasio A: G menurun). Sintesis albumin akan mengalami penurunan yang relatif dini pada keadaan malnutrisi protein, seperti kwashiorkor (Caironi & Gattinoni, 2012).

Berdasarkan keterangan Caironi & Gattinoni (2012), albumin mampu terpisah menjadi enam bagian. Enam bagian tersebut yaitu albumin, alfa-1 globulin, alfa-2 globulin, beta-1 globulin, beta-2 globulin, dan gamma globulin. Di dalam plasma darah setiap komponen protein tersebut memiliki nilai normal sebagai berikut; Albumin 60,0-71,0% atau 4,3-5,1g/dL; Alfa-1 globulin 1,4-2,7% atau 0,10-0,20g/dL; alfa-2 globulin 7,0-11,0% atau 0,5-0,8g/dL; Beta-1 globulin 6,0-9,0% atau 0,4-0,6g/dL; Beta-2 globulin 2,0-5,0% atau 0,1-0,4g/dL; gamma globulin 8,0-16,0% atau 0,6-1,20g/dL.

Albumin manusia yang mature terdiri atas satu rantai polipeptida yang tersusun dari 35 asam amino dan mengandung 17 buah ikatan disulfida. Dengan menggunakan protease, albumin dapat dibagi lagi menjadi 3 dominan yang masing-masing memiliki fungsi yang berbeda. Albumin mempunyai bentuk elips, yang berarti protein ini tidak akan banyak meningkatkan viskositas (kekeruhan) plasma sebagaimana yang terjadi pada molekul berbentuk memanjang seperti fibrinogen. Karena BM-nya yang relatif rendah (± 69.000) dan konsentrasinya yang tinggi, albumin diperkirakan bertanggung jawab atas 75-80% dari tekanan osmotik pada plasma manusia. Hasil penelitian elektroforesis memperlihatkan bahwa plasma mengalami penurunan pada orang-orang tertentu yang kekurangan albumin. Orang-orang ini dikatakan menunjukkan analbuminemia. Salah satu penyebab keadaan ini adalah mutasi yang mempengaruhi pemisahan. Penderita analbuminemia hanya memperlihatkan gejala demam yang sedang, kendati ada kepercayaan bahwa albumin merupakan faktor penentu utama tekanan osmotik plasma. Dalam keadaan ini diperkirakan jumlah protein plasma yang lain akan meningkat untuk mengimbangi penurunan albumin (Caironi & Gattinoni, 2012).

Fungsi albumin yang penting lainnya adalah kemampuannya untuk mengikat berbagai macam ligand. Ligand ini mencakup asam-asam lemak bebas (FFA), kalsium, hormon steroid tertentu, bilirubin dan sebagian triptopan plasma. Disamping itu, albumin mengikat $\pm 10\%$ dari total tembaga plasma, dan sisanya terikat dalam seruloplasmin. Sejumlah obat, termasuk sulfonamida, penicillin, dikumarol dan aspirin terikat dengan albumin; hal ini mempunyai implikasi farmakologis yang penting (Caironi & Gattinoni, 2012).

Peningkatan konsentrasi albumin umumnya disebabkan oleh naik-turunnya volume darah. Penurunan konsentrasi albumin dalam darah tidak hanya disebabkan oleh penurunan sintesisnya, namun juga melibatkan multifaktor yang meliputi kerusakan albumin, kebocoran ekstravaskuler dan asupan protein. Menurut Senja *et al.*, (2020) konsentrasi albumin dapat menyebabkan penurunan dehidrasi kronis, penyakit hipotiroid, malnutrisi (defisiensi protein), polidipsi, gejala kerusakan ginjal, protein *loosing enteropathy*, terbakar, kegagalan fungsi hepar dan ketidakcukupan hormon anabolik (hormon pertumbuhan).

2.8.10 Globulin

Globulin merupakan salah satu komponen penting yang juga terdapat dalam protein plasma. Berguna untuk sirkulasi ion, hormon dan asam lemak. Beberapa jenis globulin mengikat hemoglobin, beberapa lainnya mengikat zat besi, berfungsi untuk melawan infeksi dan bertindak sebagai faktor koagulasi. Konsentrasi globulin dapat meningkat akibat infeksi kronis (parasit, bakteri atau virus), penyakit hepar (sirosis, penyumbatan saluran empedu), sindrom karsinoid, radang sendi atau rematik, ulkus pada kolon, myeloma dan leukimia, penyakit autoimun dan gagal ginjal (Senja *et al.*, 2020).

Keberadaan globulin dalam plasma menjadi penting karena merupakan bagian dari total protein dalam plasma dan juga menjadi salah satu indikator ketidakseimbangan total kandungan protein dalam tubuh. Pada kondisi tubuh terpapar suatu zat toksik, sistem imun tubuh akan melawan infeksi termasuk juga hepar. Mekanisme ini akan mengakibatkan terjadinya kerusakan pada sel-sel hepar dan akhirnya akan menurunkan fungsi hepar dalam sintesa protein. Globulin yang juga merupakan bagian dari protein kemudian akan menurun kadarnya (Senja *et al.*, 2020). Jika dilakukan analisis menggunakan metode elektroforesis globulin akan terbagi ke dalam beberapa kelompok utama.

Globulin memiliki tiga kelompok utama yaitu; Alfa globulin, beta globulin, dan gamma globulin. Dari fraksi-fraksi tersebut terdapat penyusun yang berbeda yaitu; alfa globulin yang terdiri dari alfa-1 globulin dan alfa-2 globulin. Beta globulin terdiri dari beta-1 globulin dan beta-2 globulin, sedangkan gamma globulin tidak dapat dipisah menjadi komponen lain. Setiap bagian dari protein tersebut

memiliki fungsi yang berbeda-beda. Gelombang alfa-1 globulin adalah molekul alfa-1 antitrypsin, yang menjadi penghambat protease (protease inhibitor) dan menginaktivkan enzim tripsin dalam darah. Alfa-2 globulin yang terdiri dari dua protein plasma akan berperan saat terjadi penghancuran eritrosit dan menjadi penghambat protease. Beta globulin yang terbagi menjadi dua yaitu beta-1 dan beta-2 globulin berperan dalam transfer molekul dan pengangkutan kolesterol ke dalam sel. Dalam protein beta globulin terdapat sebuah komponen pelengkap yang dikenal sebagai fibrinogen. Bagian dari kelompok globulin lainnya adalah gamma globulin yang terdiri dari IgG, IgA, IgD, IgE, dan IgM yang dari masing-masing komponen tersebut memiliki fungsi sebagai antibodi yang berperan antigen yang khas spesifiknya. Pada umumnya gamma globulin lebih dikenal dengan antibodi (Senja *et al.*, 2020).

2.8.11 Mekanisme Kerusakan Hepar Akibat Zat Toksik

Salah satu organ yang bekerja untuk mendetoksifikasi racun atau senyawa toksik adalah organ hepar. Kandungan yang berlebih akan menimbulkan bahaya tersendiri sehingga akan dimungkinkan dapat mengganggu proses yang ada dalam hepar. Ketika hepar mengalami kerusakan maka fungsi dalam hepar akan mengalami gangguan. Kerusakan dalam hepar juga dapat diakibatkan oleh konversi hepar terhadap hasil biotransformasi terhadap obat. Hasil yang didapatkan dari biotransformasi ini umumnya berupa metabolit inaktif, tetapi ada juga obat yang hasil metabolitnya sama aktif, lebih aktif atau bahkan lebih toksik (Tang *et al.*, 2017).

Sel yang sehat selalu berada dalam keadaan homeostatis, dimana terjadi proses adaptasi sel terhadap lingkungan, namun sel memiliki keterbatasan beradaptasi. Bila hal ini terjadi maka akan mengakibatkan jejas atau kematian sel sehingga dapat mengganggu fungsinya (Tang *et al.*, 2017). Hal tersebut disebabkan karena cukup banyak bahan toksik yang masuk ke dalam hepar sehingga dapat mengakibatkan gangguan pada proses pencernaan nutrisi dari vena pencernaan. Akibatnya bahan nutrisi akan tertimbun dan menjadi racun bagi sel-sel hepar sendiri.

Senyawa toksik ini akan mengalami proses detoksifikasi. Proses detoksifikasi ini dilakukan melalui proses oksidasi, reduksi dan hidrolisis (reaksi- reaksi fase I), sulfasi, asetilasi dan metilasi (reaksi- reaksi fase II). Proses metabolisme bahan asing tersebut terkadang dapat mengganggu keseimbangan ion- ion, cairan atau produk- produk metabolisme seperti lemak bebas maupun hasil penguraian dari membran fosfolipid sehingga kerusakan hepar akibat senyawa berbahaya ditandai dengan lesi awal yaitu lesi biokimiawi, yang memberikan rangkaian perubahan fungsi dan struktur seperti terjadi akibat adanya sel yang mengalami peradangan, degenerasi sampai nekrosis (Tang *et al.*, 2017).

Pada hepar oksidasi obat tertentu oleh enzim sitokrom P450 yang menghasilkan senyawa yang reaktif, dimana dalam keadaan normal segera diubah menjadi metabolit yang lebih stabil. Namun, bila enzimnya diinduksi atau kadar obat terlalu tinggi, maka metabolit antara yang terbentuk menjadi lebih banyak. Karena inaktivasi terhadap metabolit antara tersebut tidak cukup cepat, senyawa tersebut akan bereaksi dengan komponen sel dan menyebabkan kerusakan jaringan. Metabolit antara yang lebih reaktif tersebut, melalui rantai bebasnya dapat juga berikatan secara kovalen dengan protein dan asam lemak tak jenuh membrane sel, sehingga menyebabkan peroksidasi lipid dan kerusakan membrane sel serta mengakibatkan terjadinya kematian hepatosit. Sel hepar mengalami kematian atau nekrosis tidak dapat melakukan fungsinya (Tang *et al.*, 2017)

Salah satu adanya kerusakan hepar dapat ditandai dengan adanya hiperbilirubinemia, yaitu kenaikan konsentrasi bilirubin. Hal ini karena bilirubin yang disekresikan hepar ke empedu tidak dapat dilaksanakan, akibatnya bilirubin akan bertumpuk di dalam darah. Hiperbilirubinemia ini disebabkan oleh rusaknya sel parenkim hepar atau terjadi obstruksi saluran empedu di dalam hepar. Di dalam plasma darah, bilirubin ini tidak terikat erat oleh protein albumin. Karena ikatan yang tidak kuat ini mengakibatkan bilirubin mudah lepas, dikeluarkan ke jaringan dan menyebabkan ikterus yaitu warna kuning pada sklera mata dan kulit (Natalia *et al.*, 2014)

2.9 Antioksidan

Antioksidan berasal dari kata anti (melawan) dan oksidan yang kita ketahui sebagai radikal bebas, merupakan senyawa yang dapat menunda, menghambat atau mencegah oksidasi lipid atau molekul lain dengan menghambat inisiasi atau propagasi dari reaksi rantai oksidatif (Flicek *et al.*, 2012). Oksidasi adalah reaksi kimia yang dapat menghasilkan radikal bebas sehingga memicu reaksi berantai yang dapat merusak hepar.

Kehidupan suatu sel tubuh tergantung pada pasokan nutrisi dan oksigen. Namun demikian, oksigen juga berpotensi merusak sel-sel tubuh melalui proses oksidasi. Proses oksidasi yang awalnya di dalangi oleh oksidan, akan melepaskan radikal bebas yang terus menerus akan menarik kestabilan dengan mengambil elektron dari atom lain. Sehingga akan terus memproduksi radikal bebas-radikal bebas lain. Setiap kali sebuah elektron dilepaskan atau ditangkap oleh radikal bebas, maka akan terbentuk radikal bebas yang baru. Radikal bebas yang baru terbentuk akan terus melakukan hal yang sama. Dengan cara ini, rantai radikal bebas tercipta. Jika kondisi ini terus terjadi dalam waktu yang lama, sel tubuh akan menjadi rusak (Flicek *et al.*, 2012).

Berdasarkan mekanisme kerjanya, antioksidan digolongkan menjadi 3 kelompok, yaitu antioksidan primer, sekunder dan tersier

1. Antioksidan primer (*Antioksidan Endogenes*)

Antioksidan primer meliputi enzim superoksida dismutase (SOD), katalase dan glutathion peroksidasi (GSH-Px). Suatu senyawa dikatakan sebagai antioksidan primer apabila dapat memberikan atom hidrogen secara cepat kepada senyawa radikal, kemudian radikal antioksidan yang terbentuk segera berubah menjadi senyawa yang lebih stabil. Enzim superoksida dismutase (SOD), katalase dan glutathion peroksidase menghambat pembentukan radikal bebas dengan cara memutus reaksi berantai (polimerisasi), kemudian mengubahnya menjadi produk yang lebih stabil.

2. Antioksidan Sekunder (*Antioksidan Endogenous*)

Antioksidan sekunder atau antioksidan non-enzimatis disebut sistem pertahanan preventif. Dalam sistem pertahanan ini, terbentuknya senyawa oksigen

reaktif dihambat dengan cara pengkelatan metal atau dirusak pembentukannya. Antioksidan sekunder dapat berupa komponen-nutrisi dan komponen nutrisi dari sayuran dan buah buahan. Senyawa antioksidan non-enzimatis bekerja dengan cara menangkap radikal bebas (*free radical scavenger*), kemudian mencegah reaktivitas amplifikasinya.

3. Antioksidan tersier

Antioksidan tersier meliputi sistem enzim DNA-repair dan metionin sulfoksida reduktase. Enzim-enzim ini berfungsi dalam perbaikan biomolekuler yang rusak akibat reaktivitas radikal bebas. Kerusakan DNA yang terinduksi senyawa radikal bebas dicirikan oleh rusaknya *single* dan *double strand*, baik gugus non-basa maupun basa (Flicek *et al.*, 2012).

2.10 Radikal Bebas

Radikal bebas adalah suatu atom atau molekul yang tidak stabil dan sangat reaktif karena memiliki satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan pada orbital terluarnya. Untuk mencapai kestabilan atom atau molekul, radikal bebas akan bereaksi dengan molekul di sekitarnya untuk memperoleh pasangan elektron. Reaksi ini akan berlangsung terus menerus dalam tubuh dan apabila tidak dihentikan akan menimbulkan berbagai penyakit. Berbagai penyakit dalam tubuh disebabkan oleh adanya radikal bebas. Radikal bebas adalah atom atau gugus yang memiliki satu atau lebih elektron tidak berpasangan. Radikal bebas juga dijumpai pada lingkungan, beberapa logam (contohnya besi dan tembaga), herbal, makanan dalam kemasan, bahan aditif, dan lain-lain (Dröge, 2012).

Radikal bebas merupakan molekul-molekul atau atom-atom setiap spesies sebagai gas, tidak stabil, bergerak berputar seperti garis dengan laju kecepatan konstan, dengan satu atau lebih elektron tidak berpasangan atau elektron bebas di kulit atau orbit terluarnya, sehingga sangat relatif dan mampu bereaksi cepat dengan protein, lipid, karbohidrat atau DNA (Dröge, 2012).

Radikal bebas senantiasa ada pada asap dari setiap pembakaran tidak sempurna, seperti pembakaran di mesin mesin kendaraan bermotor, alat-alat transportasi, mesin produksi di pabrik pabrik, kegiatan industri berat dan ringan,

unit-unit pembangkit listrik, tanur-tanur peleburan biji besi, pembakaran sampah, kebakaran hutan dan lain-lain, termasuk dalam asap rokok (Dröge, 2012). Penyebab peningkatan radikal bebas yang terpapar di lingkungan hidup manusia sekarang ini sebenarnya sangat kompleks, antara lain sebagai akibat dari pencemaran udara yang membuat lapisan ozon di stratosfer menipis, bahkan berlubang, sehingga terjadi peningkatan intensitas cahaya matahari dengan gelombang frekuensi tinggi memapar permukaan bumi (Dröge, 2012). Dalam melindungi tubuh dari serangan radikal bebas, substansi antioksidan berfungsi untuk menstabilkan radikal bebas dengan melengkapi kekurangan elektron dari radikal bebas sehingga menghambat terjadinya reaksi berantai (Dröge, 2012).

Radikal bebas pada awalnya diperlukan untuk membunuh mikroorganisme penyebab infeksi dalam tubuh makhluk hidup. Paparan radikal bebas yang berlebihan dan secara terus-menerus dapat menyebabkan kerusakan sel, mengurangi kemampuan sel untuk beradaptasi terhadap lingkungannya dan pada akhirnya dapat menyebabkan kematian sel yang memicu terjadinya berbagai jenis penyakit degeneratif seperti jantung koroner, tekanan darah tinggi, aterosklerosis, sirosis hepar dan kanker.

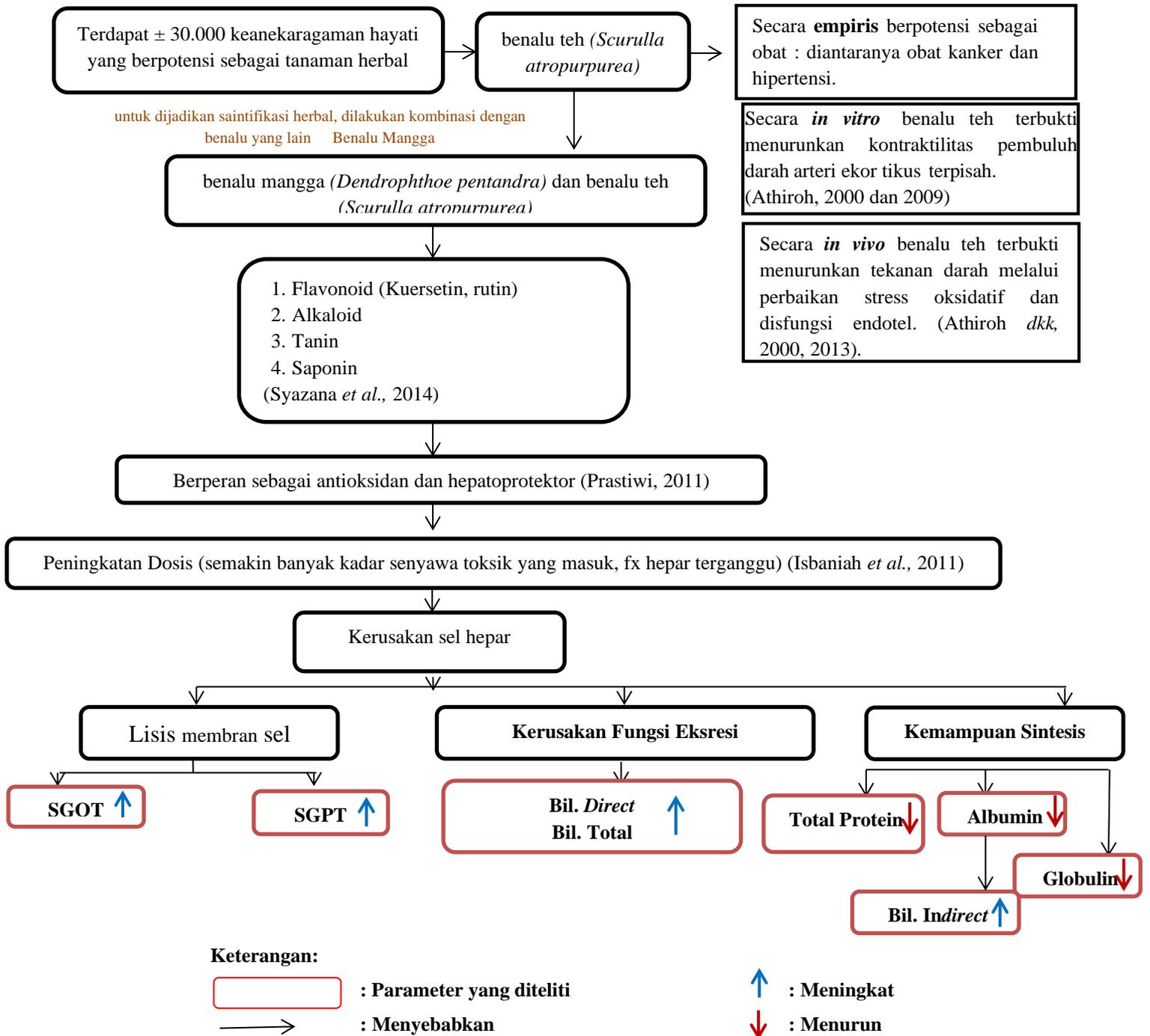
Menurut Dröge (2012), Radikal bebas yang terdapat dalam tubuh manusia secara umum dibagi menjadi dua, yaitu radikal bebas endogen dan radikal bebas eksogen. Radikal bebas endogen dihasilkan oleh sejumlah reaksi seluler yang dikatalisis oleh besi (Fe^{2+}) dan reaksi enzimatik seperti *lipoksigenase*, *peroksidase*, *NADPH*, *oksidase* dan *zaitin oksidase*.

2.11 Dosis

Menurut BPOM (2014) dosis uji memiliki satuan mg/kg berat badan tikus. Jadi, setiap perlakuan harus dilakukan penimbangan untuk mengetahui dosis yang baik untuk diberikan kepada hewan uji. Dosis uji minimal menggunakan 3 kelompok dengan 3 perlakuan dan 1 kontrol. Dosis tertinggi harus menimbulkan efek toksik tanpa menimbulkan gejala toksisitas yang berat bahkan sampai menyebabkan kematian. Untuk dosis menengah menimbulkan kematian ataupun gejala toksik lebih ringan. Sedangkan dosis paling rendah tidak menimbulkan gejala toksik.

Untuk dosis batas tertinggi yaitu 1000 mg/kg berat badan. Jika dengan dosis 1000 mg/kg tidak ada efek toksik, maka dosis tidak perlu dinaikkan lagi, meskipun dosis yang diharapkan untuk manusia belum tercapai (BPOM, 2014).

2.12 Kerangka Konsep dan Landasan Teori



Gambar 2.5 Kerangka Konsep

Landasan Teori:

Keanekaragaman hayati di Indonesia terdiri dari tumbuhan tropis dan biota laut. Sekitar 30.000 jenis tumbuhan yang memiliki khasiat sebagai herbal, hanya 2.500 yang ditemukan sebagai tanaman herbal. Salah satunya adalah tanaman benalu teh (*Scurrula atropurpurea*) dan benalu mangga (*Dendrophoe pentandra*). Benalu teh maupun mangga merupakan salah satu tanaman herbal yang dapat digunakan sebagai sediaan herbal dalam berbagai macam penyakit. Secara empiris *Scurrula atropurpurea* dikenal sebagai herbal antihipertensi. Hal ini diperkuat dengan penelitian secara invitro dan invivo. Secara in vitro benalu teh terbukti menurunkan kontraktilitas pembuluh darah arteri ekor tikus terpisah. Untuk menyempurnakan dan menguatkan benalu teh sebagai herbal antihipertensi maka dilakukan penelitian secara in vivo bahwa benalu teh terbukti menurunkan tekanan darah melalui perbaikan stress oksidatif dan disfungsi endotel, ekstrak benalu teh mampu meningkatkan kadar NO dan menurunkan kadar MDA pada tikus hipertensi. Dengan menggunakan model tikus hipertensi paparan DOCA garam. Penggunaan benalu teh meskipun sudah terbukti secara invitro dan invivo sebagai sediaan antihipertensi harus memperhatikan keamanan dan efek yang mungkin akan timbul setelah dikonsumsi. Untuk itu perlu dilakukan penelitian mengenai efek toksisitas agar penggunaan herbal bisa dipertanggung jawabkan. Tumbuhan benalu teh dan mangga dapat berkembang menjadi herbal terstandar dan dikatakan sebagai jamu jika sudah dikombinasikan. Menurut (Syazana, A, *et al.*, 2014) ekstrak benalu teh dan mangga mengandung alkaloid, flavonoid, tannin, terpenoid, dan saponin. Flavonoid utama yang terdapat pada benalu adalah senyawa kuersetin yang berfungsi sebagai antioksidan. Prastiwi (2011), menyatakan bahwa alkaloid dan flavonoid glikosida, dan saponin berfungsi sebagai hepatoprotektor. Flavonoid yang merupakan salah satu bahan aktif yang terkandung dalam tanaman benalu berfungsi sebagai antioksidan dalam proses peroksidasi lipid. Saponin juga dalam kerjanya berpengaruh secara langsung dalam perbaikan fungsi hepar yang rusak. Uji praklinis berupa uji toksisitas terhadap kombinasi tumbuhan tersebut dilakukan dengan penentuan dosis yang berbeda-beda dari yang rendah, sedang sampai yang tinggi. Beberapa kelompok senyawa yang dapat menimbulkan efek toksik ditemukan pada tanaman yang sebagian larut lemak dan dapat bersifat biokumulatif. Ketika tanaman tersebut dikonsumsi tanpa dosis yang dianjurkan, maka senyawa tersebut akan bersifat toksik kemudian tersimpan dan menumpuk pada jaringan dan organ tubuh, salah satunya dalam organ hepar. Semakin banyak kadar senyawa toksik yang masuk, maka fungsi hepar dapat terganggu dan terjadi kerusakan sel hepar (Isbaniah *et al.*, 2011). Kerusakan hepar juga akan mengakibatkan komponen sitosol dalam sel keluar menuju ke dalam darah. Kerusakan hepar dapat dilihat dari tiga aspek yaitu lisis membran sel sehingga menyebabkan meningkatnya kadar SGOT, SGPT. Aspek kedua yaitu kerusakan fungsi konjugasi sehingga menyebabkan peningkatan bilirubin *direct* dan bilirubin total. Aspek ketiga kemampuan sintesis sehingga menyebabkan penurunan total protein, globulin, albumin, dan peningkatan bilirubin *indirect*. Pada benalu teh dan benalu mangga, flavonoid utama yang terdapat di keduanya adalah kuersetin yang berfungsi sebagai antioksidan. Antioksidan berfungsi untuk menstabilkan radikal bebas dengan melengkapi kekurangan elektron dari radikal bebas sehingga menghambat terjadinya reaksi berantai. Sehingga dapat menghambat kerusakan pada sel hepar.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan dan Jenis Penelitian

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian eksperimental dengan rancangan penelitian yaitu rancangan acak lengkap (RAL) dan terdapat 4 perlakuan, 5 ulangan pada penelitian ini.

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Desember 2021 – Agustus 2022 di Laboratorium *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang, Laboratorium Ekologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Malang, Laboratorium PHC Universitas Islam Malang, Laboratorium Balai Materia Medica Batu, Jawa Timur dan Laboratorium Klinik Diagnostik “Bromo” Malang, Jawa Timur.

3.3 Variabel Penelitian

Variabel adalah faktor-faktor yang berperan dalam peristiwa atau gejala yang akan diteliti (Sugiono, 2001). Variabel yang digunakan adalah variabel bebas (*Independent variable*) dan variabel terikat (*dependent variable*). Variabel bebas dalam penelitian yaitu ekstrak metanolik benalu teh dan benalu mangga dengan dosis yang berbeda-beda yaitu P I: 250 mg/KgBB, P II: 500 mg/KgBB, dan P III: 1000 mg/KgBB. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah fungsi hepar seperti pemeriksaan biokimia klinis pada profil protein yang meliputi total protein, albumin dan globulin. pemeriksaan fungsi hepar meliputi SGOT, SGPT, bilirubin total (*Indirect dan direct*).

3.4 Populasi dan Sampel Penelitian

Hewan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) berumur 6-8 minggu dengan berat badan 100-200 gram. Jumlah tikus yang digunakan adalah 20 ekor tikus dibagi menjadi 4 kelompok. Masing-masing selain kontrol diberi sonde ekstrak kombinasi benalu teh dan benalu mangga setiap harinya selama 28 hari (subkronis oral):

Tabel 3.1 Perlakuan Hewan Coba

Perlakuan	Dosis (mg/KgBB)	Jumlah Tikus (Ekor)
Tikus Kontrol (K)	-	5
Perlakuan 1 (PI)	250	5
Perlakuan 2 (PII)	500	5
Perlakuan 3 (PIII)	1000	5

3.5 Alat dan Bahan Penelitian

3.3.1 Alat dan Bahan Pemeliharaan hewan uji

Alat yang digunakan yaitu kandang hewan uji ukuran 40x30 cm, penutup kandang dengan anyaman kawat, timbangan digital, sonde, botol minuman tikus. Bahan yang dibutuhkan yaitu tikus wistar, pakan hewan uji, air minum tikus, dan sekam

3.5.2 Alat dan Bahan Ekstraksi Metanolik Daun Benalu Teh dan Mangga

Alat yang digunakan yaitu timbangan digital, corong, botol, cawan petri, gelas beaker, blender, oven, *freezer*, *rotary evaporator*. Bahan yang dibutuhkan yaitu daun benalu teh (*Scurrula atropurpurea* (Bl.) Dans), daun benalu mangga (*Dendrophthoe pentandra*), metanol 90%, kertas label

3.5.3 Alat dan Bahan Untuk Pembedahan Hewan Uji

Alat yang digunakan yaitu parafin blok, alat bedah atau 38tatist, masker, *spluit one med*, *heating set*, tabung efendorf, pinset, pengait jaringan, *handscoon*, tempat sampah (kresek), gunting, pinset, jarum untuk fiksasi tikus, mikrosentrifus, vaplet. Bahan yang dibutuhkan yaitu ketamine, tikus wistar (*Rattus norvegicus*) umur 2 bulan dengan berat badan 200-300 gram, formalin 10%.

3.6 Tahapan Penelitian

3.6.1 Proses Aklimatisasi Hewan Uji

Hewan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus wistar. Tikus diaklimatisasi di laboratorium *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang selama 1 minggu dengan suhu ruangan adalah $\pm 24^{\circ}\text{C}$ dengan kelembaban udara kurang lebih 50-60% dan diberi makan dan minum. Sebelum percobaan dimulai hewan di aklimatisasi selama kurang lebih tujuh hari. Setelah di

aklimatisasi (penyesuaian) hewan uji di timbang berat badannya untuk penentuan dosis ekstrak kombinasi benalu teh dan benalu 39tati. Penimbangan berat badan hewan uji dilakukan setiap satu minggu sekali guna menentukan volume dosis yang diberikan pada minggu selanjutnya.

3.6.2 Seleksi Daun

Daun benalu teh (*Scurrula atropurpurea* (Bl.) Dans) dan daun benalu mangga (*Dendrophthoe pentandra*) diperoleh dari Kepanjen Malang, daerah Kepung Kediri dan diidentifikasi di Laboratorium Balai Materia Medica Batu, Jawa Timur.

3.6.3 Pembuatan Simplisia

Sampel benalu teh dan benalu mangga dilakukan identifikasi di Balai Materia Medica Batu. Daun yang dipakai merupakan daun simplisia kering yang bersih dan tidak busuk. Daun benalu masing-masing di oven dengan suhu 40⁰-60⁰ sampai hilang kandungan air pada daun benalu tersebut. Di timbang berat basah dan berat kering benalu. Setelah kering, kemudian dipotong-potong daun hingga hancur. Kemudian dihaluskan dengan cara diblender hingga berbentuk bubuk (simplisia bubuk) (Athiroh & Sulistyowati, 2013)

3.6.4 Ekstraksi

Ekstraksi benalu menggunakan metode maserasi. Ekstraksi diawali setelah terbentuk simplisia bubuk, masing-masing daun benalu teh dan daun benalu mangga ditimbang 100 gram lalu dimasukkan ke dalam botol berukuran 1,5 Liter. Simplisia bubuk direndam dengan metanol 90% sebanyak 1 Liter dan dilakukan pengocokan selama 60 menit hingga larutan homogen. Setelah itu simplisia bubuk yang sudah dikocok didiamkan dan diendapkan selama 24 jam dengan tujuan dinding sel daun benalu teh dan daun benalu mangga pecah dan zat aktif dalam daun dapat ditarik oleh pelarut metanol. Hasil dari perendaman selama 24 jam ini akan terbentuk dua lapisan, dengan lapisan atas disebut dengan supernatan dan lapisan bawah berupa natant. Supernatan inilah yang akan ditampung dan dilanjutkan dengan tahapan ekstraksi menggunakan *rotary evaporator*. Supernatan

merupakan kandungan zat aktif daun benalu dalam pelarut metanol (Athiroh & Sulistyowati, 2013).

Serbuk daun benalu teh dan daun benalu mangga diekstraksi menggunakan metode maserasi dengan pelarut metanol. Pada proses maserasi, sampel mengalami pemecahan dinding sel dan membran sel akibat perbedaan tekanan antara di dalam dan di luar sel sehingga metabolit sekunder yang ada dalam sitoplasma akan terlarut dalam pelarut atau terjadi proses difusi. Penggunaan pelarut metanol pada proses maserasi karena pelarut tersebut dapat melarutkan hampir semua senyawa metabolit sekunder. Penelitian Suryanto dan Wehantouw (2009) menunjukkan bahwa metanol mampu mengisolasi lebih banyak jumlah metabolit sekunder untuk senyawa fenolik, flavonoid, dan tanin. Daun benalu teh dan daun benalu mangga terdapat senyawa kimia yang bersifat polar yakni flavonoid, sehingga untuk mengekstrak senyawa ini menggunakan pelarut yang bersifat polar juga yakni methanol. Selain itu metanol mempunyai titik didih yang relatif rendah sehingga mudah diuapkan. Soeksmanto dkk (2010) menyatakan bahwa penggunaan pelarut yang berbeda tingkat kepolaran mempengaruhi jenis senyawa yang terekstrak.

3.6.5 Pembuatan Dosis

Dosis yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan ekstrak metanol kombinasi daun benalu teh dan daun benalu mangga terdapat tiga dosis yaitu, dosis pertama 250 mg/kgBB, dosis kedua 500 mg/kgBB, dan dosis ketiga 1000 mg/kgBB. Takaran dosis yang diberikan pada hewan uji adalah berdasarkan atau sesuai dengan berat badan hewan uji yang pada setiap minggu dilakukan penimbangan.

Menurut BPOM (2014) perhitungan untuk dosis ekstrak metanol kombinasi daun benalu teh dan daun benalu mangga sebagai berikut:

- a. Perhitungan untuk menentukan mg ekstrak yang akan dilarutkan dalam pelarut

$$mg = \frac{\text{Dosis} \times \text{BB}}{1000}$$

- b. Perhitungan volume pelarut

$$\text{Volume pelarut (VP)} = \frac{\text{mg}}{\text{Konsentrasi}} \times 100 \text{ (}\mu\text{l)}$$

- c. Perhitungan volume sonde masing-masing tikus (volume sonde yaitu 1 ml per 100 gram berat badan) namun apabila pelarutnya air dapat diberikan hingga 2 ml per 100 gram berat badan.

$$\text{Volume (V)} = \frac{\text{Volume sonde}}{\text{Berat badan}} \cdot 100$$

Pada penelitian digunakan pelarut air untuk melarutkan ekstrak metanol kombinasi daun benalu teh dan daun benalu mangga yang disondekan ke tikus wistar betina sebagai hewan coba. Menurut Khoiriyah (2019) menggunakan pelarut air karena zat aktif yang akan dilarutkan adalah flavonoid yang terdapat diekstrak tersebut. Menurut Harbone (1987) air merupakan pelarut polar dan flavonoid larut dalam pelarut polar.

3.6.6 Pemeliharaan Hewan Coba

Pada penelitian ini menggunakan hewan coba yaitu tikus wistar (*Rattus norvegicus*). Hewan yang digunakan adalah tikus yang sehat dan steril dalam artian tidak kawin dan tidak dalam kondisi mengandung. Jumlah tikus yang digunakan dalam penelitian ini sebanyak 24 ekor dengan umur kurang lebih tiga bulan, berat badan 100 sampai 200 gram, jenis galur wistar.

Tikus wistar dipelihara dan dimasukkan pada kandang tempatnya di *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang. Kemudian diberi makan dan minum sesuai standar laboratorium. Sebelum percobaan dimulai hewan di aklimatisasi selama kurang lebih tujuh hari. Setelah di aklimatisasi hewan coba di timbang berat badannya untuk penentuan dosis ekstrak kombinasi benalu teh dan benalu 41tati. Penimbangan berat badan hewan coba dilakukan setiap satu minggu sekali untuk menentukan volume dosis yang diberikan.

3.6.7 Pemberian Ekstrak Kombinasi Daun Benalu Teh dan Daun Benalu Mangga kepada Hewan Coba (Tikus Wistar) dengan melakukan Penyondean

Pemberian ekstrak kombinasi benalu teh dan benalu 41tati dilakukan selama 28 hari. Setiap minggu tikus ditimbang untuk mengetahui berat badan dan mengatur dosis yang akan diberikan. Pada tikus wistar betina dosis pertama dengan perlakuan pertama (PI) yaitu 250 mg/kgBB, dosis kedua dengan perlakuan kedua (PII) yaitu

500 mg/kgBB, dan dosis ketiga dengan perlakuan ketiga (PIII) yaitu 1000 mg/kgBB. Masing-masing perlakuan terdapat 6 tikus sebagai pengulangan. Penyondean dilakukan pada setiap tikus sesuai dosis dan volume yang diberikan menggunakan alat sonde tikus.

Sebelum tikus disonde dengan EMBTBM tikus dipuaskan terlebih dahulu selama 14-18 jam, pakan dan minum boleh diberikan kembali 3-4 jam setelah sonde. EMBTBM diberikan kepada tikus selama 28 hari minimal 5 kali dalam seminggu. Penimbangan berat badan dilakukan setiap satu minggu sekali untuk menentukan volume sonde yang akan diberikan pada tikus yaitu 1 ml/100 g berat badan (BPOM, 2014).

3.6.8 Pembedahan

Setelah 28 hari pemeliharaan dan perlakuan terhadap tikus wistar betina, selanjutnya dilakukan pembedahan dan pengambilan sampel darah sesuai urutan perlakuan. Masing-masing tikus wistar betina dianestesi dengan ketamine, di tunggu sampai pingsan baru kemudian di bedah secara 42tastisi dari abdomen menuju arah thorax menggunakan gunting section sampai seluruh abdomen terbuka. Kemudian diambil darah secara perlahan menggunakan spuit injeksi steril 5 ml pada bagian *cor* (jantung).

Setelah darah diambil, kemudian dimasukkan dalam tabung ependorf. Setiap tikus darah yang ditampung dimasukkan dalam tabung ependorf berbeda-beda. Darah disentrifugasi dengan menggunakan alat sentrifugasi mikro merk (Hitachi, China) berkecepatan 7000 rpm selama 15 menit pada suhu 37⁰C sehingga serum plasma terpisah dari darah. Terdapat dua lapisan setelah sentrifugasi dilakukan yaitu lapisan bawah atau debris (sel darah) dan lapisan atas atau supernatan. Lapisan supernatan (serum) diambil menggunakan pipet mikro dan ditempatkan pada tabung effendorf. Serum tersebut kemudian disimpan pada suhu -20^o C selama menunggu proses selanjutnya sampel darah akan diuji secara klinis untuk mengetahui keadaan fungsi ginjal dan hepar pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*).

3.6.9 Pemeriksaan Kadar Indikator Fungsi Hepar

Pemeriksaan kadar 42tastistic fungsi ginjal dan hepar dilakukan di

Laboratorium Klinik “Bromo” Malang. Salah satunya yaitu melakukan uji toksisitas dan uji toksisitas yang dilakukan adalah uji toksisitas subkronik dimana uji ini dilakukan untuk mengetahui kerusakan yang mungkin ditimbulkan akibat pemakaian obat secara berulang dalam jangka waktu tertentu dengan melakukan pemeriksaan biokimia klinis pada profil protein yang meliputi total protein, albumin dan globulin. Pemeriksaan fungsi hepar meliputi SGOT, SGPT, bilirubin total (*Indirect dan direct*).

Penetapan Kadar Total Protein

Prinsip dari penetapan kadar protein total dilakukan dengan metode colorimetric test biuret. Protein yang direaksikan dengan ion kupri dalam suasana basa akan membentuk garam kompleks protein berwarna ungu kebiruan dan absorbansinya diukur menggunakan spektrofotometer pada 43tatist gelombang 540 nm setelah diinkubasi pada suhu 37°C selama 5 menit.

Prosedur yang dilakukan yaitu sejumlah 20 µL serum uji direaksikan dengan 1000 µL pereaksi uji untuk pemeriksaan kadar protein total dalam tabung reaksi 5 ML, dihomogenkan dengan bantuan vortex, diinkubasi pada suhu 370 C selama 5 menit. Absorbansi diukur dengan spektrofotometer pada 43tatist gelombang 540 nm. Dilakukan hal yang sama terhadap blangko (pereaksi + aquades) dan standar (pereaksi + standar total protein). Kadar protein-total dapat dihitung dengan membandingkan absorbansi sampel dengan absorbansi protein standar yang dikalikan dengan konsentrasi protein standar. Rumus yang digunakan sebagai berikut:

$$\text{Total protein (g/dL)} = \frac{A \text{ Sampel} - A \text{ blangko}}{A \text{ Standar} - A \text{ blangko}} \times \text{konsentrasi standar (g/dL)}$$

Penetapan Kadar Albumin

Prinsip dari penetapan kadar albumin dilakukan dengan metode Colorimetric *test bromcresol green method*. Albumin yang direaksikan dengan hijau bromkresol akan membentuk warna hijau kekuning-kuningan dan absorbansinya diukur menggunakan spektrofotometer pada 43tatist gelombang 546 nm setelah diinkubasi pada suhu 37°C selama 10 menit.

Prosedurnya, sejumlah 10 µL serum uji direaksikan dengan 1000 µL

pereaksi uji untuk pemeriksaan albumin dalam tabung reaksi 5 ML, dihomogenkan dengan bantuan vortex, inkubasi pada suhu 37°C selama 5 menit. Absorbansi diukur dengan Spektrofotometer pada 444 nm gelombang 546 nm. Dilakukan hal yang sama terhadap blangko (pereaksi + aquades) dan standar (pereaksi + standar albumin). Kadar albumin dapat dihitung dengan membandingkan absorbansi sampel dengan absorbansi albumin standar yang dikalikan dengan konsentrasi albumin standar.

Penetapan Kadar Bilirubin Total

Prinsip dari penetapan kadar bilirubin total dilakukan dengan metode colorimetric test DCA 2,4 dichloroaniline. Bilirubin yang direaksikan dengan diazotized dichloroaniline akan membentuk warna merah yang diukur menggunakan spektrofotometer pada 444 nm gelombang 546 nm setelah diinkubasi pada suhu 37°C selama 10 menit.

Prosedurnya, sejumlah 25 µL serum uji direaksikan dengan 1000 µL pereaksi A dalam tabung reaksi 5 ML, diinkubasi pada suhu 37°C selama 5 menit. Absorbansi diukur dengan spektrofotometer pada 444 nm gelombang 546 nm (A1), kemudian tambahkan pereaksi B sejumlah 250 µL dan dihomogenkan dengan bantuan vortex, selanjutnya absorbansi (A2) diukur lagi. Hal yang sama dilakukan terhadap blangko (pereaksi + aquades) dan standar (pereaksi + standar bilirubin). Kadar bilirubin dapat dihitung dengan membandingkan absorbansi sampel dengan absorbansi bilirubin standar yang dikalikan dengan konsentrasi bilirubin standar.

Penetapan Kadar GOT (*Glutamat Oksaloasetat Transaminase*)

Prinsip dari penetapan kadar GOT dilakukan dengan metode optimized UV test. L-aspartat (pereaksi A) dan 2-oksoglutarat (pereaksi B) dengan adanya GOT akan menjadi L-glutamat dan oksaloasetat, hasil urai tersebut dengan adanya NADH akan direduksi menghasilkan l-malat dan NAD⁺. Jumlah hasil urai yang terbentuk diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometer pada 444 nm gelombang 340 nm pada suhu 37°C tepat pada menit ke-1 sebagai (A1), menit ke-2 sebagai (A2) dan menit ke-3 sebagai (A3). Kadar GOT dapat ditentukan dengan menghitung rata-rata selisih absorbansi setiap menit dikali faktor 1745.

Prosedurnya, sejumlah 100 µL serum uji direaksikan dengan 1000 µL

pereaksi uji untuk pemeriksaan GOT di dalam tabung reaksi 5 ml dihomogenkan dengan bantuan vortex. Absorbansinya diukur dengan spektrofotometer pada suhu 37°C tepat setelah menit ke 1, 2, dan 3 pada 45 menit gelombang 340 nm. Hal yang sama dilakukan terhadap blanko (pereaksi + aquades). Kadar GOT dapat ditentukan dengan menghitung rata-rata selisih absorbansi sampel per menit dikalikan faktor 1745. Rumus yang digunakan sebagai berikut:

$$\Delta A \text{ sampel adalah } \frac{(A3 - A2) + (A2 - A1)}{2}$$

$$\Delta A \text{ blanko adalah } \frac{(A3 - A2) + (A2 - A1)}{2}$$

$\text{GOT (U/l)} = (\Delta A \text{ Sampel} - \Delta A \text{ blanko}) \times \text{faktor 1745}$
--

Penetapan Kadar GPT (*Glutamat Piruvat Transaminase*)

Prinsip dari penetapan kadar GPT dilakukan dengan metode optimized UV test. L-alanin (pereaksi A) dan 2-oksoglutarat (pereaksi B) dengan adanya GPT akan menjadi L-glutamat dan piruvat, hasil urai tersebut dengan adanya NADH akan direduksi menghasilkan l-laktat dan NAD⁺. Jumlah hasil urai yang terbentuk diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometer pada 45 menit gelombang 340 nm pada suhu 37°C tepat pada menit ke-1 sebagai (A1), menit ke-2 sebagai (A2) dan menit ke-3 sebagai (A3). Kadar GPT dapat ditentukan dengan menghitung rata-rata selisih absorbansi setiap menit dikali faktor 1745.

Prosedurnya, Sejumlah 100 µL serum uji direaksikan dengan 1000 µL pereaksi uji untuk pemeriksaan GPT dalam tabung reaksi 5 ml, dihomogenkan dengan bantuan vortex. Absorbansi diukur dengan spektrofotometer pada suhu 37°C tepat setelah menit ke 1, 2, dan 3 pada 45 menit gelombang 340 nm. Hal yang sama dilakukan terhadap blanko (pereaksi + aquades). Kadar GPT dapat ditentukan dengan menghitung rata-rata selisih absorbansi sampel per menit dikalikan faktor 1745. Rumus yang digunakan sebagai berikut:

$$\Delta A \text{ sampel adalah } \frac{(A3 - A2) + (A2 - A1)}{2}$$

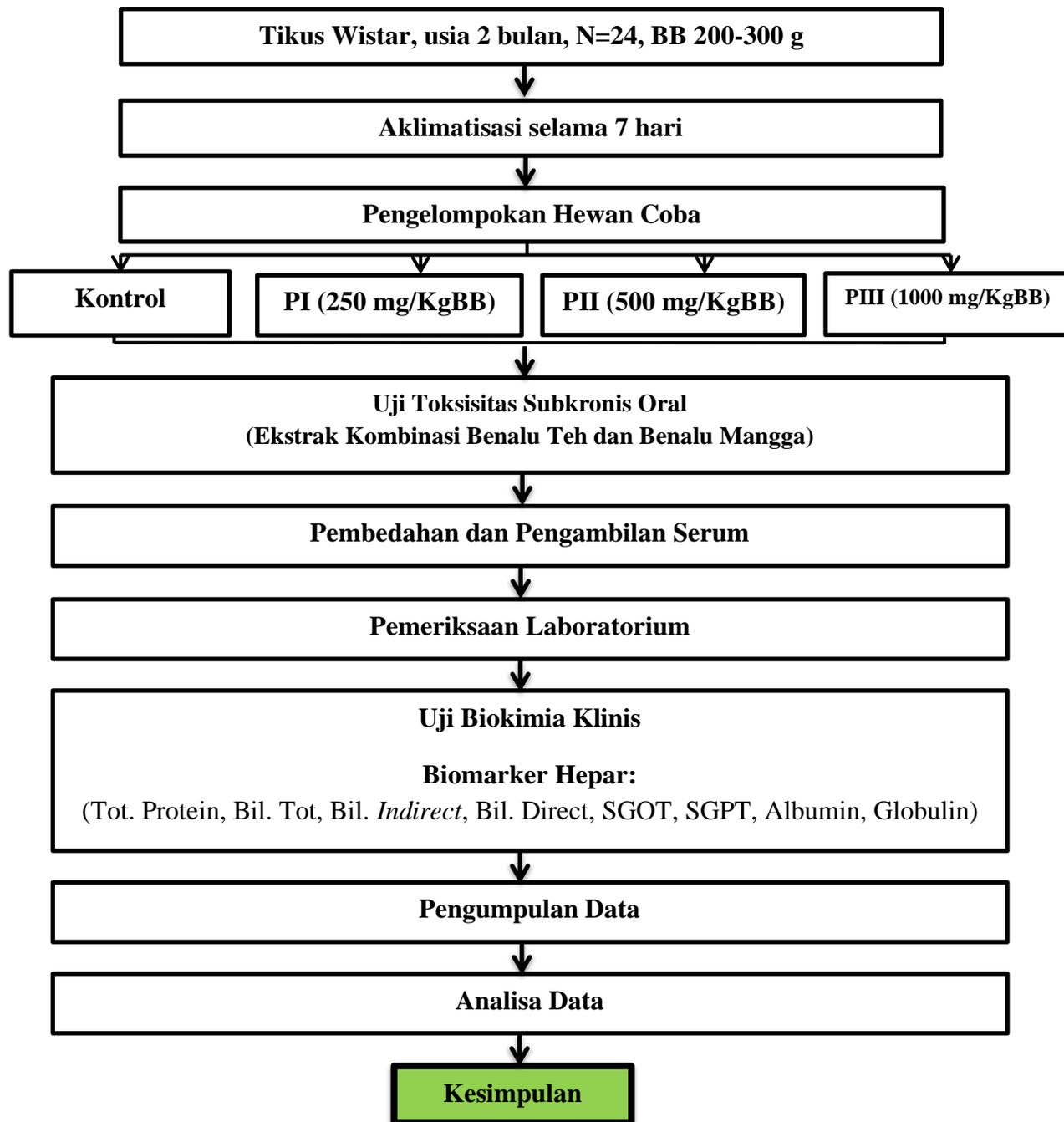
$$\Delta A \text{ blangko adalah } \frac{(A3 - A2) + (A2 - A1)}{2}$$

$$\text{GPT (U/I)} = (\Delta A \text{ Sampel} - \Delta A \text{ blangko}) \times \text{faktor } 1745$$

3.7 Analisis Data

Data yang diperoleh dari klinik Bromo Malang, semua data masing masing kelompok dimasukkan dalam tabel dilakukan uji statistik dengan program komputer SPSS (*Statistical Product and Service Solution*) menggunakan aplikasi IBM SPSS Statistics 25. Distribusi data diuji dengan Kolmogorov-Smirnov (homogenitas dan normalitas). Data yang terdistribusi normal akan dianalisis menggunakan *one way* anova dilanjutkan uji post hoc Tukey HSD. Analisis 46 statistic dinyatakan signifikan apabila nilai p value <0,05.

3.8 Alur Penelitian



Gambar 3.1 Alur Penelitian

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Ekstrak Kombinasi Benalu Teh dan Benalu Mangga pada Enzim Transaminase

Setelah dilakukan pengujian terhadap fungsi hepar (enzim transaminase) pada tikus (*Rattus norvegicus*) yang telah diberi ekstrak kombinasi daun Benalu Teh (*Scurrula atropurpurea* (Bl) Dans) dan Benalu Mangga (*Dendrophthoe pentandra*) (EBTBM) selama 28 hari, didapatkan hasil yang ditabulasikan berdasarkan perlakuan dari masing-masing kelompok yang disajikan dalam bentuk tabel sebagai berikut:

Tabel 4.1 Rata-rata Hasil Uji EBTBM pada Enzim Transaminase

Rata-rata Hasil Uji EBTBM pada Enzim Transaminase				
No.	Perlakuan	Rata-rata \pm SD SGOT (U/L)	Rata-rata \pm SD SGPT (U/L)	Kadar Normal
1	K (Kontrol)	210,00 \pm 11,42 ^a	117,50 \pm 14,06 ^a	SGOT: 120-230 (U/L) SGPT: 45- 128 (U/L) (Verma, 2013)
2	P1 (250 mg/KgBB)	205,00 \pm 36,28 ^a	120,40 \pm 37,21 ^a	
3	P2 (500 mg/KgBB)	220,60 \pm 59,71 ^a	145,80 \pm 49,44 ^a	
4	P3 (1000 mg/KgBB)	205,20 \pm 75,54 ^a	101,00 \pm 20,57 ^a	

Keterangan :

K : Tikus tanpa pemberian EBTBM

P1 : Tikus perlakuan dengan dosis EBTBM 250 mg/KgBB

P2 : Tikus perlakuan dengan dosis EBTBM 500 mg/KgBB

P3 : Tikus perlakuan dengan dosis EBTBM 1000 mg/KgBB

Berdasarkan hasil uji ANOVA ($p > 0,05$),^a) secara signifikan semua perlakuan P1, P2, dan P3 tidak berbeda nyata dengan kontrol.

Berdasarkan hasil analisis kadar *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT) dan *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT) menunjukkan bahwa kadar SGOT dan SGPT relatif normal berdasarkan biomarker fungsi hepar. Pada SGOT kelompok kontrol memiliki nilai rata-rata 210,00 U/L, P1 dengan dosis 250 mg/KgBB memiliki rata-rata 205,00 U/L, pada P2 dengan dosis 500 mg/KgBB memiliki rata-rata 220,60 U/L, dan pada P3 dengan dosis 1000 mg/KgBB memiliki rata-rata 205,20 U/L. Pada SGPT kelompok kontrol memiliki nilai rata-rata 117,50 U/L, P1 dengan dosis 250 mg/KgBB memiliki rata-rata 120,40 U/L, pada P2 dengan dosis 500 mg/KgBB memiliki rata-rata 145,80 U/L, dan pada P3 dengan

dosis 1000 mg/KgBB memiliki rata-rata 101,00 U/L.

Didapatkan hasil pada uji normalitas dan homogenitas semua kelompok menunjukkan ($p > 0,05$) yang memiliki arti bahwa sebaran datanya normal. Berdasarkan hasil dari uji ANOVA pada SGOT menunjukkan nilai signifikan 0,959 dan SGPT menunjukkan nilai signifikan 0,243 yang lebih besar dari p hitung 0,05 dari ketiga perlakuan menunjukkan memiliki nilai rerata kadar SGOT dan SGPT yang hampir sepadan dan lebih rendah dari kontrol, sehingga semua perlakuan tidak berbeda nyata dengan kontrol. Hasil kadar SGOT dan SGPT tersebut menunjukkan tidak terjadi toksisitas pada tikus (*Rattus norvegicus*) dikarenakan stabilnya nilai SGOT dan SGPT.

Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui toksisitas dengan menganalisis kadar fungsi hepar, yang terdiri atas enzim transaminase (SGOT dan SGPT), fungsi sintesis (total protein, albumin, globulin), dan fungsi ekskresi (bilirubin total (*direct* dan *Indirect*)) pada tikus wistar setelah dipapar EBTBM selama subkronik 28 hari. Hepar merupakan salah satu organ yang mempunyai peranan penting sebagai penetral racun dan bertanggung jawab atas biotransformasi zat-zat toksik menjadi zat-zat yang tidak toksik. Oleh karena itu, proses ini menyebabkan sel hepar mudah sekali mengalami kerusakan baik berupa kerusakan struktur sel maupun gangguan fungsi pada hepar (Aisyah, 2015). Dalam Penelitian Afdina (2016) menjelaskan bahwa beberapa senyawa herbal yang masuk ke dalam tubuh akan mengalami proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi.

Hepar merupakan organ utama metabolisme yang sering mengalami kerusakan karena senyawa itu sendiri atau penimbunan metabolit. Senyawa akan mengalami metabolisme di hepar dan akan terjadi perubahan struktur kimia yang dikatalisis oleh enzim yang dihasilkan oleh mikrosom sel hepatosit yang disebut biotransformasi. Senyawa obat atau herbal akan diubah menjadi metabolit yang biasanya kurang aktif dari obat asalnya. Proses metabolisme obat tidak selalu merupakan proses detoksifikasi obat atau eliminasi persenyawaan tersebut, kadang-kadang terjadi transformasi obat menjadi senyawa intermediet yang reaktif dan toksik terhadap hepar. Cedera hepar akut akan menyebabkan perubahan

metabolisme yang kemudian akan mengakibatkan perubahan struktur dan perubahan fungsi.

Berdasarkan hasil penelitian dan analisa data yang telah dilakukan dengan menggunakan uji ANOVA menunjukkan perbedaan nilai signifikan antara kelompok adalah $p > 0,05$. Maka dari itu kadar SGOT, SGPT pada kelompok perlakuan (P1, P2, P3) pada tikus wistar dengan dosis 250 mg/KgBB, 500 mg/KgBB dan 1000 mg/KgBB tidak berbeda nyata dengan kelompok kontrol. Dalam hal ini berarti kadar enzim transaminase pada tikus wistar masih dalam keadaan normal dan tidak mengalami toksik terhadap fungsi heparnya.

Uji kadar *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT) dan *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT) merupakan salah satu indikator yang dapat digunakan untuk mengetahui ada atau tidaknya kerusakan fungsi hepar yang disebabkan peningkatan terhadap kadar SGOT maupun SGPT yang ditemukan terutama pada sel-sel hepar. Kedua enzim beraktivitas dalam serum yang digunakan untuk mengukur indikasi penyakit- penyakit hati. Dari beberapa studi yang telah dilakukan, SGOT dan SGPT dapat meningkat kadarnya hingga 10- 500 kali lipat (Boya, 2011).

Dari penelitian sebelumnya Athiroh dan Sulistyowati (2015) melaporkan bahwa tikus jantan yang telah dipapar dengan ekstrak metanolik benalu teh secara oral selama 28 hari (subkronik) tidak menunjukkan adanya abnormalitas pada pemeriksaan histopatologi dan tidak ada efek yang ditimbulkan dibandingkan dengan tikus kontrol pada level serum AST, serum ALT, level serum albumin, globulin dan total protein.

4.2 Hasil Ekstrak Kombinasi Benalu Teh dan Benalu Mangga pada Fungsi Eksresi

Tabel 4.2 Rata-rata Hasil Uji EBTBM pada Fungsi Eksresi

Rata-rata Hasil Uji EBTBM pada Fungsi Eksresi					
No	Perlakuan	Rata-rata \pm SD Bilirubin Total (mg/dL)	Rata-rata \pm SD Bilirubin Direct (mg/dL)	Rata-rata \pm SD Bilirubin Indirect (mg/dL)	Kadar Normal
1	K (Kontrol)	0,08 \pm 0,02 ^a	0,02 \pm 0,01 ^a	0,06 \pm 0,01 ^a	Bilirubin total: 0,02- 0,55 mg/dl Bilirubin <i>direct</i> : 0,1 - 0,4 mg/dL Bilirubin <i>indirect</i> : 0,3 - 1,1 mg/dL,
2	P1 (250 mg/KgBB)	0,10 \pm 0,02 ^a	0,02 \pm 0,01 ^a	0,07 \pm 0,02 ^a	
3	P2 (500 mg/KgBB)	0,09 \pm 0,02 ^a	0,032 \pm 0,01 ^a	0,06 \pm 0,01 ^a	
4	P3 (1000 mg/KgBB)	0,08 \pm 0,02 ^a	0,016 \pm 0,01 ^a	0,07 \pm 0,02 ^a	

Keterangan :

K : Tikus tanpa pemberian EBTBM

P1 : Tikus perlakuan dengan dosis EBTBM 250 mg/KgBB

P2 : Tikus perlakuan dengan dosis EBTBM 500 mg/KgBB

P3 : Tikus perlakuan dengan dosis EBTBM 1000 mg/KgBB

Berdasarkan hasil uji ANOVA ($p > 0,05$), ^a) secara signifikan semua perlakuan P1, P2, dan P3 tidak berbeda nyata dengan kontrol.

Berdasarkan hasil analisis kadar bilirubin total, bilirubin *direct* dan *indirect* menunjukkan relatif normal berdasarkan biomarker fungsi hepar. Pada bilirubin total kelompok kontrol memiliki nilai rata-rata 0,08 mg/dL, P1 dengan dosis 250 mg/KgBB memiliki rata-rata 0,10 mg/dL, pada P2 dengan dosis 500 mg/KgBB memiliki rata-rata 0,09 mg/dL, dan pada P3 dengan dosis 1000 mg/KgBB memiliki rata-rata 0,08 mg/dL. Pada bilirubin *direct* kelompok kontrol memiliki nilai rata-rata 0,02 mg/dL, P1 dengan dosis 250 mg/KgBB memiliki rata-rata 0,02 mg/dL, pada P2 dengan dosis 500 mg/KgBB memiliki rata-rata 0,03 mg/dL, dan pada P3 dengan dosis 1000 mg/KgBB memiliki rata-rata 0,01 mg/dL. Sedangkan pada bilirubin *indirect* kelompok kontrol memiliki nilai rata-rata 0,06 mg/dL, P1 dengan dosis 250 mg/KgBB memiliki rata-rata 0,07 mg/dL, pada P2 dengan dosis 500 mg/KgBB memiliki rata-rata 0,06 mg/dL, dan pada P3 dengan dosis 1000 mg/KgBB memiliki rata-rata 0,07 mg/dL.

Didapatkan hasil pada uji normalitas dan homogenitas semua kelompok menunjukkan ($p > 0,05$) yang memiliki arti bahwa sebaran datanya normal. Berdasarkan hasil dari uji ANOVA bilirubin total menunjukkan nilai signifikan 0,652, bilirubin direct menunjukkan nilai signifikan 0,191, sedangkan bilirubin *indirect* menunjukkan nilai signifikan 0,741 yang lebih besar dari p hitung 0,05 dari ketiga perlakuan menunjukkan memiliki nilai rerata kadar bilirubin total yang hampir sepadan dengan kontrol, sehingga semua perlakuan tidak berbeda nyata dengan kontrol.

Uji kadar bilirubin total merupakan salah satu indikator yang dapat digunakan untuk mengetahui ada atau tidaknya kerusakan fungsi hepar yang disebabkan peningkatan terhadap kadar bilirubin (hiperbilirubinemia). Hal ini dikarenakan bilirubin yang seharusnya disekresikan hepar ke empedu tidak dapat dilaksanakan, akibatnya bilirubin akan menumpuk dalam darah. Hiperbilirubinemia disebabkan oleh rusaknya sel parenkim hepar. Didalam plasma darah, bilirubin tidak terikat oleh protein albumin kemudian dapat mengakibatkan bilirubin mudah lepas dan dikeluarkan ke jaringan (Natalia, 2013). Kadar normal bilirubin total pada tikus adalah sebesar 0,02- 0,55 mg/dl (Lab, 2014).

Pada hasil pengukuran kadar bilirubin yang telah dilakukan pengujian pada masing- masing kelompok P1, P2 dan P3 menunjukkan bahwa EBTBM yang diberikan kepada tikus wistar selama 28 hari dengan dosis 250 mg/KgBB, 500 mg/KgBB, dan 1000 mg/KgBB tidak berpengaruh terhadap kerusakan kadar bilirubin karena adanya zat aktif dalam EBTBM terutama kuersetin. Kuersetin merupakan golongan dari flavonoid yang mengandung antioksidan dan dapat menghambat radikal bebas sehingga tidak membuat kerusakan pada sel hepar. Antioksidan berasal dari kata anti (melawan) dan oksidan yang kita ketahui sebagai radikal bebas. Jadi antioksidan merupakan senyawa yang dapat menunda, menghambat atau mencegah oksidasi lipid atau molekul lain dengan menghambat inisiasi atau propagasi dari reaksi rantai oksidatif (Javanmardi, *et al.*, 2013). Oksidasi adalah reaksi kimia yang dapat menghasilkan radikal bebas sehingga memicu reaksi berantai yang dapat merusak hati. Kehidupan suatu sel tubuh tergantung pada pasokan nutrisi dan oksigen. Namun demikian, oksigen juga

berpotensi merusak sel-sel tubuh melalui proses oksidasi. Proses oksidasi yang awalnya didalangi oleh oksidan, akan melepaskan radikal bebas yang terus menerus akan menarik kestabilan dengan mengambil elektron dari atom lain. Sehingga akan terus memproduksi radikal bebas-radikal bebas lain.

Setiap kali sebuah elektron dilepaskan atau ditangkap oleh radikal bebas, maka akan terbentuk radikal bebas yang baru. Radikal bebas yang baru terbentuk akan terus melakukan hal yang sama. Dengan cara ini, rantai radikal bebas tercipta. Jika kondisi ini terus terjadi dalam waktu yang lama, sel tubuh akan menjadi rusak. Zat toksik serta radikal bebas dapat menyebabkan rusaknya sel dan jaringan hepar. Dalam keadaan normal radikal bebas tidak akan menyebabkan kerusakan hepar dikarenakan hepar memiliki sistem pertahanan yang lebih baik dari organ- organ lainnya. Namun apabila terdapat bagian hepar yang telah rusak dengan sangat luas maka hepar akan langsung kehilangan fungsinya. Salah satu tanda adanya gangguan fungsi hati adalah tingginya kadar bilirubin total, *direct* dan *indirect*.

4.3 Hasil Ekstrak Kombinasi Benalu Teh dan Benalu Mangga pada Fungsi Sintesis

Tabel 4.3 Rata-rata Hasil Uji EBTBM pada Fungsi Sintesis

Rata-rata Hasil Uji EBTBM pada Fungsi Sintesis					
No	Perlakuan	Rata-rata ± SD Total Protein (g/dL)	Rata-rata ± SD Albumin (g/dL)	Rata-rata ± SD Globulin (g/dL)	Kadar Normal
1	K (Kontrol)	8,79 ± 0,08 ^a	3,54 ± 0,12 ^a	5,25 ± 0,17 ^a	Total Protein: 6-9 g/dL Albumin: 3-5 g/dL Globulin: 2.0-7 g/dL
2	P1 (250 mg/KgBB)	8,25 ± 1,12 ^a	3,58 ± 0,18 ^a	5,06 ± 0,31 ^a	
3	P2 (500 mg/KgBB)	8,06 ± 0,17 ^a	3,44 ± 0,08 ^a	4,61 ± 0,17 ^a	
4	P3 (1000 mg/KgBB)	8,24 ± 0,31 ^a	3,64 ± 0,15 ^a	4,60 ± 0,39 ^a	

Keterangan :

K : Tikus tanpa pemberian EBTBM

P1 : Tikus perlakuan dengan dosis EBTBM 250 mg/KgBB

P2 : Tikus perlakuan dengan dosis EBTBM 500 mg/KgBB

P3 : Tikus perlakuan dengan dosis EBTBM 1000 mg/KgBB

Berdasarkan hasil uji ANOVA ($p > 0,05$), ^a) secara signifikan semua perlakuan P1, P2, dan P3 tidak berbeda nyata dengan kontrol.

Berdasarkan hasil analisis kadar total protein, albumin, dan globulin menunjukkan relatif normal berdasarkan biomarker fungsi hepar. Pada total protein

kelompok kontrol memiliki nilai rata-rata 8,79 g/dL, P1 dengan dosis 250 mg/KgBB memiliki rata-rata 8,25 g/dL, pada P2 dengan dosis 500 mg/KgBB memiliki rata-rata 8,06 g/dL, dan pada P3 dengan dosis 1000 mg/KgBB memiliki rata-rata 8,24 g/dL. Pada albumin kelompok kontrol memiliki nilai rata-rata 3,54 g/dL, P1 dengan dosis 250 mg/KgBB memiliki rata-rata 3,58 g/dL, pada P2 dengan dosis 500 mg/KgBB memiliki rata-rata 3,44 g/dL, dan pada P3 dengan dosis 1000 mg/KgBB memiliki rata-rata 3,64 g/dL. Pada globulin kelompok kontrol memiliki nilai rata-rata 5,25 g/dL, P1 dengan dosis 250 mg/KgBB memiliki rata-rata 5,06 g/dL, pada P2 dengan dosis 500 mg/KgBB memiliki rata-rata 4,61 g/dL, dan pada P3 dengan dosis 1000 mg/KgBB memiliki rata-rata 4,60 g/dL.

Didapatkan hasil pada uji normalitas dan homogenitas semua kelompok menunjukkan ($p > 0,05$) yang memiliki arti bahwa sebaran datanya normal. Berdasarkan hasil dari uji ANOVA, total protein menunjukkan nilai signifikan 0,263. Albumin menunjukkan nilai signifikan 0,185. Globulin menunjukkan nilai signifikan 0,719, karena memiliki nilai P hitung yang lebih besar dari F tabel ($P > 0,05$), maka dapat diketahui bahwa H_0 diterima. Pemaparan EBTBM tidak memberikan efek toksik terhadap kadar total protein, albumin, dan globulin pada *Rattus norvegicus*.

Sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Sammad dan Athiroh (2017) bahwa kadar total protein dan albumin dalam darah dapat dijadikan parameter untuk mengetahui adanya kerusakan pada hepar yaitu dengan mengukur jumlah poliribosom (Retikulum Endoplasma) sintesa protein. Pada pengukuran kadar total protein dan albumin tidak terpengaruhi oleh makanan, jenis kelamin, ataupun umur. Jumlah kadar total protein yang normal pada serum darah tikus wistar adalah antara 6-9 g/dL. Sedangkan jumlah kadar albumin yang normal pada serum darah tikus wistar adalah mulai dari 3.8-5.0 g/dL.

Hal ini sesuai dengan yang disebutkan oleh Kaslow (2010), bahwa total protein akan mengalami peningkatan apabila mengalami infeksi kronis, hypofungsi dari kelenjar adrenal, kegagalan fungsi hepar, penyakit kolagen pada buluh darah, hypersensitif (alergi), dehidrasi, penyakit saluran pernafasan (sesak nafas), hemolisis, kecanduan alkohol, dan leukimia. Dari beberapa hal yang dapat

meningkatkan rerata kadar total protein adalah adanya kegagalan fungsi hepar yang disebabkan oleh pemaparan EBTBM. Sehingga penggunaan dosis yang mengalami peningkatan masih memerlukan pengawasan lebih lanjut. Pada P1, P2, P3 rerata kadar total protein mengalami penurunan hingga 1 g/dL. Penurunan rerata kadar total protein tidak disebabkan karena adanya gangguan pada fungsi hepar karena penurunan yang terjadi masih dalam batas rentang normal dan tidak terpaut jauh jika dibandingkan dengan kontrol.

Parameter lain yang digunakan untuk mengetahui adanya kerusakan hepar atau adanya toksisitas yang disebabkan oleh pemaparan EBTBM adalah albumin. Albumin merupakan salah satu fraksi utama penyusun serum plasma dalam darah. Karena jumlahnya yang hampir mendominasi serum darah maka peningkatan dan penurunan jumlahnya dapat dijadikan suatu parameter untuk mengetahui adanya efek toksik dari suatu sediaan uji. Jika diamati secara saksama rerata kadar albumin dari masing-masing perlakuan tidak terpaut jauh jika dibandingkan dengan kontrol. Menurut Sammad dan Athiroh (2017) nilai kadar albumin yang normal pada serum darah *R. norvegicus* adalah antara $\pm 3-5$ g/dL.

Selain itu dari hasil uji rerata kadar albumin juga memberikan informasi bahwa dosis terbaik yang dapat digunakan yaitu pada P1 dengan takaran dosis 250 mg/KgBB. Dosis tersebut dijadikan sebuah rekomendasi dikarenakan pada dosis 500 mg/KgBB rerata kadar albumin mengalami peningkatan yang tidak melebihi batas normal yaitu $\pm 3-5$ g/dL. Pada penelitian ini peningkatan albumin disebabkan oleh normalnya kerja hepar dalam mensintesis total protein plasma. Kerja sintesis protein akan normal akibat turunnya tingkat kerusakan yang terjadi pada hepatosit.

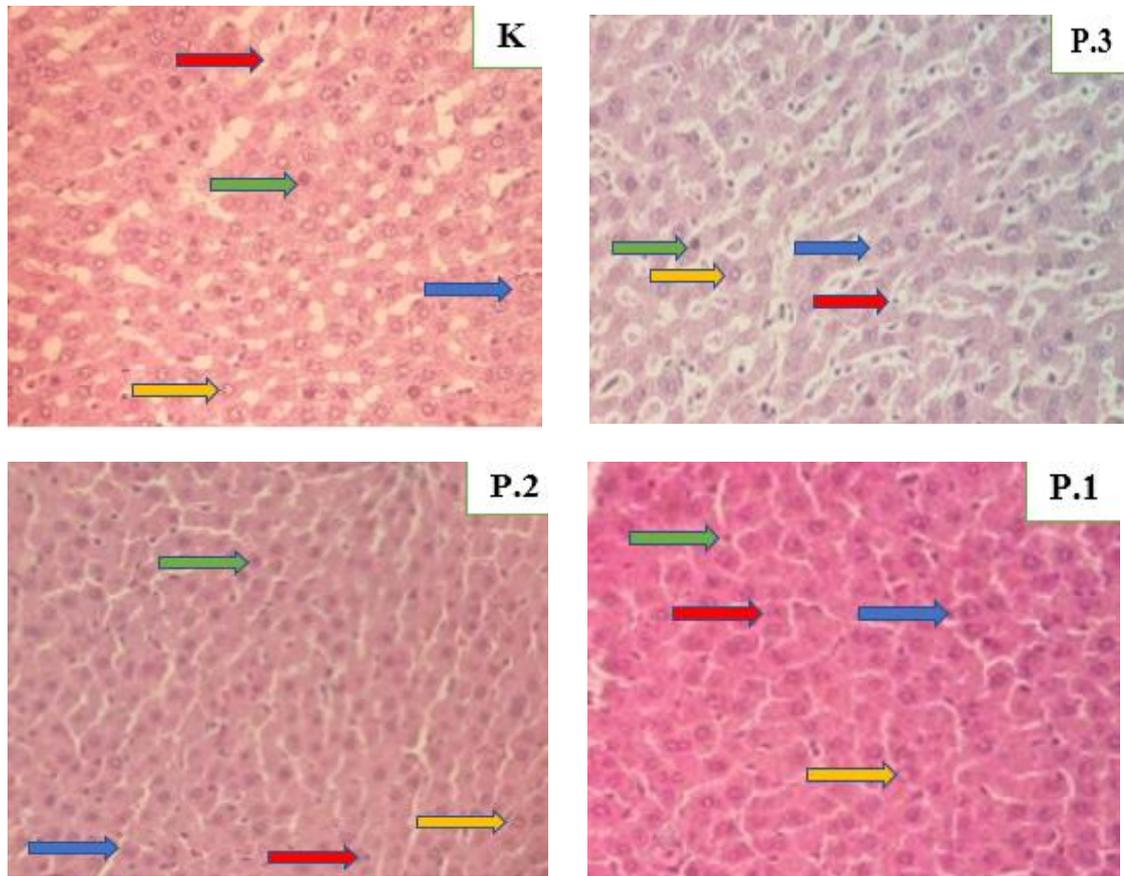
Selain total protein dan kadar albumin protein plasma darah juga memiliki fraksi penyusun lain yang dapat digunakan sebagai penanda apabila terjadi toksisitas di dalam hepar adalah globulin. Globulin adalah protein plasma yang lebih sering dikenal sebagai antibodi. Sama halnya dengan total protein dan albumin, peningkatan dan penurunan rerata kadarnya akan menunjukkan adanya gangguan pada tubuh khususnya organ hepar dan ginjal (Kaslow, 2010).

Hepar merupakan organ tubuh yang penting untuk mendetoksifikasi zat kimia yang tidak berguna atau merugikan tubuh. Hepar merupakan organ yang

mempunyai kemampuan tinggi untuk mengikat zat- zat kimia (Hernawati, 2012). Sebagian besar toksikan memasuki tubuh melalui gastrointestinal. Setelah diserap toksikan dibawa vena porta ke hepar. Hepar mempunyai banyak tempat pengikatan. Kadar enzim yang memetabolisme xenobiotik dalam hepar juga tinggi (terutama sitokrom P-450). Hal tersebut membuat sebagian racun menjadi kurang toksik dan lebih mudah larut dalam air sehingga lebih mudah diekskresikan. Tetapi dalam beberapa kasus, toksikan diaktifkan sehingga dapat menginduksi lesi. Lesi hepar bersifat sentrilobuler yang banyak dihubungkan dengan kadar sitokrom P450 yang lebih tinggi. Selain itu kadar glutathion yang relatif rendah apabila dibandingkan dengan kadar glutathione pada bagian lain dari hepar memiliki peranan dalam mengaktifkan toksikan (Hernawati, 2012). Toksikan dapat menyebabkan berbagai jenis efek toksik pada berbagai organel dalam sel hepar, seperti perlemakan hepar (steatosit), nekrosis, kolestasis dan sirosis (Aisyah, 2015).

Penelitian mengenai kombinasi benalu teh dan benalu mangga ini tidak hanya dilakukan pemeriksaan terhadap biokimia klinisnya saja, melainkan juga pengamatan pada histopatologinya, pada pembahasan ini mengacu pada penelitian Nida, (2020) (Gambar 4.1). Hepar dapat mengalami beberapa perubahan seperti rusaknya hepar yang bersifat *irreversible* (bersifat tetap) dan *reversible*. Degenerasi merupakan kerusakan yang *reversible*, dimana sel mengalami perubahan struktur normal. Penyebab terjadinya degenerasi adalah adanya gangguan biokimiawi yang disebabkan oleh anemia, metabolisme abnormal dan zat kimia yang bersifat toksik. Degenerasi yang berlangsung secara terus menerus akan menyebabkan kematian sel yang bersifat tetap (*irreversible*). Kematian sel ini bisa terjadi melalui proses nekrosis dan apoptosis. Nekrosis merupakan kematian sel yang disebabkan oleh kerusakan sel secara akut sedangkan apoptosis merupakan salah satu jenis kematian sel yang terencana, digunakan oleh organisme multisel untuk membuang sel yang sudah tidak diperlukan oleh tubuh (Natalia, 2013). Nekrosis dapat bersifat fokal (sentral, pertengahan, perifer), atau masif. Biasanya nekrosis bersifat akut (Lu, 2020). Adapun ciri- 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 hepar tergantung pada lama dan jenis nekrosis (Boya, 2011).

Pengamatan terhadap histopatologi ini dilakukan dengan cara menghitung sel- sel hepar yang rusak. Sel hepar diamati dibawah mikroskop dengan perbesaran 400x. Pengamatan kerusakan sel hepar yang mengalami nekrosis meliputi piknotik, karioreksis dan kariolisis pada gambar dibawah ini:



Gambar 4. 1 Histopatologi Hepar setelah pemberian EBTBM selama 28 hari (Olympus CX21, 40x10) (Nida, 2020)

Keterangan:  : Normal  : Piknotik
 : Karioreksis  : Kariolisis

Berdasarkan hasil pengamatan mikroskopis hepar, pemberian EBTBM yang berlebihan dapat berpengaruh terhadap struktur jaringan sel hepar berupa piknotik, kariolisis dan juga karioreksis. Struktur jaringan sel hepar yang normal terlihat inti sel yang masih terlihat jelas. Sedangkan pada jaringan hepar abnormal terlihat inti sel yang mengalami nekrosis meliputi piknotik, karioreksis dan kariolisis.

Berdasarkan uji ANOVA didapatkan hasil antar kelompok perlakuan P1, P2 dan P3 tidak berbeda nyata dengan kelompok kontrol baik hasil piknotik maupun kariolisis histopatologi hepar tikus betina. Namun pada hasil karioreksis histopatologi menunjukkan beda nyata dengan kelompok kontrol dengan nilai signifikan 0,009 ($p < 0,05$). Salah satu penyebab banyaknya sel hepar yang mengalami karioreksis adalah terlalu banyaknya zat toksik yang terpapar pada sel hepar. Menurut Boya (2011) mengatakan bahwa sel hati berperan penting dalam metabolisme lipid. Apabila sel hati mendapatkan paparan zat yang toksik secara terus-menerus, maka akan mengganggu proses metabolisme dalam hati dan kemudian akan menyebabkan kerusakan struktur jaringan sel hepar berupa nekrosis hati. Nekrosis pada sel hati biasanya ditandai dengan adanya inti sel hati yang terlihat menyusut, batasannya tidak teratur dan berwarna gelap, dimana merupakan ciri-ciri dari piknotik. Inti piknotik merupakan pengerutan inti akibat dari homogenisasi sitoplasma dan peningkatan eosinofilik. Setelah terjadinya piknotik, inti hati dapat hancur dan meninggalkan pecahan-pecahan zat kromatin yang tersebar didalam sel, proses ini disebut dengan istilah karioreksis. Kemudian apabila inti selnya mati dikarenakan kehilangan kemampuan untuk diwarnai maka proses ini disebut dengan kariolisis (Aisyah, 2015). Menurut Boya (2011) menyatakan bahwa inti piknotik merupakan tahap awal dari nekrosis, dan nekrosis ditandai dengan adanya perubahan pada inti sel hati.

Ekstrak kombinasi benalu teh dan benalu mangga (EBTBM) yang masuk melalui saluran cerna akan mengalami metabolisme pertama di dalam hati, dikarenakan hati merupakan tempat metabolisme utama yang akan mendetoksifikasi dan mengeliminasi semua toksik baik yang endogen maupun eksogen. Oleh karena itu hati merupakan objek kerusakan potensial dari berbagai macam senyawa kimia farmasi dan lingkungan yang tak terhitung jumlahnya. Cedera merupakan hasil dari berbagai macam hal seperti toksin langsung, konvensi hepar terhadap suatu xenobiotik menjadi toksin aktif dan melalui mekanisme imun (Crawford, 2013).

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan maka dapat disimpulkan bahwa pemaparan kombinasi ekstrak benalu teh dan benalu mangga (EBTBM) pada tikus wistar (*Rattus novergicus*) secara subkronik selama 28 hari dengan dosis 250 mg/KgBB, 500 mg/KgBB, dan 1000 mg/KgBB sebagai berikut:

1. Pemberian ekstrak kombinasi benalu teh dan benalu mangga tidak menimbulkan efek toksik terhadap enzim transaminase (SGOT, SGPT) karena memiliki nilai yang tidak beda nyata antara kelompok kontrol dengan perlakuan.
2. Pemberian ekstrak kombinasi benalu teh dan benalu mangga tidak menimbulkan efek toksik terhadap fungsi ekskresi (bilirubin total, *direct* dan *indirect*) karena memiliki nilai yang tidak beda nyata antara kelompok kontrol dengan perlakuan.
3. Pemberian ekstrak kombinasi benalu teh dan benalu mangga tidak menimbulkan efek toksik terhadap fungsi sintesis (total protein, albumin, globulin) karena memiliki nilai yang tidak beda nyata antara kelompok kontrol dengan perlakuan.

5.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka peneliti memberi saran mengenai penelitian selanjutnya yaitu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai uji toksisitas Subkronik 90 hari pada parameter biokimia klinis, hematologi, histologi ekstrak metanolik kombinasi daun benalu teh dan dan daun benalu mangga pada tikus betina *Rattus novergicus*.

DAFTAR PUSTAKA

- Afdina, M. (2016). *Peran dan Fungsi Sel yang terdapat pada Organ Hepar*. Skripsi. Bandung: Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
- Aisyah, S, Budiman, H, Florenstina, D dan Aliza, D. (2015). Efek Pemberian Minyak Jelantah terhadap Gambaran Histopatologis Hati Tikus Putih. *Jurnal Media Veterinaria*. 9 (1): 23.
- Artanti, N., Firmansyah, T., & Darmawan, A. (2012). Bioactivities evaluation of Indonesian mistletoes (*Dendrophthoe pentandra* (L.) Miq.) leaves extracts. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2(1), 24–27.
- Athiroh AS, N., & Permatasari, N. (2012). Mekanisme Kerja Benalu Teh pada Pembuluh Darah. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 27(1), 1–7. <https://doi.org/10.21776/ub.jkb.2012.027.01.1>
- Athiroh, N. (2009). Kontraktilitas Pembuluh Darah Arteri Ekor Terpisah Dengan Atau Tanpa Endotel Setelah Pemberian Ekstrak *Scurrula oortiana* (Benalu Teh). *Jurnal Berkala Hayati Edisi Khusus 3D*, 31–34.
- Athiroh, N., Permatasari, N., Sargowo, D., & Widodo, M. A. (2014a). Antioxidative and blood pressure-lowering effects of *Scurrula atropurpurea* on deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *Biomarkers and Genomic Medicine*, 6(1), 32–36. <https://doi.org/10.1016/j.bgm.2014.01.001>
- Athiroh, N., Permatasari, N., Sargowo, D., & Widodo, M. A. (2014b). Effect of *Scurrula atropurpurea* on nitric oxide, endothelial damage, and endothelial progenitor cells of DOCA-salt hypertensive rats. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 17(8), 622–625.
- Athiroh, N., & Sulistyowati, E. (2013). *Scurrula atropurpurea* increases nitric oxide and decreases malondialdehyde in hypertensive rats. *Universa Medicina*, 32(1), 44–50.
- Athiroh, N and Sulistyowati, E. (2015). Evaluation of Methanolic Extract of *Scurrula atropurpurea* (BI.) Dans Sub-Chronic Exposure on Wistar Rat Liver. *AENSI Journal*. ISSN-1995-0756.
- Athiroh, N., & Wahyuningsih, D. (2017). Study Of Superoxide Dismutase And Malondialdehyde Concentrations In Mice After Administration Of Methanolic Extract of *Scurrula atropurpurea* (BL.). *Jurnal Kedokteran Hewan - Indonesian Journal of Veterinary Sciences*, 11(1), 19–22. <https://doi.org/10.21157/j.ked.hewan.v11i1.5431>
- Bakhsipour, M., Mafakheri, M., Kordrostami, M., Zakir, A., Rahimi, N., Feizi, F., & Mohseni, M. (2019). In vitro multiplication, genetic fidelity and phytochemical potentials of *Vaccinium arctostaphylos* L.: An endangered

- medicinal plant. *Industrial Crops and Products*, 141(September), 111812. <https://doi.org/10.1016/j.indcroP2019.111812>
- Blanco, A., & Blanco, G. (2017). Chapter 15 – Lipid Metabolism. In *Medical Biochemistry*. Academic Press.
- Boya, R.D. (2015). *Pengaruh Ekstrak Pasak Bumi (Eurycomalongifolia Jack) Terhadap Struktur Histologi Sel Hepar Mencit yang dipaparkan Parasetamol*. Skripsi. Universitas Sebelas Maret.
- BPOM. (2014). Persyaratan Mutu Obat Tradisional. *Badan Pengawas Obat Dan Makanan*, 1–25.
- BPOM RI. (2020). Peraturan Badan Pengawas Obat Dan Makanan Tentang Pedoman Uji Toksisitas Praktikum Secara in Vivo. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), 21–25. <http://www.elsevier.com/locate/scp>
- Caironi, P., & Gattinoni, L. (2012). The clinical use of albumin: the point of view of a specialist in intensive care. *Blood Transfus*, 7, 259–267. <https://doi.org/10.2450/2009.0002-09>
- Crawford JM. (2013). Liver and BILIARY Tract. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N. *Pathologic Basic of Disease 7th ed.* Philadelphia: Elsevier Saunders. P.903.
- Dalimartha, S. (2014). *Ramuan tradisional untuk pengobatan hepatitis*. Penebar Swadaya. <https://opac.perpusnas.go.id/DetailOpac.aspx?id=682441>
- Dewitri Merthayasa, J., Devi Jayanti, P., Indarjulianto, S., Hadi Permana, R., Liswardani Destinanda Agustina Dwi Wijayanti, N., Veteriner, S., Kedokteran Hewan, F., Gadjah Mada, U., & Farmakologi, D. (2019). Pengaruh Pemberian Serum Albumin Manusia terhadap Kadar Albumin dalam Darah pada Anjing dengan status Hipoalbuminemia The Effect of Human Serum Albumin Application to Albumin Blood Level in Hypoalbuminemia Dogs. *Jurnal Sain Veteriner*, 55281(2), 34–40. <https://doi.org/10.22146/jsv.34037>
- Dröge, W. (2012). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological Reviews*, 82(1), 47–95. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2001>
- Fitria, L., Lukitowati, F., & Kristiawati, D. (2019). Nilai Rujukan Untuk Evaluasi Fungsi Hati Dan Ginjal Pada Tikus (*Rattus Norvegicus* Berkenhout, 1769) Galur Wistar. *Jurnal Pendidikan Matematika Dan IPA*, 10(2), 81. <https://doi.org/10.26418/jpmipa.v10i2.34144>
- Flicek, P., Amode, M. R., Barrell, D., Beal, K., Brent, S., Carvalho-Silva, D., Clapham, P., Coates, G., Fairley, S., Fitzgerald, S., Gil, L., Gordon, L., Hendrix, M., Hourlier, T., Johnson, N., Kähari, A. K., Keefe, D., Keenan, S., Kinsella, R., Searle, S. M. J. (2012). Ensembl 2012. *Nucleic Acids Research*,

40 (D1). <https://doi.org/10.1093/nar/gkr991>

- Garner, B. C. (2011). Globulins. *Clinical Veterinary Advisor: The Horse*, 934–935. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-9979-6.00396-2>
- Govindaraghavan, S., S. N. J. (2015). Quality Assessment of Medicinal Herb and their extracts: Criteria and Prerequisites for Consistent Saffety and Efficacy of Herbal Medicines. *IJSBAR*, 363–371.
- Gredi, J., Taurina, W., & Andrie, M. (2017). *Efektivitas Analgetik Nanopartikel Kitosan-Ekstrak Etanol Daun Pepaya (Carica Papaya L .) Pada Mencit Putih Jantan (Analgesic Effectivty Of Nanoparticles Chitosan-Ethanol Leaf Extract Papaya (Carica Papaya L .) In White Male Mice (Mus Mucculus)*. 15(2), 228–234.
- Grotewold, E. (2016). The science of flavonoids. In *The Science of Flavonoids* (Issue February). <https://doi.org/10.1007/978-0-387-28822-2>
- Harrison, T. L., Shipstead, Z., Hicks, K. L., Hambrick, D. Z., Redick, T. S., & Engle, R. W. (2013). Working memory training may increase working memory capacity but not fluid intelligence. *Psychological Science*, 24(12), 2409–2419. <https://doi.org/10.1177/0956797613492984>
- Hernawati. (2012). *Gambaran Efek Toksik Etanol Pada Sel Hati*. Bandung.
- Hidayah, N. (2016). Utilization of Plant Secondary Metabolites Compounds (Tannin and Saponin) to Reduce Methane Emissions from Ruminant Livestock“, *WARTAZOA. Indonesian Bulletin of Animal and Veterinary Sciences*, 11(2), pp. 89–98.
- Hikmah, U., Athiroh, N., & Santoso, H. (2017). Kajian Subkronik Ekstrak Metanolik *Scurrula atropurpurea* (Bl.) Dans terhadap Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase Tikus Wistar Betina Sub-Chronic Study of *Scurrula atropurpurea* (Bl.) Dans Methanolic Extract toward SGOT Level in Female Wistar Rats. *Jurnal Ilmiah BIOSAIN TROPIS (BIOSCIENCE-TROPIC*, 2, 30–35.
- Hsu, C.-Y., Chao, P.-Y., Hu, S.-P., & Yang, C.-M. (2013). The Antioxidant and Free Radical Scavenging Activities of Chlorophylls and Pheophytins. *Food and Nutrition Sciences*, 04(08), 1–8. <https://doi.org/10.4236/fns.2013.48a001>
- Ifeoma, O., & Oluwakanyinsol, S. (2013). Screening of Herbal Medicines for Potential Toxicities. *New Insights into Toxicity and Drug Testing*, June. <https://doi.org/10.5772/54493>
- Irfan, I. Z., Esfandiari, A., & Choliq, C. (2014). Profil protein total, albumin, globulin dan rasio albumin globulin sapi pejantan. *Jurnal Ilmu Ternak Dan Veteriner*, 19(2). <https://doi.org/10.14334/JITV.V19I2.1040>

- Isbaniah, F., Wiyono, W. H., Yunus, F., Setiawati, A., Totzke, U., & Verbruggen, M. A. (2011). Echinacea purpurea along with zinc, selenium and vitamin C to alleviate exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Results from a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 36(5), 568–576. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2010.01212.x>
- Isti, Q., Hariani, S. A., & Murdiah, S. (2015). Identifikasi tumbuhan berbiji (spermatophyta) di lingkungan kampus Universitas Jember. *Jurnal Bioedukasi*, XIII(2), 13–20.
- Javanmardi, J. Stushnoff, C. Locke, and J.M. Vicanco. (2013). Antioxidant Activity and Total Phenolic Content of Irania Ocimum Accesions. *Journal Food Chem.* 83 (4):547-550.
- Juatmadja, B. A., Putu, I. W., Yasa, S., & Dewi, D. A. P. R. (2013). The correlation of transaminases and liver diseases. *Bali Journal of Medical and Health Sciences*, 1(1), 1–11.
- Kaslow, J. E. (2010). *Analysis of Serum Protein*. Santa Ana: 720 North Tustin Avenue Suite 104, CA.
- Kee, J. L. (2017). *Pedoman Pemeriksaan Laboratorium & Diagnostik Edisi 6*. EGC.
- Kurniasih, N., Kusmiyati, M., Nurhasnah, Puspita Sari, R., & Wafdan, R. (2015). Potensi daun sirsak, daun binahong, dan daun benalu sebagai antioksidan pencegah kanker. *Jurnal Istek*, 9(1), 162–184.
- Lu, Frank C. (2020). *Toksikologi Dasar*. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Mahyan, A., Athiroh, N., & Santoso, H. (2016). Paparan 28 Hari Ekstrak Metanolik *Scurrula Atropurpurea* Terhadap Kadar SGPT Tikus Betina. *Biosaintropis (Bioscience-Tropic)*, 2(1), 53–58.
- Malaguarnera, G., Cataudella, E., Giordano, M., Nunnari, G., Chisari, G., & Malaguarnera, M. (2012). Toxic hepatitis in occupational exposure to solvents. *World Journal of Gastroenterology*, 18(22), 2756–2766. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i22.2756>
- Maulina, N. (2014). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Manggis (*Garcinia Mangostana* L) Terhadap Perubahan Makroskopik Hati Mencit Jantan (*Mus Musculus* L) Strain Ddw Setelah Diberi Monosodium Glutamate (MSG). *Jurnal Farmasi Higea*, 1(1), 37–44. <http://hellis.litbang.kemkes.go.id:8080/handle/123456789/83941>
- Mensah, J. K., Okoli, R. I., Turay, A. A., & Ogie-Odia, E. A. (2019). Phytochemical Analysis of Medicinal Plants Used for the Management of Hypertension by Esan people of Edo State, Nigeria. *Ethnobotanical Leaflets*, 13 (January), 1273–1287.

- Mihmiditi, L and Athiroh, N. (2017), Metanolic Extraction of (*Scurrula atropurpurea* (Bl.) Dans) Effect which is given 90-Days Sub-chronic on Female Rats (*Rattus norvegicus*) toward Necrosis of Brain^o, *Biosaintropis (Bioscience-Tropic)*, 3(2), pp. 16–23.
- Muchtaromah, B., Ahmad, M., Romaidi, R., Nazilah, L. A., & Naja, N. A. (2018). Antibacterial activity of water and ethanol extract of *Allium sativum*, Curcuma, and *Acorus calamus* combination. *Berkala Penelitian Hayati*, 24(1), 8–15. <https://doi.org/10.23869/bphjbr.24.1.20182>
- Muchtaromah, B., Ahmad, M., S, E. K., A, Y. M., & A, V. L. (2017). Phytochemicals, Antioxidant and Antifungal Properties of *Acorus calamus*, *Curcuma mangga*, and *Allium sativum*. *KnE Life Sciences*, 3(6), 93. <https://doi.org/10.18502/cls.v3i6.1119>
- Muchtaromah, B., Annisa, R., & Sofiya, S. (2019). Pengaruh Poliherbal Ekstrak Jeringau, Temu Mangga Dan Bawang Putih Pada Fungsi Hepar Tikus (*Rattus norvegicus*). *Biosel: Biology Science and Education*, 8(1), 71. <https://doi.org/10.33477/bs.v8i1.848>
- Munawaroh, N.S., Athiroh, N., Santoso H. (2016). Paparan 28 Hari Ekstrak Metanolik *Scurulla atropurpurea* (Bl.) Dans. Terhadap Kadar SGPT Tikus Betina. *Jurnal Biosaintropis* 2 (1), 53-58.
- Natalia, Eka dessy. (2013). *Uji Toksisitas Tepung Glukomanan (Amorphopalus blume) Dengan Penentuan LETHAL DOSE (LD₅₀) dan Pengaruhnya Terhadap Fungsi Hati Dan Ginjal Tikus Wistar*. Skripsi. Malang: Jurusan Teknologi Hasil Pertanian Fakultas Teknologi Pertanian Universitas Brawijaya.
- Natalia, E. D., Widjanarko, S. B., & Ningtyas, D. W. (2014). Acute Toxicity Test Of Glucomannan Flour (*A . muelleri* Blume) Toward Potassium Of Wistar Rats. *Jurnal Pangan Dan Agroindustri*, 2(1), 132–136.
- Ndrepepa, G. (2021). Aspartate aminotransferase and cardiovascular disease - A narrative review. *Journal of Laboratory and Precision Medicine*, 6 (January). <https://doi.org/10.21037/jlpm-20-93>
- Nida, H. (2020) „Uji Toksisitas Subkronik 28 Hari Ekstrak Metanolik Kombinasi Daun Benalu The dan Benalu Mangga Terhadap Fungsi Hepar Pada Tikus (*Rattus norvegicus*) Betina^o. Malang: Universitas Islam Malang.
- Nirmala Sari, A. (2015). Antioksidan Alternatif Untuk Menangkal Bahaya Radikal Bebas Pada Kulit. *Elkawanie: Journal of Islamic Science and Technology*, 1(1), 63–68. www.jurnal.ar-raniry.com/index.php/elkawanie
- Ohashi, K., Winarno, H., Mukai, M., Inoue, M., Prana, M. S., Simanjuntak, P., & Shibuya, H. (2013). Indonesian medicinal plants. XXV. Cancer cell invasion inhibitory effects of chemical constituents in the parasitic plant *Scurrula*

- atropurpurea* (Loranthaceae). *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 51(3), 343–345. <https://doi.org/10.1248/CPB.51.343>
- Olegune, U. (2015). *Manfaat Benalu Teh Bagi Kesehatan*. <http://manfaatdaunku.blogspot.co.id/2014/12/manfaatbenalutehbagikesehatan.html>
- Pen, D., Ekspor, W., & September, E. (2014). *Obat herbal tradisional*. *September*, 1–20.
- Phelps, C. A., & Mayer, J. (2012). Globulins. *Clinical Veterinary Advisor: Birds and Exotic Pets*, 618–619. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-3969-3.00360-7>
- Quthb, S. (2018). *V c h u k t " H k " \ j k (Cetakan ke) " G e m a l i n s a n i . p " L k n k f " :*
- RI, D. A. (2019). *AL Quran dan Terjemahannya Special for Woman*. PT Sygma Examedia Arkanlema.
- Sammad, F. H. A., Atiroh, N., & Santoso, H. (2017). Pemberian Ekstrak Metanolik *Scurulla atropurpurea* (Bl) Dans Secara Subkronik Terhadap Protein Total Dan Albumin Tikus Betina. *Jurnal Ilmiah BIOSAIN TROPIS (BIOSCIENCE-TROPIC)*, 2(2), 49–54.
- Sembiring, H. B., Lenny, S., & Marpaung, L. (2016). Aktivitas Antioksidan Senyawa Flavonoida Dari Daun Benalu Kakao (*Dendrophthoe pentandra* (L.) Miq.). *Chimica et Natura Acta*, 4(3), 117. <https://doi.org/10.24198/cna.v4.n3.10920>
- Senja, N. O., Widyastuti, S. K., & Erawan, I. G. M. K. (2020). Kadar Protein Total Serum Sapi Bali Betina di Sentra Pembibitan Sapi Bali Desa Sobangan, Badung. *Indonesia Medicus Veterinus*, 9(4), 502–511. <https://doi.org/10.19087/imv.2020.9.4.502>
- Sloane. (2014). *Lokasi: Anatomi dan Fisiologi untuk pemula*. <https://onesearch.id/Record/IOS2720.slims-30632>
- Solikin (2016), Upaya Perbanyak Generatif Benalu: *Dendrophthoe pentandra* (L.) Miq. Pasuruan".
- Sudoyo, A. W. (2016). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Edisi IV Jilid 2*. https://perpustakaan.fk.ui.ac.id/opac/index.php?p=show_detail&id=26957&keywords=
- Sunaryo, S. (2012). Pemasaran Benalu *Dendrophthoe pentandra* (L.) Miq. pada Tanaman Koleksi Kebun Raya Cibodas, Jawa Barat. *Jurnal Natur Indonesia*, 11(1), 48. <https://doi.org/10.31258/jnat.11.1.48-58>
- Susanty, S., & Bachmid, F. (2016). Perbandingan Metode Ekstraksi Maserasi Dan Refluks Terhadap Kadar Fenolik Dari Ekstrak Tongkol Jagung (*Zea mays* L.).

Jurnal Konversi, 5(2), 87. <https://doi.org/10.24853/konversi.5.2.87-92>

- Syazana, A, Zainuddin, N dan Sul'ain, M. (2014). Phytochemical Analysis, Toxicity and Cytotoxicity Evaluation of *Dendrophthoe pentandra* Leaves Extracts No Title. *Internasional Journal of Applied Biological and Pharmaceutical Technology*.
- Tang, X., Tang, P., & Liu, L. (2017). Molecular structure–Affinity relationship of Flavonoids in Lotus leaf (*Nelumbo nucifera* Gaertn.) on Binding to Human serum albumin and Bovine serum albumin by Spectroscopic Method. *Molecules*, 22(7). <https://doi.org/10.3390/molecules22071036>
- Vargas, A. J., & Burd, R. (2010). Hormesis and synergy: Pathways and mechanisms of quercetin in cancer prevention and management. *Nutrition Reviews*, 68(7), 418–428. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2010.00301.x>
- Zahroh, D. F. et al. (2017). Efek Pemberian Ekstrak Metanolik *Scurrula atropurpurea* (Bl) Dans Terhadap Kadar Kolesterol Tikus Wistar Secara Subkronik Effect of *Scurrula atropurpurea* (Bl) Dans Methanolic Extract to Cholesterol Level of Wistar Rat in Sub-Chronic“, *Jurnal Ilmiah Biosaintropis (Bioscience-Tropic*, 3, pp. 8–14.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Analisis SPSS

FAAL HEPAR

1. BILIRUBIN TOTAL (N/H/A: ok)

Normalitas

		Tests of Normality					
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	perlakuan	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
bil_tot	kontrol	.233	5	.200*	.884	5	.329
	p1	.231	5	.200*	.943	5	.685
	p2	.291	5	.191	.905	5	.440
	p3	.310	5	.131	.871	5	.272

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Homogenita

		Test of Homogeneity of Variances			
		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
bil_tot	Based on Mean	.072	3	16	.974
	Based on Median	.056	3	16	.982
	Based on Median and with adjusted df	.056	3	14.479	.982
	Based on trimmed mean	.070	3	16	.975

One Way Anova

ANOVA					
bil_tot					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.001	3	.000	.556	.652
Within Groups	.008	16	.000		
Total	.008	19			

Post Hoc

Multiple Comparisons

Dependent Variable: bil_tot

Tukey HSD

(I) perlakuan	(J) perlakuan	Mean Difference			95% Confidence Interval	
		(I-J)	Std. Error	Sig.	Lower Bound	Upper Bound
kontrol	p1	-.01600	.01386	.662	-.0556	.0236
	p2	-.01200	.01386	.822	-.0516	.0276
	p3	-.00400	.01386	.991	-.0436	.0356
p1	kontrol	.01600	.01386	.662	-.0236	.0556
	p2	.00400	.01386	.991	-.0356	.0436
	p3	.01200	.01386	.822	-.0276	.0516
p2	kontrol	.01200	.01386	.822	-.0276	.0516
	p1	-.00400	.01386	.991	-.0436	.0356
	p3	.00800	.01386	.937	-.0316	.0476
p3	kontrol	.00400	.01386	.991	-.0356	.0436
	p1	-.01200	.01386	.822	-.0516	.0276
	p2	-.00800	.01386	.937	-.0476	.0316

2. BILIRUBIN *DIRECT* (N: no /H: no/A: ok/P: ok)

Normalitas

Tests of Normality

	Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Bil_Direk	Kontrol	.300	5	.161	.883	5	.325
	PI	.367	5	.026	.684	5	.006
	PII	.372	5	.022	.828	5	.135
	PIII	.367	5	.026	.684	5	.006

a. Lilliefors Significance Correction

Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Bil_Direk	Based on Mean	.438	3	16	.729
	Based on Median	.118	3	16	.948
	Based on Median and with adjusted df	.118	3	12.703	.948

Based on trimmed mean	.364	3	16	.780
-----------------------	------	---	----	------

One Way Anova

ANOVA

Bil_Direk

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.000	3	.000	1.739	.191
Within Groups	.002	20	.000		
Total	.002	23			

ANOVA

Bil_Direk

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.001	3	.000	4.058	.025
Within Groups	.001	16	.000		
Total	.002	19			

Post Hoc

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Bil_Direk

Tukey HSD

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference		Sig.	95% Confidence Interval	
		(I-J)	Std. Error		Lower Bound	Upper Bound
Kontrol	PI	-.00400	.00480	.838	-.0177	.0097
	PII	-.01200	.00480	.098	-.0257	.0017
	PIII	.00400	.00480	.838	-.0097	.0177
PI	Kontrol	.00400	.00480	.838	-.0097	.0177
	PII	-.00800	.00480	.371	-.0217	.0057
	PIII	.00800	.00480	.371	-.0057	.0217
PII	Kontrol	.01200	.00480	.098	-.0017	.0257
	PI	.00800	.00480	.371	-.0057	.0217
	PIII	.01600*	.00480	.020	.0023	.0297
PIII	Kontrol	-.00400	.00480	.838	-.0177	.0097
	PI	-.00800	.00480	.371	-.0217	.0057
	PII	-.01600*	.00480	.020	-.0297	-.0023

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

3. BILIRUBIN *INDIRECT* (N: no/H: ok/A: ok/P: ok)

Normalitas

		Tests of Normality					
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Perlakuan	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Bil_Indirek	Kontrol	.246	5	.200 [*]	.956	5	.777
	PI	.300	5	.161	.908	5	.453
	PII	.221	5	.200 [*]	.902	5	.421
	PIII	.251	5	.200 [*]	.868	5	.257

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Homogenitas

		Test of Homogeneity of Variances			
		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Bil_Indirek	Based on Mean	.984	3	16	.425
	Based on Median	.585	3	16	.633
	Based on Median and with adjusted df	.585	3	13.661	.635
	Based on trimmed mean	.996	3	16	.420

One Way Anova

ANOVA					
Bil_Indirek					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.000	3	.000	.420	.741
Within Groups	.005	16	.000		
Total	.005	19			

Post Hoc

Multiple Comparisons					
Dependent Variable: Bil_Indirek					
Tukey HSD					
(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	

		Mean Difference (I-J)			Lower Bound	Upper Bound
Kontrol	PI	-.00800	.01127	.892	-.0402	.0242
	PII	.00400	.01127	.984	-.0282	.0362
	PIII	-.00400	.01127	.984	-.0362	.0282
PI	Kontrol	.00800	.01127	.892	-.0242	.0402
	PII	.01200	.01127	.715	-.0202	.0442
	PIII	.00400	.01127	.984	-.0282	.0362
PII	Kontrol	-.00400	.01127	.984	-.0362	.0282
	PI	-.01200	.01127	.715	-.0442	.0202
	PIII	-.00800	.01127	.892	-.0402	.0242
PIII	Kontrol	.00400	.01127	.984	-.0282	.0362
	PI	-.00400	.01127	.984	-.0362	.0282
	PII	.00800	.01127	.892	-.0242	.0402

4. SGOT (N: no,H: ok/A:ok/P:ok)

Normalitas

		Tests of Normality					
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Perlakuan	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
SGOT	kontrol	.300	5	.161	.876	5	.293
	PI	.319	5	.108	.777	5	.052
	PII	.244	5	.200*	.879	5	.307
	PIII	.241	5	.200*	.893	5	.375

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Homogenitas

SGOT

Tukey HSD^a

Perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05
PI	5	205.00
PIII	5	205.20
kontrol	5	210.00

PII	5	220.60
Sig.		.963

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.

Test of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
SGOT	Based on Mean	9.347	3	16	.001
	Based on Median	2.008	3	16	.153
	Based on Median and with adjusted df	2.008	3	10.758	.173
	Based on trimmed mean	9.329	3	16	.001

One Way Anova

ANOVA

SGOT

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	801.200	3	267.067	.100	.959
Within Groups	42870.000	16	2679.375		
Total	43671.200	19			

Post Hoc

Multiple Comparisons

Dependent Variable: SGOT

Tukey HSD

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
kontrol	PI	5.000	32.738	.999	-88.66	98.66
	PII	-10.600	32.738	.988	-104.26	83.06
	PIII	4.800	32.738	.999	-88.86	98.46
PI	kontrol	-5.000	32.738	.999	-98.66	88.66
	PII	-15.600	32.738	.963	-109.26	78.06
	PIII	-.200	32.738	1.000	-93.86	93.46
PII	kontrol	10.600	32.738	.988	-83.06	104.26
	PI	15.600	32.738	.963	-78.06	109.26

	PIII	15.400	32.738	.965	-78.26	109.06
PIII	kontrol	-4.800	32.738	.999	-98.46	88.86
	PI	.200	32.738	1.000	-93.46	93.86
	PII	-15.400	32.738	.965	-109.06	78.26

5. SGPT (ok)

Normalitas

		Tests of Normality					
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Perlakuan	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
SGPT	kontrol	.231	5	.200*	.895	5	.384
	PI	.230	5	.200*	.891	5	.365
	PII	.205	5	.200*	.923	5	.552
	PIII	.223	5	.200*	.867	5	.254

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Homogenitas

		Test of Homogeneity of Variances			
		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
SGPT	Based on Mean	2.312	3	16	.115
	Based on Median	1.367	3	16	.289
	Based on Median and with adjusted df	1.367	3	9.550	.311
	Based on trimmed mean	2.312	3	16	.115

One Way Anova

ANOVA					
SGPT					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	5137.638	3	1712.546	1.539	.243
Within Groups	17799.000	16	1112.438		
Total	22936.638	19			

Post Hoc

Multiple Comparisons

Dependent Variable: SGPT

Tukey HSD

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference		Sig.	95% Confidence Interval	
		(I-J)	Std. Error		Lower Bound	Upper Bound
kontrol	PI	-2.9000	21.0944	.999	-63.252	57.452
	PII	-28.3000	21.0944	.551	-88.652	32.052
	PIII	16.5000	21.0944	.861	-43.852	76.852
PI	kontrol	2.9000	21.0944	.999	-57.452	63.252
	PII	-25.4000	21.0944	.633	-85.752	34.952
	PIII	19.4000	21.0944	.795	-40.952	79.752
PII	kontrol	28.3000	21.0944	.551	-32.052	88.652
	PI	25.4000	21.0944	.633	-34.952	85.752
	PIII	44.8000	21.0944	.188	-15.552	105.152
PIII	kontrol	-16.5000	21.0944	.861	-76.852	43.852
	PI	-19.4000	21.0944	.795	-79.752	40.952
	PII	-44.8000	21.0944	.188	-105.152	15.552

6. TOTAL PROTEIN (N:no/H:ok/A:ok/p:ok)

Normalitas

Tests of Normality

	Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Tot_Protein	kontrol	.197	5	.200*	.923	5	.553
	PI	.381	5	.017	.788	5	.065
	PII	.178	5	.200*	.958	5	.795
	PIII	.273	5	.200*	.866	5	.250

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Homogenitas

Tot_Protein

Tukey HSD^a

Perlakuan	N	Subset for alpha
		= 0.05
PII	5	1 8.0580

PIII	5	8.2420
PI	5	8.2520
kontrol	5	8.7940
Sig.		.237

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.

Test of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Tot_Protein	Based on Mean	3.874	3	16	.029
	Based on Median	1.422	3	16	.273
	Based on Median and with adjusted df	1.422	3	4.726	.345
	Based on trimmed mean	3.145	3	16	.054

One Way Anova

ANOVA

Tot_Protein

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1.515	3	.505	1.458	.263
Within Groups	5.540	16	.346		
Total	7.054	19			

Post Hoc

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Tot_Protein

Tukey HSD

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference			95% Confidence Interval	
		(I-J)	Std. Error	Sig.	Lower Bound	Upper Bound
kontrol	PI	.54200	.37214	.485	-.5227	1.6067
	PII	.73600	.37214	.237	-.3287	1.8007
	PIII	.55200	.37214	.470	-.5127	1.6167
PI	kontrol	-.54200	.37214	.485	-1.6067	.5227
	PII	.19400	.37214	.953	-.8707	1.2587
	PIII	.01000	.37214	1.000	-1.0547	1.0747
PII	kontrol	-.73600	.37214	.237	-1.8007	.3287

	PI		-.19400	.37214	.953	-1.2587	.8707
	PIII		-.18400	.37214	.959	-1.2487	.8807
PIII	kontrol		-.55200	.37214	.470	-1.6167	.5127
	PI		-.01000	.37214	1.000	-1.0747	1.0547
	PII		.18400	.37214	.959	-.8807	1.2487

7. ALBUMIN (ok)

Normalitas

		Tests of Normality					
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Perlakuan	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Albumin	kontrol	.163	5	.200*	.978	5	.924
	PI	.243	5	.200*	.866	5	.249
	PII	.203	5	.200*	.946	5	.708
	PIII	.305	5	.144	.873	5	.281

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Albumin	Based on Mean	.879	3	16	.473
	Based on Median	.413	3	16	.746
	Based on Median and with adjusted df	.413	3	10.697	.747
	Based on trimmed mean	.799	3	16	.512

One Way Anova

ANOVA

Albumin					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.104	3	.035	1.813	.185
Within Groups	.307	16	.019		
Total	.411	19			

Post Hoc

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Albumin

Tukey HSD

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
kontrol	PI	-.04000	.08756	.967	-.2905	.2105
	PII	.10000	.08756	.670	-.1505	.3505
	PIII	-.09800	.08756	.683	-.3485	.1525
PI	kontrol	.04000	.08756	.967	-.2105	.2905
	PII	.14000	.08756	.407	-.1105	.3905
	PIII	-.05800	.08756	.910	-.3085	.1925
PII	kontrol	-.10000	.08756	.670	-.3505	.1505
	PI	-.14000	.08756	.407	-.3905	.1105
	PIII	-.19800	.08756	.149	-.4485	.0525
PIII	kontrol	.09800	.08756	.683	-.1525	.3485
	PI	.05800	.08756	.910	-.1925	.3085
	PII	.19800	.08756	.149	-.0525	.4485

8. GLOBULIN (n:no/h:ok/a:no/p:no)

Normalitas

Tests of Normality

	Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Globulin	kontrol	.184	5	.200*	.944	5	.692
	PI	.269	5	.200*	.894	5	.376
	PII	.224	5	.200*	.914	5	.493
	PIII	.290	5	.196	.858	5	.222

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Globulin	Based on Mean	2.500	3	16	.097
	Based on Median	.699	3	16	.566

Based on Median and with adjusted df	.699	3	11.228	.572
Based on trimmed mean	2.405	3	16	.105

One Way Anova

ANOVA

Globulin

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.004	3	.001	.453	.719
Within Groups	.050	16	.003		
Total	.054	19			

Post Hoc

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Globulin

Tukey HSD

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference		Sig.	95% Confidence Interval	
		(I-J)	Std. Error		Lower Bound	Upper Bound
kontrol	PI	.03600	.03531	.741	-.0650	.1370
	PII	.00800	.03531	.996	-.0930	.1090
	PIII	.02800	.03531	.857	-.0730	.1290
PI	kontrol	-.03600	.03531	.741	-.1370	.0650
	PII	-.02800	.03531	.857	-.1290	.0730
	PIII	-.00800	.03531	.996	-.1090	.0930
PII	kontrol	-.00800	.03531	.996	-.1090	.0930
	PI	.02800	.03531	.857	-.0730	.1290
	PIII	.02000	.03531	.941	-.0810	.1210
PIII	kontrol	-.02800	.03531	.857	-.1290	.0730
	PI	.00800	.03531	.996	-.0930	.1090
	PII	-.02000	.03531	.941	-.1210	.0810

Lampiran 2. Berat Badan (gram) Tikus Betina Minggu ke 1 sampai 4

No.	Perlakuan	Warna Label	BB Tikus Minggu ke-1	BB Tikus Minggu ke-2	BB Tikus Minggu ke-3	BB Tikus Minggu ke-4
1.	Kontrol 1	Merah	186	205	209	197
2.	Kontrol 2	Biru	160	171	183	178
3.	Kontrol 3	Hijau	161	176	185	187
4.	Kontrol 4	Ungu	161	166	174	178
5.	Kontrol 5	Orange	167	180	188	185
6.	P 1. 2	Biru	167	192	204	208
7.	P 1. 3	Hijau	173	160	163	151
8.	P 1. 5	Orange	155	166	165	161
9.	P 1. 6	Biru Merah	177	154	164	196
10.	P 1. 7	Biru Hijau	157	170	177	170
11.	P 2. 1	Merah	181	194	217	203
12.	P 2. 2	Biru	175	176	184	174
13.	P 2. 3	Hijau	156	168	169	169
14.	P 2. 4	Ungu	134	170	178	183
15.	P 2. 7	Biru Hijau	134	159	169	167
16.	P 3. 1	Merah	157	142	153	158
17.	P 3. 2	Biru	131	140	145	152
18.	P 3. 3	Hijau	153	161	164	165
19.	P 3. 4	Ungu	153	156	177	192
20.	P 3. 5	Orange	157	179	173	175

Lampiran 3. Berat (gram) Pakan Tikus Betina Perhari (Pagi dan Sore)

No.	Perlakuan	Warna Label	Berat (gram) Pakan Tikus Betina Pagi	Berat (gram) Pakan Tikus Betina Sore
1.	Kontrol 1	Merah	14	14
2.	Kontrol 2	Biru	14	14
3.	Kontrol 3	Hijau	14	14
4.	Kontrol 4	Ungu	14	14
5.	Kontrol 5	Orange	14	14
6.	P 1. 2	Biru	14	14
7.	P 1. 3	Hijau	14	14
8.	P 1. 5	Orange	14	14
9.	P 1. 6	Biru Merah	14	14
10.	P 1. 7	Biru Hijau	14	14
11.	P 2. 1	Merah	14	14
12.	P 2. 2	Biru	14	14
13.	P 2. 3	Hijau	14	14
14.	P 2. 4	Ungu	14	14
15.	P 2. 7	Biru Hijau	14	14
16.	P 3. 1	Merah	14	14
17.	P 3. 2	Biru	14	14
18.	P 3. 3	Hijau	14	14
19.	P 3. 4	Ungu	14	14
20.	P 3. 5	Orange	14	14

Lampiran 4. Kebutuhan Air Minum (ml) Tikus Betina Perhari (Pagi dan Sore)

No.	Perlakuan	Warna Label	Tikus Betina Pagi Hari (ml)	Tikus Betina Sore Hari (ml)
1.	Kontrol 1	Merah	15	15
2.	Kontrol 2	Biru	15	15
3.	Kontrol 3	Hijau	15	15
4.	Kontrol 4	Ungu	15	15
5.	Kontrol 5	Orange	15	15
6.	P 1. 2	Biru	15	15
7.	P 1. 3	Hijau	15	15
8.	P 1. 5	Orange	15	15
9.	P 1. 6	Biru Merah	15	15
10.	P 1. 7	Biru Hijau	15	15
11.	P 2. 1	Merah	15	15
12.	P 2. 2	Biru	15	15
13.	P 2. 3	Hijau	15	15
14.	P 2. 4	Ungu	15	15
15.	P 2. 7	Biru Hijau	15	15
16.	P 3. 1	Merah	15	15
17.	P 3. 2	Biru	15	15
18.	P 3. 3	Hijau	15	15
19.	P 3. 4	Ungu	15	15
20.	P 3. 5	Orange	15	15

Lampiran 5. Hasil Uji KLT Benalu Teh Dan Benalu Mangga

1) Benalu Teh

a) REKAPITULASI PERHITUNGAN SAMPEL RUTIN BENALU TEH

No	Nama Sampel	Berat Sampel (gram)	Area	KONS. TKR ($\mu\text{g/ml}$)	F. P (ml)	KONS. THT ($\mu\text{g/ml}$)
1	Marreta_UIN_Sp_5	0.0267	4,874.00	0.174	5.00	32.55
	Marreta_UIN_Sp_6	0.0267	4,464.00	0.162	5.00	30.34

b) REKAPITULASI PERHITUNGAN SAMPEL QUERCETIN BENALU TEH

No	Nama Sampel	Berat Sampel (gram)	Area	KONS. TKR ($\mu\text{g/ml}$)	F. P (ml)	KONS. THT ($\mu\text{g/ml}$)
1	SPL_QER_040816_INJ2	0.0267	33,452.00	3.40	5.00	636.36
	SPL_QER_040816_INJ3	0.0267	35,821.00	3.63	5.00	679.30

Keterangan	
THT	= Terhitung
TKR	= Terukur
FP	= Faktor Pengenceran

2) Benalu Mangga

a) REKAPITULASI PERHITUNGAN SAMPEL RUTIN BENALU MANGGA

Sampel	Penimbangan (mg)	Volume Penotolan (μL)	Luas Area (AUC)	Kadar (%)	Rata-rata (%)	SD
--------	------------------	------------------------------------	-----------------	-----------	---------------	----

Benalu Mangga	1,000.00	8.00	3,138.10	0.007	0.006	0.005
	1,000.00	8.00	3,600.00	0.011		
	1,000.00	8.00	2,249.20	0.001		

b) REKAPITULASI PERHITUNGAN SAMPEL QUECETIN BENALU MANGGA

Sampel	Penimbangan (mg)	Volume Penotolan (µL)	Luas Area (AUC)	Kadar (%)	Rata-rata (%)	SD
Benalu Mangga	1,000.00	8.00	1,1499.20	0.116	0.117	0.002
	1,000.00	8.00	1,1448.80	0.116		
	1,000.00	8.00	1,1775.50	0.116		

Keterangan :

Perhitungan menentukan perbandingan dosis kombinasi daun benalu teh dan daun benalu mangga.

	Penimbangan	Benalu Teh	Penimbangan	Benalu Mangga
Rutin	26,7 mg	32,33 µg/ml	1 mg	0,006 %
Quercetin	26,7 mg	636,36 µg/ml	1 mg	0,117 %

Rutin :

Benalu Teh = 26,7 mg = 32,55 µg /ml

Benalu Mangga = 1 mg = 0,006 %

Menyamakan satuan dalam bentuk persen :

Benalu Teh = 26,7 mg = 32,55 µg/ml → 1 µg/ml = 1 ppm → 1 ppm = 10.000 %

$$1 \text{ mg} = \frac{0,003255}{26,7} \% = 0,0001\%$$

$\frac{32,55 \text{ ppm}}{10.000} = 0,003255 \%$
--

Jadi, 1 gram Benalu Teh = 0,0001% kandungan rutin dan 1 gram Benalu mangga = 0,006 %

Quercetin :

Benalu Teh = 26,7 mg = 636,36 µg /ml

Benalu Mangga = 1 mg = 0,117 %

Menyamakan satuan dalam bentuk persen :

Benalu Teh = 26,7 mg = 636,36 µg/ml → 1 µg/ml = 1 ppm → 1 ppm = 10.000 %

$$1 \text{ mg} = \frac{0,063 \%}{26,7} = 0,002 \%$$

$$\frac{636,36 \text{ ppm}}{10.000} = 0,063 \%$$

Jadi, 1 gram Benalu Teh = 0,002 % kandungan quercetin dan 1 gram Benalu mangga = 0,117 %

Hasil Perhitungan :

	Penimbangan	Benalu Teh	Penimbangan	Benalu Mangga
Rutin	1 mg	0,0001%	1 mg	0,006 %
Quercetin	1 mg	0,002 %	1 mg	0,117 %

Setelah dilakukan perhitungan kadar rutin dan quercetin dari masing-masing sampel perbandingan antara benalu teh dan benalu mangga dalam pembuatan dosis adalah 3 : 1 (3 untuk ekstrak daun benalu teh dan 1 untuk ekstrak daun benalu mangga).

Lampiran 6. Perhitungan dosis kombinasi ekstrak daun benalu teh dan daun benalu mangga

1) Perhitungan untuk menentukan mg ekstrak yang akan dilarutkan dalam pelarut

$$\text{mg} = \frac{\text{Dosis} \times \text{BB}}{1000}$$

2) Perhitungan volume pelarut

$$\text{Volume Pelarut (VP)} = \frac{\text{mg}}{\text{Konsentrasi}} \text{ (ml)}$$

Contoh : Perhitungan pada tikus betina PI (Perlakuan 1) dosis 250 mg/Kg BB dengan berat badan tikus (gram) : 167 gr, 173 gr, 155 gr, 177 gr, dan 157 gr maka:

a) Perhitungan mg ekstrak

Dosis 250 /kgBB

Untuk 1x Penyondean

1. mg = —	,75	}
2. mg = —	,25	
3. mg = —	,75	
4. mg = —	,25	
5. mg = —	,25	
Jumlah	= 207,25 mg	
Rata-rata	= 41,45	

Untuk 5x Penyondean

41,75 x 5	= 208,75
43,25 x 5	= 216,25
38,75 x 5	= 193,75
44,25 x 5	= 221,25
39,25 x 5	= 196,25
Jumlah	= 1036,25 mg

b) Perhitungan volume pelarut (air)

Untuk 1x Penyondean

1. VP = —	= 2,01	}
2. VP = —	= 2,08	
3. VP = —	= 1,86	
4. VP = —	= 2,13	
5. VP = —	= 1,89	
Jumlah	= 9,97 ml	

Untuk 5x Penyondean

2,01 x 5	= 10,05
2,08 x 5	= 10,40
1,86 x 5	= 9,30
2,13 x 5	= 10,65
1,89 x 5	= 9,45
Jumlah	= 49,85 ml

dibulatkan 50 ml

Sehingga jumlah ekstrak yang dilarutkan dan volume pelarut adalah sebagai berikut:

Konsentrasi ekstrak Benalu Teh dan Benalu Mangga = 3 : 1

Sehingga:

$$\begin{aligned} \text{Benalu Teh} &= 1036,25 \times 0,75 \\ &= 777,18 \text{ mg} = 0,77 \text{ gram} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Benalu Mangga} &= 1036,25 \times 0,25 \\ &= 259,06 \text{ mg} = 0,25 \text{ gram} \end{aligned}$$

Jadi, 0,77 gram Benalu Teh dan 0,25 gram Benalu Mangga dilarutkan dalam 50 ml pelarut air (aquades)

Lampiran 7. Rekapitulasi Hasil Pemeriksaan Serum Tikus Wistar Betina (Rattus norvegicus) Fungsi Ginjal di Bromo Klinik

No	Perlakuan	Jenis Kelamin	'Autoanalyser C.Integra 400 plus		
			Fungsi Ginjal		
			Urea	BUN	Kreatinin
1	Kontrol 1	P	70,3	32,9	0,61
2	Kontrol 2	P	62,4	29,2	0,70
3	Kontrol 3	P	46,9	21,9	0,66
4	Kontrol 4	P	53,8	25,1	0,64
5	Kontrol 5	P	58,3	27,3	0,65
6	P 1. 2	P	53,3	24,9	0,65
7	P 1. 3	P	52,2	24,4	0,70
8	P 1. 5	P	48,8	22,8	0,61
9	P 1. 6	P	38,2	17,9	0,59
10	P 1. 7	P	73,8	34,5	0,64
11	P 2. 1	P	54,6	25,5	0,68
12	P 2. 2	P	72,5	33,9	0,65
13	P 2. 3	P	56,8	26,5	0,63
14	P 2. 4	P	60,9	28,5	0,60
15	P 2. 7	P	41,9	19,6	0,55
16	P 3. 1	P	47,7	22,3	0,69
17	P 3. 2	P	51,2	23,9	0,61
18	P 3. 3	P	57,3	26,8	0,64
19	P 3. 4	P	58,8	27,5	0,63
20	P 3. 5	P	52,0	24,3	0,66

Lampiran 8. DAFTAR ISTILAH

Alkaloid: Kelompok senyawa organik bersifat basa yang mengandung nitrogen, diperoleh dari tumbuhan dan hewan, banyak berkhasiat sebagai obat.

Amonia: Senyawa kimia dengan rumus NH_3 . Biasanya senyawa ini didapati berupa gas dengan bau tajam yang khas.

Analgesik: Obat untuk meredakan rasa nyeri tanpa mengakibatkan hilangnya kesadaran.

Analisis: Penyelidikan terhadap suatu peristiwa (karangan, perbuatan, dan sebagainya) untuk mengetahui keadaan yang sebenarnya (sebab-musabab, duduk perkaranya, dan sebagainya).

Angiospermae: Kelompok tumbuh-tumbuhan yang berbunga, mencakup sebagian besar jenis tumbuhan dari yang mikroskopis dan rerumputan sampai tumbuhan parasit dan tumbuhan pemakan daging, dari tumbuhan yang hidup hanya beberapa hari sampai berabad-abad.

Antibiotik: Kelompok obat yang digunakan untuk mengatasi dan mencegah infeksi bakteri.

Antioksidan: Molekul yang mampu memperlambat oksidasi molekul lain.

Antosianin: Kumpulan zat warna tanaman berwarna merah, biru dan lembayung (lazimnya bunga dan buah).

Apolipoprotein: Gugus protein pada lipoprotein.

Asam amino: Asam organik yang mengandung paling sedikit satu gugusan amino (NH_2) dan paling sedikit satu gugusan karboksil (COOH) atau turunannya, merupakan molekul dasar yang diikat satu sama lain melalui ikatan peptida dalam pembentukan molekul protein yang lebih besar.

Aterogenesis: Radang pada pembuluh darah manusia yang disebabkan penumpukan plak.

Augmentasi: Tahap terakhir dari proses pembentukan urin pada tubuh manusia.

Benalu: Tumbuhan yang menumpang pada tanaman lain dan mengisap makanan dari tanaman yang ditumpanginya.

Bioaktif: Senyawa kimia yang menghasilkan aktivitas biologis dalam sel.

Bioassay: Analisis atau pengukuran dari suatu zat untuk menentukan keberadaan dan dampaknya. Umumnya yang diuji adalah efek obat dan kadar hormon.

Biodiversity: Variasi bentuk dan/atau rupa jenis yang hidup dalam habitat yang sama dan dimakan oleh pemangsa.

Lanjutan Lampiran 8.

Biologi: Ilmu tentang keadaan dan sifat makhluk hidup (manusia, binatang, tumbuh-tumbuhan).

Biosintesis: Pembentukan senyawa kimia dalam sel-sel hidup.

Blood Urea Nitrogen (BUN): Pemeriksaan laboratorium yang bertujuan untuk menetapkan kadar nitrogen ureum dalam darah.

Degeneratif: Penurunan fungsi organ tubuh seiring bertambahnya usia.

Determinasi: Proses dalam menentukan nama/jenis tumbuhan secara spesifik.

Digesti: Proses pemecahan zat-zat makanan sehingga dapat diabsorpsi oleh saluran pencernaan.

Disfungsi: Keadaan organ kehilangan fungsi normal.

Disfungsi Endotel: Keadaan yang ditandai dengan ketidakseimbangan fungsi faktor relaksasi dan faktor kontraksi yang di produksi oleh endotel.

Diuretik: Obat yang dapat menambah kecepatan pembentukan urin.

DOCA-gram: *Deoxycorticosteron Acetate* senyawa untuk tikus model hipertensi.

Dosis: Akaran obat untuk sekali pakai (dimakan, diminum, disuntikkan, dan sebagainya) dalam jangka waktu tertentu.

Efisien: Tepat atau sesuai untuk mengerjakan (menghasilkan) sesuatu (dengan tidak membuang-buang waktu, tenaga, biaya).

Ekstraksi: Suatu proses pemisahan suatu zat berdasarkan perbedaan kelarutannya terhadap dua cairan tidak saling larut yang berbeda, biasanya air dan yang lainnya pelarut organik.

Enzim: Molekul protein yang kompleks yang dihasilkan oleh sel hidup dan bekerja sebagai katalisator dalam berbagai proses kimia di dalam tubuh makhluk hidup.

Epidemiologi: Ilmu tentang penyebaran penyakit menular pada manusia dan faktor yang dapat mempengaruhi penyebaran itu.

Esktrak: Zat yang dihasilkan dari ekstraksi bahan mentah secara kimiawi.

Estrogen : sekelompok senyawa steroid yang berfungsi terutama sebagai hormon seks wanita.

Fakultatif: Bersifat pilihan, boleh memilih salah satu bidang ilmu yang sesuai dengan bakat atau yang disukai (tentang jurusan bidang ilmu).

Farmakologi: Ilmu tentang interaksi antara obat, sistem, dan proses hidup untuk kepentingan diagnosis, pencegahan, perawatan, dan pengobatan penyakit.

Farmasi: Cara dan teknologi pembuatan obat serta cara penyimpanan, penyediaan, dan penyalurannya.

Fase diam: Salah satu komponen yang penting dalam proses pemisahan dengan kromatografi.

Filtrasi: Proses penyaringan.

Fisiologi: Cabang biologi yang berkaitan dengan fungsi dan kegiatan kehidupan atau zat hidup (organ, jaringan, atau sel).

Fitofarmaka: Obat herbal yang telah dibuktikan keamanan dan khasiatnya secara ilmiah melalui uji praklinis dan uji klinis bahan baku serta produk jadinya telah distandarisasi asli Indonesia.

Fitokimia: Ilmu tentang seluk-beluk senyawa kimia pada tumbuh-tumbuhan, khususnya gatra taksonominya.

Flavon: Bahan pewarna kuning terang yang berasal dari daun dan batang tanaman.

Flavonoid: Sekelompok metabolit sekunder tumbuhan tertentu; ada yang berupa pigmen, fitoaleksin, atau insektisida alamiah;

Fotosintesis: Pemanfaatan energi cahaya matahari (cahaya matahari buatan) oleh tumbuhan berhijau daun atau bakteri untuk mengubah karbondioksida dan air menjadi karbohidrat.

Glikosida: Senyawa asal gula dengan zat yang dapat terhidrolisis menjadi penyusunnya

Glomerulus Filtration Rate (GFR): laju rata-rata penyaringan darah yang terjadi di glomerulus yaitu sekitar 25% dari total curah jantung per menit, $\pm 1,300$ ml. LFG digunakan sebagai salah satu indikator menilai fungsi ginjal.

Glukosa: Zat gula sederhana yang banyak terdapat di dalam tumbuhan dan hewan.

Hemiparasit: Setengah parasite.

Herbarium: Sekumpulan contoh tumbuhan yang dikeringkan (diawetkan), diberi nama, disimpan, dan diatur berdasarkan sistem klasifikasi, digunakan dalam penelitian botani.

Hidrolisis: Reaksi kimia yang memecah molekul air (H_2O) menjadi kation hidrogen (H^+) dan anion hidroksida (OH^-) melalui suatu proses kimia.

Hipertensi: Tekanan darah atau denyut jantung yang lebih tinggi daripada normal karena penyempitan pembuluh darah atau gangguan lainnya.

Histopatologi: Cabang patologi yang berkaitan dengan sifat perubahan jaringan penyakit.

Homogen: Untuk menunjukkan bahwa suatu hal tersebut adalah sama baik itu sifatnya, tingkah lakunya dan karakteristiknya.

Lanjutan Lampiran 8.

Hortikultura: Seluk-beluk kegiatan atau seni bercocok tanam sayur-sayuran, buah-buahan, atau tanaman hias.

Implikasi: Suatu konsekuensi atau akibat langsung dari hasil penemuan suatu penelitian ilmiah.

Imunologi: Suatu cabang yang luas dari ilmu biomedis yang mencakup kajian mengenai semua aspek sistem imun (kekebalan) pada semua organisme.

In Vitro: Perlakuan yang diberikan dalam lingkungan terkendali diluar organisme hidup yang memiliki kesamaan dengan yang asli.

In Vivo: Perlakuan yang mengacu pada experiment menggunakan keseluruhan organisme hidup.

Inang: Organisme yang menampung virus, parasit, partner mutualisme, atau partner komensalisme, umumnya dengan menyediakan makanan dan tempat berlindung.

Inhibisi: Hambatan.

Intensif: Secara sungguh-sungguh dan terus menerus dalam mengerjakan sesuatu hingga memperoleh hasil yang optimal.

Inulin: Salah satu jenis fruktan atau polimer fruktosa (rantai gabungan monomer fruktosa) yang sebagian besar mengandung sekitar 35 unit fruktosa yang

dihubungkan satu sama lain dalam rantai lurus oleh ikatan β -2,1 glikosida (karbon 2 dari salah satu fruktosa dihubungkan ke karbon 1 fruktosa sebelumnya).

Isoflavon: Senyawa metabolit sekunder yang berasal dari tumbuh-tumbuhan terutama leguminosa.

Isolasi: Proses pengambilan atau pemisahan senyawa bahan alam dengan menggunakan pelarut yang sesuai.

Kapilaritas: Fenomena naik atau turunnya permukaan zat cair dalam suatu pipa kapiler (pipa dengan luas penampang yang sempit).

Karbohidrat: Senyawa organik karbon, hidrogen, dan oksigen, terdiri atas satu molekul gula sederhana atau lebih yang merupakan bahan makanan penting dan sumber tenaga (banyak terdapat dalam tumbuhan dan hewan).

Keanekaragaman hayati: Keseluruhan keanekaragaman makhluk yang diperlihatkan suatu daerah mulai dari keanekaragaman genetika, jenis, dan ekosistemnya.

Klasifikasi: Penyusunan bersistem dalam kelompok atau golongan menurut kaidah atau standar yang ditetapkan.

Klinis: Bersangkutan atau berdasarkan pengamatan klinik.

Lanjutan Lampiran 8.

KLT (Kromatografi Lapis Tipis): Salah satu metode pemisahan komponen menggunakan fase diam berupa plat dengan lapisan bahan *adsorben inert*.

Kolesterol: Lemak yang menyerupai alkohol, berkilau seperti mutiara, terdapat di dalam sel tubuh manusia dan hewan, terutama sel saraf dan otak, mempunyai peranan penting dalam pengangkutan lemak dan pembuatan hormone.

Kondensasi: Perubahan wujud benda ke wujud yang lebih padat, seperti gas (atau uap) menjadi cairan.

Konservasi: Pemeliharaan dan perlindungan sesuatu secara teratur untuk mencegah kerusakan dan kemusnahan dengan jalan mengawetkan.

Kreatinin: produk hasil reaksi hidrolisis pada fosfokreatina yang terjadi di otot, yang terjadi dengan ritme yang cukup konstan.

Lemak: Senyawa kimia tidak larut air yang disusun oleh unsur Karbon (C), Hidrogen (H), dan Oksigen (O).

Lignan: Senyawa kimia yang ditemukan pada dinding sel tanaman.

Lipoprotein : Struktur biokimia yang berisi protein dan lemak, yang terikat pada protein, yang memungkinkan lemak untuk bergerak melalui air pada bagian dalam dan di luar sel. Protein berfungsi untuk mengemulsi lipid (jika tidak disebut molekul lemak).

Liposom: Vesikel artifisial yang terdiri dari lipid bilayer. Liposom berguna sebagai pengangkut nutrisi dan obat-obatan farmasi

Makrofag : Sel pada jaringan yang berasal dari sel darah putih yang disebut monosit

Maserasi: Proses perendaman sampel menggunakan pelarut organik pada temperatur ruangan.

Maserator: Alat untuk maserasi.

Metabolisme: Pertukaran zat pada organisme yang meliputi proses fisika dan kimia, pembentukan dan penguraian zat di dalam badan yang memungkinkan berlangsungnya hidup.

Metabolit sekunder: senyawa metabolit yang tidak esensial bagi pertumbuhan organisme dan ditemukan dalam bentuk yang unik atau berbeda-beda antara spesies yang satu dan lainnya

Metabolit: Setiap bentuk hasil metabolisme.

Mikrogram: Satuan massa dalam sistem metrik yang besarnya sepersepuluh gram.

Mikroorganisme: Makhluk hidup sederhana yang terbentuk dari satu atau beberapa sel yang hanya dapat dilihat dengan mikroskop, berupa tumbuhan atau hewan yang biasanya hidup secara parasit atau saprofit, misalnya bakteri, kapang, amoeba.

Mikrosom : Fragmen RE dalam bentuk bulat yang diperoleh apabila suatu jaringan hati dihomogenisasi pada 10-100s.

Molekul: Sekumpulan atau sekelompok atom yang saling berikatan satu sama lainnya dengan sangat kuat atau kovalen, bermuatan netral dan dalam susunan tertentu serta cukup stabil.

Morfologi: Ilmu pengetahuan tentang bentuk luar dan susunan makhluk hidup.

Neurosains : Bidang ilmu yang mempelajari sistem saraf atau sistem neuron.

Obat tradisional: Obat yang diramu dari berbagai macam akar, kulit pohon, batang, bunga, buah, dan daun untuk berbagai macam penyakit.

OHT (Obat Herbal Terstandar): sediaan obat bahan alam yang telah dibuktikan keamanan dan khasiatnya secara ilmiah dengan uji praklinik dan bahan bakunya telah di standarisasi.

Oksidasi : Pelepasan elektron oleh sebuah molekul, atom, atau ion.

Oksidasi: Interaksi antara molekul oksigen dan semua zat yang berbeda.

Onkologi : Cabang ilmu kedokteran yang berfokus pada penyakit kanker.

Organisme: Segala jenis makhluk hidup (tumbuhan, hewan, dan sebagainya); susunan yang bersistem dari berbagai bagian jasad hidup untuk suatu tujuan tertentu.

Parasit: Organisme yang hidup dan mengisap makanan dari organisme lain yang ditempelinya.

Patologi : Kajian dan diagnosis penyakit melalui pemeriksaan organ, jaringan, cairan tubuh, dan seluruh tubuh (autopsi).

Pelarut: Zat yang melarutkan.

Pembuluh darah: Bagian dari sistem peredaran yang mengedarkan darah ke seluruh bagian tubuh manusia. Pembuluh ini mengedarkan sel-sel darah, nutrisi, dan oksigen ke jaringan tubuh serta mengangkut limbah dan karbondioksida untuk dikeluarkan dari tubuh.

Peroksida: Larutan berair dari hidrogen peroksida (HOOH atau H₂O₂).

Pestisida: Zat yang beracun untuk membunuh hama.

Pigmen: Zat yang mengubah warna cahaya tampak sebagai akibat proses absorpsi selektif terhadap panjang gelombang pada kisaran tertentu.

Pigmentasi: Pembentukan pigmen.

Lanjutan Lampiran 8.

Polar: Ukuran untuk penunjuk sifat bahwa sesuatu itu memiliki sepasang kutup.

Polaritas: pemisahan muatan listrik yang mengarah pada molekul atau gugus kimia yang memiliki momen listrik dipol atau multipol.

Poliamida: Suatu makromolekul dengan unit berulang yang dihubungkan oleh ikatan amida.

Proantosianidin: Senyawa jenis polifenol yang ditemukan di banyak.

Proliferasi : Fase sel saat mengalami pengulangan siklus sel tanpa hambatan.

Protein: Kelompok senyawa organik bernitrogen yang rumit dengan bobot molekul tinggi yang sangat penting bagi kehidupan; bahan organik yang susunannya sangat majemuk, yang terdiri atas beratus-ratus atau beribu-ribu asam amino, dan merupakan bahan utama pembentukan sel dan inti sel.

Quersetin: Salah satu senyawa flavonoid yang sangat kuat untuk menjaga keseluruhan tubuh kita.

Radikal bebas: Molekul oksigen yang dalam interaksinya dengan molekul lain kehilangan sebuah elektron di lingkaran terluar orbitnya sehingga jumlah elektronnya ganjil, bersifat tidak stabil dan cenderung mencari pasangan electron dari molekul lain yang berdekatan.

Radikal hidroksi: Berasal dari dekomposisi dari hidropersida (ROOH) atau dalam kimia atmosfer, dengan reaksi oksigen yang tereksitasi dengan air.

Reabsorpsi: cara dimana tubuh menyerap kembali kandungan yang diperluka oleh tubuh misalnya garam protein yang masih dalam bentuk albumin menjadi amonia + protein dan caitrin lain yag diperlukan badan malphigi.

Refluks: Teknik distilasi yang melibatkan kondensasi uap dan berbaliknya kondensat ini ke dalam sistem asalnya. Ini digunakan dalam distilasi industri dan laboratorium.

Regulasi: Kemampuan menyesuaikan hidup bagi organisme yang hidup dalam air asin dengan cara mempertahankan kandungan garam di dalam cairan tubuh agar tetap lebih rendah daripada air.

Reseptor estrogen: Salah satu anggota reseptor inti yang memperantarai aksi hormon estrogen di dalam tubuh.

Rotary vaporator: Alat yang berfungsi mengubah sebagian atau keseluruhan sebuah pelarut dari sebuah larutan dari bentuk cair menjadi uap.

Rufter : Robekan dinding rahim (uterus), dapat terjadi selama periode antenatal (pra-persalinan) saat induksi, selama proses persalinan dan kelahiran bahkan selama stadium ketiga persalinan.

Rutin: Senyawa turunan dari flavonoid.

Saponin: Zat aktif permukaan yang berasal dari tumbuhan yang larut dalam air yang membentuk larutan mirip sabun.

Sel Perifer : Bagian dari sistem saraf yang di dalam sarafnya terdiri dari **sel-sel** yang membawa informasi ke (**sel saraf sensorik**) dan dari (**sel saraf motorik**) sistem saraf pusat (SSP), yang terletak di luar otak dan sumsum tulang belakang.

Selulose mikrokristal: selulosa murni yang diisolasi dari alpa-selulosa sebagai pulp dengan asam mineral yang berasal dari bahan tanaman berserat.

Semi Parasit: Parasit yg mengambil makanan masih dalam bentuk bahan anorganik dari tubuh inangnya contohnya benalu yg mengambil air mineral dari hospes yg berupa pohon mangga dan selanjutnya benalu melakukan aktivitas fotosintetis sendiri.

Senyawa organik alam: Senyawa organik bahan alam adalah senyawa organik yang merupakan hasil proses metabolisme dalam organisme hidup.

Senyawa: Zat murni dan homogen yang terdiri atas dua unsur atau lebih yang berbeda dengan perbandingan tertentu, biasanya sifatnya sangat berbeda dari sifat unsur-unsurnya.

Simplisia: Bahan alamiah yang dipergunakan sebagai obat yang belum mengalami pengolahan apapun juga dan kecuali dikatakan lain, berupa bahan yang telah dikeringkan.

Sintesis: Paduan (campuran) berbagai pengertian atau hal sehingga merupakan kesatuan yang selaras.

Sistem biologi: Penggabungan dari beberapa cabang ilmu, seperti genomik (genomics), biokimia, dan biologi molekuler.

Steroid: Senyawa organik dengan struktur daur, khas yang satu dengan lainnya berbeda dengan rantai sampingnya.

Struktur kimia: Suatu pemodelan struktur senyawa kimia yang memberikan informasi tentang bagaimana suatu atom yang berbeda membentuk suatu molekul, atau agregat atom. Informasi ini termasuk geometri molekul, konfigurasi elektron dan, jika sesuai, struktur kristal.

Subkronis: Uji ketoksikan suatu senyawa yang diberikan dengan dosis berulang pada hewan uji tertentu.

Tanin: Kumpulan senyawa organik amorf yang bersifat asam dengan rasa sepat, ditemukan dalam banyak tumbuhan, digunakan sebagai bahan penyamak, bahan pembuat tinta, dan bahan pewarna.

Terpenoid: Kelompok senyawa metabolit sekunder yang terbesar, dilihat dari jumlah senyawa maupun variasi kerangka dasar strukturnya.

Toksikologi : Pemahaman mengenai pengaruh-pengaruh bahan kimia yang merugikan bagi organisme hidup.

Toksisitas: Tingkat merusaknya suatu zat jika dipaparkan terhadap organisme. Toksisitas dapat mengacu pada dampak terhadap seluruh organisme, seperti hewan, bakteri, atau tumbuhan, dan efek terhadap substruktur organisme, seperti sel (sitotoksisitas) atau organ tubuh seperti hati (hepatotoksisitas).

Triterpen: Senyawa yang kerangka karbonnya berasal dari enam satuan isoprena dan secara biosintesis diturunkan dari hidrokarbon C-30 asiklik, yaitu skualena, senyawa ini tidak berwarna, berbentuk kristal, bertitik leleh tinggi dan bersifat optis aktif.

Tropis: Mengenai daerah tropik (sekitar khatulistiwa) yang beriklim panas.

Ureum: produk akhir katabolisme protein dan asam amino yang diproduksi oleh hati dan didistribusikan melalui cairan intraseluler dan ekstraseluler ke dalam darah untuk kemudian difiltrasi oleh glomerulus dan sebagian direabsorpsi pada keadaan dimana urin terganggu

Zat Aktif: Suatu senyawa kimiawi yang terdapat di dalam suatu sumber alami (umumnya tumbuhan) yang memberikan sifat khusus dan karakteristik dari tanaman sumber tersebut.

Lampiran 9. Dokumentasi Penelitian

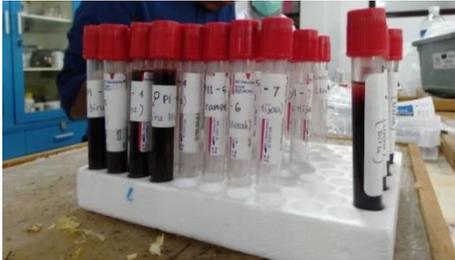
No.	Gambar	Keterangan
1.		<p>Membeli Daun Benalu Teh dan Daun Benalu Mangga di Toko Jamu Sumber Sehat Kapanjen</p>
2.		<p>Menimbang Daun Benalu Teh</p>
3.		<p>Menimbang Daun Benalu Mangga</p>

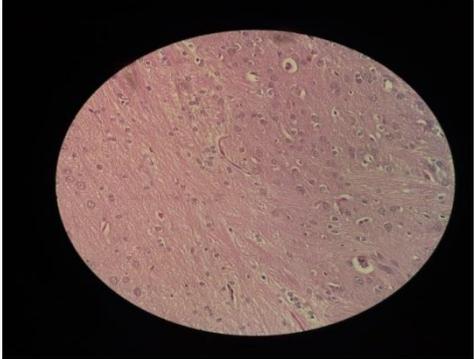
4.		<p>Proses Pengeringan Daun Benalu Teh dan Daun Benalu Mangga Menggunakan <i>Oven</i></p>
5.		<p>Proses Pengeringan Daun Benalu Teh dan Daun Benalu Mangga Menggunakan <i>Oven</i> dengan suhu 60°C</p>
6.		<p>Benalu yang sudah di <i>Oven</i></p>
7.		<p>Pembuatan simplisia bubuk daun benalu teh dan daun benalu mangga menggunakan <i>blender</i></p>

8.		Mengukur volume metanol untuk proses maserasi
10.		Proses maserasi sampel benalu teh dan daun benalu mangga
11.		Hasil maserasi di evaporasi di Balai Materia Medica Kota Batu
12.		Proses Evaporasi

13.		Sampel benalu yang sudah menjadi pasta
14.		Proses pelebelan kandang tikus
15.	 <p>(Dokumentasi Pribadi, 2019)</p>	Pemeliharaan tikus di <i>Animal House</i> Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang
16.		Tikus Wistar Betina <i>Rattus norvegicus</i>

		
17.		Menimbang pakan tikus
18.		<i>Ketamin</i> untuk bius
19.		Proses pembiusan pada tikus ssebelum di bedah
20.		Proses pembedahan tikus

		
21.		Proses pengambilan serum darah
22.		Serum darah yang di ambil dimasukkan dalam tabung darah <i>Vaculab EDTA 5ml</i>
23.		Serum darah tikus
24.		

		<p>Penimbangan berat organ</p>
<p>25.</p>		<p>Pemeriksaan Histopatologi</p>
<p>26.</p>		<p>Mikroskop Cahaya Binokuler Olympus</p>
<p>27.</p>		<p>Tim PTUPT</p>



KARTU KONSULTASI TESIS

Nama : Malia Anjani
NIM : 200602220002
Program Studi : Magister Biologi
Semester : Gasal
Pembimbing : Prof. Dr. Drh. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si.
Judul Tesis : Uji Toksisitas Subkronik Kombinasi Daun Benalu Teh dan Benalu Mangga Terhadap Fungsi Hepar Tikus (*Rattus norvegicus*) Melalui Analisis Biomarker Darah

No	Tanggal	Uraian Materi Konsultasi	TTD Pembimbing
1	5 Juni 2022	Konsultasi proposal tesis	
2	27 Juni 2022	Revisi proposal tesis	
3	25 Juli 2022	Revisi dan ACC proposal tesis	
4	15 Oktober 2022	Konsultasi hasil dan pembahasan tesis	
5	17 November 2022	Revisi dan ACC tesis	
6			
7			
8			
9			
10			

Malang, 2 Desember 2022

Pembimbing Tesis,



Prof. Dr. Drh. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si. NIP. 19710919 2000 03 2 001

Prof. Dr. Drh. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si. NIP. 19710919 2000 03 2 001



KARTU KONSULTASI TESIS

Nama : Malia Anjani
NIM : 200602220002
Program Studi : Magister Biologi
Semester : Gasal
Pembimbing : Dr. Nour Athiroh AS., S.Si., M.Kes
Judul Tesis : Uji Toksisitas Subkronik Kombinasi Daun Benalu Teh dan Benalu Mangga Terhadap Fungsi Hepar Tikus (*Rattus norvegicus*) Melalui Analisis Biomarker Darah

No	Tanggal	Uraian Materi Konsultasi	TTD Pembimbing
1	10 Juni 2022	Konsultasi proposal tesis	
2	5 Juli 2022	Revisi proposal tesis	
3	15 November 2022	Konsultasi hasil dan pembahasan tesis	
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			

Malang, 2 Desember 2022

Pembimbing Tesis,

Dr. Nour Athiroh AS., S.Si., M.Kes
NIP. 196907172005012001



Ketua Program Studi,

Prof. Dr. Drh. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si.
NIP. 19710919 2000 03 2 001