

PLAGIAT MERUPAKAN TINDAKAN TIDAK TERPUJI

**EFEK HEPATOPROTEKTIF EKSTRAK
ETANOL-AIR DAUN *Macaranga tanarius* L. PADA TIKUS TERINDUKSI
KARBON TETRAKLORIDA : KAJIAN TERHADAP PRAPERLAKUAN
JANGKA PANJANG**

SKRIPSI

Diajukan untuk Memenuhi Salah Satu Syarat
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S. Farm)
Program Studi Ilmu Farmasi



Diajukan Oleh:

Bernadetta Amilia Rahmamurti

NIM : 098114109

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SANATA DHARMA
YOGYAKARTA**

2013

Persetujuan Pembimbing

**EFEK HEPATOPROTEKTIF EKSTRAK
ETANOL-AIR DAUN *Macaranga tanarius* L. PADA TIKUS TERINDUKSI
KARBON TETRAKLORIDA : KAJIAN TERHADAP PRAPERLAKUAN
JANGKA PANJANG**

Skripsi yang diajukan oleh:
Bernadetta Amilia Rahmamurti

NIM : 098114109

Telah disetujui oleh:

Pembimbing



Phebe Hendra, M.Si., Ph.D., Apt

tanggal: ..09 Mei 2013.....

PLAGIAT MERUPAKAN TINDAKAN TIDAK TERPUJI

Pengesahan Skripsi Berjudul

**EFEK HEPATOPROTEKTIF EKSTRAK ETANOL-AIR DAUN *Macaranga tanarius* L. PADA TIKUS TERINDUKSI KARBON TETRAKLORIDA :
KAJIAN TERHADAP PRAPERLAKUAN JANGKA PANJANG**

Oleh:

Bernadetta Amilia Rahmamurti

NIM : 098114109

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi

Fakultas Farmasi

Universitas Sanata Dharma

pada tanggal :

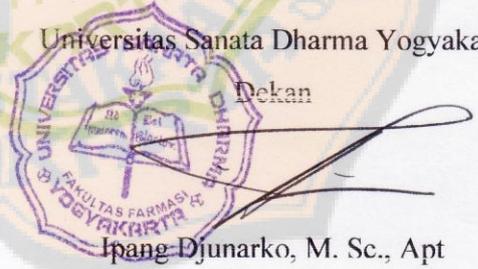
16 Mei 2013

Mengetahui

Fakultas Farmasi

Universitas Sanata Dharma Yogyakarta

Dekan


Ipang Djunarko, M. Sc., Apt

Panitia Penguji:

1. Phebe Hendra, M.Si., Ph.D., Apt
2. Ipang Djunarko, M. Sc., Apt
3. Prof. Dr. CJ Soegihardjo, Apt



PLAGIAT MERUPAKAN TINDAKAN TIDAK TERPUJI

Segala sesuatu yang kamu lakukan dengan perkataan atau perbuatan, lakukanlah semuanya itu dalam nama Tuhan Yesus, sambil mengucap syukur oleh Dia kepada Allah, Bapa kita (Kolose 3:17)



"Bermimpilah, karena Tuhan akan memeluk mimpi-mimpi itu." (Edensor) -Andrea Hirata-

Karya kecil ini aku persembahkan untuk:

Tuhan Yesus yang membimbing langkahku dengan kekuatan dan KasihNya

Bapak dan Ibu yang senantiasa mendukung dengan doa dan cinta

Sahabat-sahabatku tercinta

Almamaterku

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang telah saya tulis ini tidak memuat karya atau bagian orang lain, kecuali yang telah disebutkan dalam kutipan dan daftar pustaka, sebagaimana layaknya karya ilmiah.

Apabila di kemudian hari ditemukan indikasi plagiarisme dalam makalah ini, maka saya bersedia menanggung segala sanksi sesuai peraturan perundang-undangan yang berlaku.

Yogyakarta, 09 Mei 2013

Penulis,


Bernadetta Amilia Rahmamurti

LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya mahasiswa Universitas Sanata Dharma:

Nama : Bernadetta Amilia Rahmamurti

NIM : 098114109

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya memberikan kepada Perpustakaan Universitas Sanata Dharma karya ilmiah saya yang berjudul:

Efek Hepatoprotektif Ekstrak Etanol-Air Daun *Macaranga tanarius* L. pada Tikus Terinduksi Karbon Tetraklorida : Kajian Terhadap Praperlakuan Jangka Panjang

Beserta perangkat yang diperlukan (bila ada). Dengan demikian, saya memberikan kepada Perpustakaan Universitas Sanata Dharma hak untuk menyimpan, mengalihkan dalam bentuk media lain, mengelolanya dalam bentuk pangkalan data, mendistribusikan secara terbatas dan mempublikasikannya di Internet atau media lain untuk kepentingan akademis tanpa perlu meminta ijin dari saya maupun memberikan royalti kepada saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis.

Demikian surat pernyataan ini yang saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di Yogyakarta

Pada tanggal: 09 Mei 2013

Yang menyatakan,



(Bernadetta Amilia Rahmamurti)

PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas kasih dan rahmat-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“Efek Hepatoprotektif Ekstrak Etanol-Air Daun *Macaranga tanarius L.* pada Tikus Terinduksi Karbon Tetraklorida : Kajian Terhadap Praperlakuan Jangka Panjang”** ini dengan baik. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma Yogyakarta.

Penyelesaian skripsi ini tentunya tidak lepas dari bantuan dari berbagai pihak, baik secara langsung maupun secara tidak langsung. Oleh karena itu penulis hendak mengucapkan terima kasih kepada :

1. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma.
2. Ibu Phebe Hendra, M.Si., Ph.D., Apt., selaku Dosen Pembimbing atas segala kesabaran dalam membimbing, memberi motivasi, dan memberi masukan kepada penulis dalam menyusun skripsi ini.
3. Bapak Ipang Djunarko, M. Sc., Apt., selaku Dosen Penguji atas bantuan dan masukan kepada penulis demi kemajuan skripsi ini.
4. Bapak Prof. Dr. CJ Soegihardjo, Apt., selaku Dosen Penguji atas bantuan dan masukan, kepada penulis demi kemajuan skripsi ini.

PLAGIAT MERUPAKAN TINDAKAN TIDAK TERPUJI

5. Ibu Rini Dwiastuti, M.Si., Apt., selaku Kepala Penanggungjawab Laboratorium Fakultas Farmasi yang telah memberi izin dalam penggunaan fasilitas laboratorium demi terselesaikannya skripsi ini.
6. Pak Parjiman, Pak Heru, dan Pak Kayat selaku bagian laboran Laboratorium Farmakologi, Pak Ratijo selaku laboran Laboratorium Hayati, Pak Wagiran, selaku laboran Farmakognosi-Fitokimia, Pak Agung selaku laboran Laboratorium Farmasi Fisika, Pak Andri selaku laboran di kebun obat, serta Ibu Hartini atas segala bantuan selama penelitian.
7. Rekan-rekan penelitian “Tim Macaranga #3” Nanda Chris Nurcahyanti, M. R. Biri Koni Tiala, Theresia Garri Windrawati, Fransisca Devita Risti W., Christine Herdyana Febrianti, A.M. Ingrid Silli dan Luluk Rahendra Martha atas bantuan, kerjasama dan perjuangan yang telah kita alami bersama selama penelitian.
8. Sahabat-sahabatku Galuh Ajeng, Lucia Shinta, Niken Ambar Sayekti, Risnita Vicky, Agustina Ariyanti, Frisca Ayu, dan Fauzia Darojati atas doa, semangat, dan keceriaannya selama ini.
9. Teman-teman FSM C 2009, FKK B 2009, dan seluruh angkatan 2009 atas kebersamaan kita.
10. Teman-teman KKN 32 Angga, Yustin, Hayu, Alice, Elis, Prada, Eli, dan Wulan atas keceriaan, semangat, serta pembelajaran yang telah dilalui bersama.

PLAGIAT MERUPAKAN TINDAKAN TIDAK TERPUJI

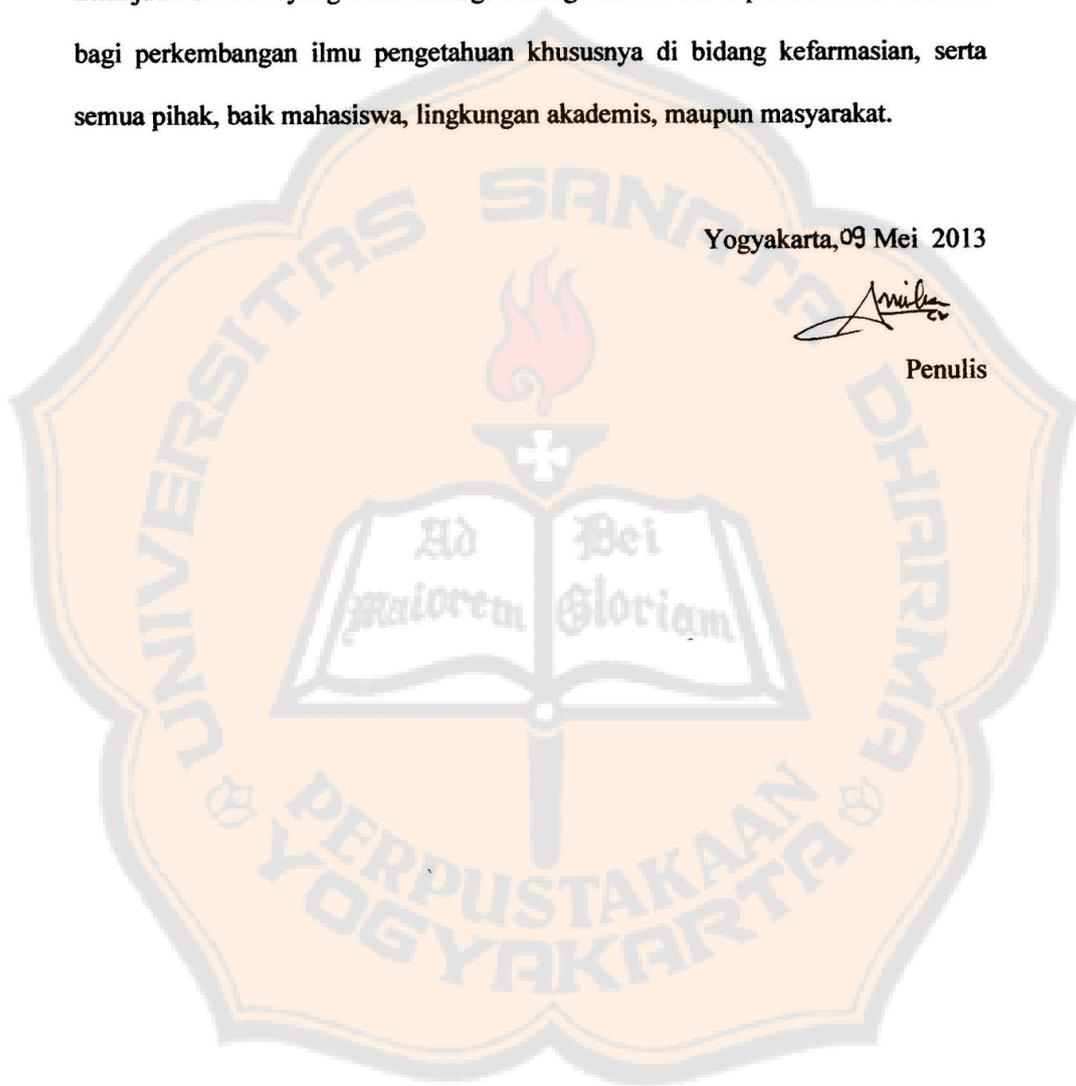
11. Pihak-pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang turut membantu selama penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa setiap manusia tidak ada yang sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan adanya kritik, saran dan masukan demi kemajuan di masa yang akan datang. Semoga tulisan ini dapat memiliki manfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan khususnya di bidang kefarmasian, serta semua pihak, baik mahasiswa, lingkungan akademis, maupun masyarakat.

Yogyakarta, 09 Mei 2013



Penulis



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSETUJUAN PEMBIMBING.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	iv
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA.....	v
LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH ..	vi
PRAKATA.....	vii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
INTISARI.....	xvii
<i>ABSTRACT</i>	xviii
BAB I. PENGANTAR.....	1
A. Latar Belakang.....	1
1. Perumusan Masalah.....	3
2. Keaslian Penelitian.....	4
3. Manfaat Penelitian.....	5
B. Tujuan Penelitian.....	5

PLAGIAT MERUPAKAN TINDAKAN TIDAK TERPUJI

BAB II. PENELAHAAN PUSTAKA.....	7
A. Tanaman <i>Macaranga tanarius</i> L.	7
1. Sinonim.....	7
2. Taksonomi.....	7
3. Kandungan	7
4. Khasiat dan kegunaan.....	9
5. Penyebaran.....	9
B. Anatomi dan Fisiologi Hati.....	10
C. Kerusakan Hati.....	12
D. Hepatotoksin.....	14
E. Karbon tetraklorida.....	15
F. Metode Uji Hepatotoksisitas.....	18
1. Uji enzim serum.....	19
2. Pemeriksaan asam amino dan protein.....	20
3. Perubahan konstituen kimiawi dalam hati.....	20
4. Uji ekskretori hati.....	20
G. Metode Penyarian.....	21
H. Etanol.....	22
I. Landasan Teori.....	23
J. Hipotesis.....	24
BAB III. METODE PENELITIAN.....	25
A. Jenis dan Rancangan Penelitian.....	25
B. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	25

PLAGIAT MERUPAKAN TINDAKAN TIDAK TERPUJI

1. Variabel penelitian.....	25
2. Definisi operasional.....	26
C. Bahan Penelitian.....	26
1. Bahan utama.....	26
2. Bahan kimia.....	27
D. Alat Penelitian.....	28
1. Alat pembuatan ekstrak etanol-air daun <i>M. tanarius</i>	28
2. Alat uji hepatoprotektif.....	29
E. Tata Cara Penelitian.....	29
1. Determinasi daun <i>M.tanarius</i>	29
2. Pengumpulan bahan.....	29
3. Pembuatan serbuk.....	29
4. Penetapan kadar air serbuk daun <i>M. tanarius</i>	30
5. Pembuatan ekstrak etanol-air daun <i>M.tanarius</i>	30
6. Penetapan konsentrasi ekstrak.....	31
7. Penetapan dosis ekstrak etanol-air daun <i>M. tanarius</i>	31
8. Pembuatan <i>suspending agent</i> CMC- Na 1%.....	32
9. Pembuatan larutan karbon tetraklorida dalam <i>olive oil</i>	32
10. Uji pendahuluan.....	32
11. Pengelompokan dan perlakuan hewan uji.....	33
12. Pembuatan serum.....	33
13. Pengukuran aktivitas serum kontrol, ALT dan AST.....	33
F. Tata Cara Analisis Hasil.....	35

PLAGIAT MERUPAKAN TINDAKAN TIDAK TERPUJI

BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	36
A. Hasil determinasi tanaman.....	36
B. Hasil Penimbangan Bobot Ekstrak Etanol-Air Daun <i>M. tanarius</i>	36
C. Uji Pendahuluan.....	38
1. Penentuan dosis hepatotoksik karbon tetraklorida.....	38
2. Penentuan waktu kehepatotoksikan karbon tetraklorida mencapai maksimal.....	38
3. Penetapan lama pemejanaan ekstrak etanol-air daun <i>M. tanarius</i>	41
4. Penetapan dosis ekstrak etanol-air daun <i>M. tanarius</i>	41
D. Hasil Uji Aktivitas Serum ALT-AST Tiap Kelompok.....	41
1. Kontrol negatif.....	45
2. Kontrol hepatotoksin.....	46
3. Kontrol ekstrak etanol-air daun <i>M. tanarius</i>	47
4. Efek hepatoprotektif ekstrak etanol-air daun <i>M. tanarius</i>	48
E. Rangkuman Pembahasan.....	54
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	56
A. Kesimpulan.....	56
B. Saran.....	56
DAFTAR PUSTAKA.....	57
LAMPIRAN.....	61
BIOGRAFI PENULIS.....	89

DAFTAR TABEL

Tabel I. Polaritas etanol dan metanol.....	22
Tabel II. Aktivitas serum ALT setelah pemberian CCl ₄ dosis 2 ml/kg BB pada jam ke-0, 24 dan 48.....	38
Tabel III. Aktivitas serum AST setelah pemberian CCl ₄ dosis 2 ml/kg BB pada jam ke-0, 24 dan 48.....	39
Tabel IV. Purata ± SE aktivitas serum ALT-AST tikus jantan setelah pemberian ekstrak etanol-air daun <i>M. tanarius</i> 1 x sehari selama 6 hari yang diberikan secara per oral berturut-turut terinduksi CCl ₄ dosis 2 ml/kg BB.....	42
Tabel V. Hasil statistik ekstrak etanol daun <i>M. tanarius</i> jangka waktu 6 hari dilihat dari aktivitas serum ALT pada berbagai variasi dosis terhadap hepatoksisitas karbontetraklorida.....	44
Tabel VI. Hasil statistik ekstrak etanol daun <i>M. tanarius</i> jangka waktu 6 hari dilihat dari aktivitas serum AST pada berbagai variasi dosis terhadap hepatoksisitas karbontetraklorida.....	44
Tabel VII. Aktivitas serum ALT dan perbandingan antar waktu pencuplikan darah hewan uji pada <i>olive oil</i> dosis 2 ml/kg BB.....	45
Tabel VIII. Aktivitas serum AST dan perbandingan antar waktu pencuplikan darah hewan uji pada <i>olive oil</i> dosis 2 ml/kg BB.....	45
Tabel IX. Perhitungan kadar air serbuk daun <i>M. tanarius</i>	87
Tabel X. Hasil validitas dan reabilitas	87

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur kandungan senyawa daun <i>M. tanarius</i>	8
Gambar 2. Struktur kandungan senyawa daun <i>M. tanarius</i>	9
Gambar 3. Struktur mikroskopik hati.....	11
Gambar 4. Struktur karbon tetraklorida.....	15
Gambar 5. Diagram batang rata-rata aktivitas serum ALT sel hati tikus setelah pemberian CCl ₄ dosis 2 ml/kg BB pada jam ke-0, 24, dan 48.....	39
Gambar 6. Diagram batang rata-rata aktivitas serum AST sel hati tikus setelah pemberian CCl ₄ dosis 2 ml/kg BB pada jam ke-0, 24, dan 48.....	39
Gambar 7. Diagram batang rata-rata aktivitas serum ALT sel hati tikus setelah pemberian ekstrak etanol-air daun <i>M. tanarius</i> 1 x sehari selama 6 hari yang diberikan secara per oral berturut-turut terinduksi CCl ₄ dosis 2 ml/kg BB.....	43
Gambar 8. Diagram batang rata-rata aktivitas serum AST sel hati tikus setelah pemberian ekstrak etanol-air daun <i>M. tanarius</i> 1 x sehari selama 6 hari yang diberikan secara per oral berturut-turut terinduksi CCl ₄ dosis 2 ml/kg BB.....	43

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Foto daun <i>M.tanarius</i>	62
Lampiran 2. Foto ekstrak etanol-air daun <i>M.tanarius</i>	62
Lampiran 3. Foto larutan ekstrak etanol daun <i>M. tanarius</i>	62
Lampiran 4. Surat determinasi tanaman <i>M. tanarius</i>	63
Lampiran 5. Surat pengesahan Medical and Health Research Ethics Committee (MHREC).....	64
Lampiran 6. Analisis statistik aktivitas serum ALT pada uji pendahuluan penentuan dosis hepatotoksin karbon tetraklorida dosis 2 ml/kg BB.....	65
Lampiran 7. Analisis statistik aktivitas serum AST pada uji pendahuluan penentuan dosis hepatotoksin karbon tetraklorida dosis 2 ml/kg BB.....	68
Lampiran 8. Analisis statistik aktivitas serum ALT pengaruh perlakuan jangka panjang ekstrak etanol daun <i>M. tanarius</i> pada berbagai variasi dosis terhadap induksi karbontetraklorida 2 ml/kg BB.....	75
Lampiran 9. Analisis statistik aktivitas serum AST pengaruh perlakuan jangka panjang ekstrak etanol daun <i>M. tanarius</i> pada berbagai variasi dosis terhadap induksi karbontetraklorida 2 ml/kg BB.....	80
Lampiran 10. Perhitungan efek hepatoprotektif.....	85
Lampiran 11. Penetapan kadar air serbuk daun <i>M. tanarius</i>	86
Lampiran 12. Hasil pengukuran validitas dan reabilitas.....	87

INTISARI

Penelitian ini bertujuan untuk menguji efek hepatoprotektif jangka panjang ekstrak etanol-air daun *M. tanarius* pada tikus jantan terinduksi CCl₄ dan mengetahui dosis paling efektif pemberian ekstrak etanol-air *M. tanarius* yang dapat memberikan efek hepatoprotektif..

Penelitian ini termasuk eksperimental murni rancangan acak lengkap pola searah menggunakan 30 ekor tikus jantan galur Wistar, umur 2-3 bulan, dan berat \pm 150-250 gram. Tikus kemudian dibagi acak sama banyak ke dalam enam kelompok. Tikus kelompok I diberi CCl₄ dosis 2 ml/kg BB secara intraperitoneal sebagai kontrol hepatotoksin CCl₄. Tikus kelompok II diberi *olive oil* dosis 2 ml/kg BB sebagai kontrol negatif. Tikus kelompok III diberi ekstrak etanol-air daun *M. tanarius* dosis tertinggi yaitu 3,840 g/kg BB. Tikus kelompok IV sampai VI diberi ekstrak etanol-air daun *M. tanarius* berturut-turut dengan dosis 3,840; 1,280; dan 0,426 g/kg BB selama 6 hari berturut-turut dan pada hari ke-7 diberi CCl₄ dosis 2 ml/kg BB, kemudian pada seluruh kelompok perlakuan setelah 24 jam diambil darahnya dari sinus obitalis untuk ditetapkan aktivitas serum ALT dan AST.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol-air daun *M. tanarius* mempunyai efek hepatoprotektif pada tikus jantan terinduksi CCl₄ pada dosis 3,840; 1,280; dan 0,426 g/kg BB dan dosis paling efektif dalam memberikan efek hepatoprotektif yaitu pada dosis 1,280 g/kg BB.

Kata kunci : *Macaranga tanarius*, ekstrak etanol-air, hepatoprotektif, CCl₄

ABSTRACT

The research has purpose to get information about the hepatoprotective effect of ethanol-water extract *Macaranga tanarius* leaf on male rat induced by CCl₄ and determine the most effective dose of ethanol-water extract *M. tanarius* leaf that can be used as hepatoprotector.

The research was pure experimental with direct sampling design. The research used 30 Wistar male rats, aged 2-3 months and weighed \pm 150-250 grams. Rats were divided into six treatment groups. First group (hepatotoxin control) was given CCl₄ 2 ml/kg BW. Second group (negative control) was given *olive oil* 2 ml/kg BW. Third group (extract control) was given the highest dose of *M. tanarius* leaf 3.840 g/kg BW. Fourth-sixth group (treatment) were given ethanol-water extract *M. tanarius* leaf dose 3,840; 1,280; and 0,426 g/kg BW orally once a day for six days and then in the seventh day all treatment groups were given CCl₄ dose 2 ml/kg BW. After 24 hours, blood taken from sinus orbitalis to determine the serum activity of ALT and AST.

The result of this research showed that ethanol-water extract *M. tanarius* leaf has hepatoprotective effect on male rat induced by CCl₄ at dose 3,840; 1,280; and 0,426 g/kg BW and the most effective dose in the hepatoprotective effect at dose 1,280.

Keyword: *Macaranga tanarius*, ethanol-water extract, hepatoprotective, CCl₄

BAB I

PENGANTAR

A. Latar Belakang

Hati atau liver merupakan organ terbesar dalam tubuh manusia. Di hati terjadi proses-proses penting bagi kehidupan, seperti ekskresi empedu, metabolisme protein, lemak dan karbohidrat serta penetralan racun atau obat yang masuk dalam tubuh kita (Price dan Wilson, 2005). Akan tetapi, hati dapat mengalami kerusakan yang diakibatkan akibat infeksi virus, obat-obat yang merusak hati, maupun induksi senyawa kimia (Chandrasoma dan Taylor, 1995).

Karbon tetraklorida (CCl_4) merupakan senyawa yang umumnya digunakan sebagai bahan pembersih, pelarut lemak (Thienes dan Halley, 1972), pemadam api, dan perantara dalam sintesis klorofluorokarbon (Gitlin, 1996). Karbon tetraklorida juga merupakan salah satu hepatotoksin yang digunakan secara luas sebagai model dalam uji hepatotoksisitas (Zimmerman, 1978). CCl_4 dapat dibioreformasi menjadi suatu radikal bebas triklorometil ($\bullet\text{CCl}_3$) yang dapat menyebabkan kerusakan sel-sel hati. Namun, sampai saat ini belum ada obat yang spesifik untuk mengatasi penyakit hati baik yang disebabkan oleh hepatotoksin maupun virus. Oleh karena itu, dilakukan penelitian untuk mencari obat-obat ideal salah satunya berasal dari alam.

Macaranga tanarius merupakan tanaman yang tersebar di hampir seluruh daerah tropis di dunia seperti Papua Nugini, Filipina, Laos, Malaysia, Myanmar, Taiwan, Thailand, serta Indonesia (World Agroforestry Centre, 2002). Dalam

penelitian Lim, Lim, dan Yule (2008) disebutkan beberapa manfaat tanaman ini, antara lain sebagai antipiretik, antitusif, agen emetik, dan antiinflamasi. Kandungan didalamnya telah diteliti seperti yang dilakukan oleh Matsunami, Takamori, Shinzato, Aramoto, Kondo, Otsuka, dkk. (2006) ditemukan kandungan glukosida yaitu *macarangioside A-C* dan *mallophenol B* dari ekstrak metanol yang menunjukkan aktivitas penangkapan radikal terhadap *2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl* (DPPH). Matsunami, Otsuka, Kondo, Shinzato, Kawahata, Yamaguchi, dkk (2009) menemukan 3 kandungan glukosida baru dari ekstrak yang sama yaitu (+)-*pinoresinol 4-O-[6''-O-galloyl]-β-D-glukopiranoside*, *macarangioside E* dan *macarangioside F* serta didapatkan bahwa (+)-*pinoresinol 4-O-[6''-O-galloyl]-β-D-glukopiranoside* serta *macarangioside E* memiliki aktivitas penangkapan radikal bebas yang poten terhadap DPPH. Pada penelitian Phommart, Pakawadee, Nitirat, Somsak, dan Somyote (2005) melaporkan terdapat tanariflavanon C, tanariflavanon D, *nymphaeol A*, *nymphaeol B*, dan *nymphaeol C* dalam daun *M. tanarius* dapat menghambat radikal DPPH dari ekstrak n-heksan dan kloroform daun *M. tanarius*.

Penelitian hepatoprotektif infusa daun *Macaranga tanarius* pernah dilakukan oleh Mahendra (2011) pada tikus terinduksi parasetamol perlakuan jangka panjang dan jangka pendek oleh Nugraha (2011), serta penelitian ekstrak metanol-air dengan penginduksi yang sama oleh Adrianto (2011). Dari penelitian tersebut dilaporkan bahwa infusa baik jangka panjang maupun jangka pendek dan ekstrak metanol-air daun *M. tanarius* terbukti memiliki efek hepatoprotektif. Bersamaan dengan penelitian ini, telah dilakukan penelitian lanjutan efek hepatoprotektif jangka panjang

menggunakan ekstrak metanol-air penginduksi dengan hepatotoksin yang berbeda yaitu CCl₄ oleh Windrawati (2013).

Pada penelitian sebelumnya digunakan ekstrak metanol-air yang bersifat polar dapat menyari kandungan antioksidan seperti glukosida. Etanol memiliki kepolaran yang mirip dengan metanol sehingga memungkinkan diperolehnya senyawa antioksidan pula. Oleh karena itu diperlukan penelitian lebih lanjut untuk membuktikan efek hepatoprotektif jangka panjang dari ekstrak etanol-air daun *M. tanarius* tersebut terhadap hepatotoksin yang berbeda yaitu CCl₄. Bersamaan dengan penelitian ini juga telah dilakukan studi oleh Silli (2013) tentang efek hepatoprotektif jangka pendek ekstrak etanol-air *M. tanarius* yang kemudian dilanjutkan oleh Febrianti (2013) yang menguji efek hepatoprotektif pada jangka waktu 6 jam.

1. Perumusan masalah

Berdasarkan uraian di atas dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

- a. Apakah pemberian ekstrak etanol-air daun *M. tanarius* dapat memberi efek hepatoprotektif pada tikus jantan terinduksi CCl₄ dengan menurunkan aktivitas serum *Alanine Aminotransferase* (ALT) dan *Aspartate Aminotransferase* (AST)?
- b. Berapakah dosis paling efektif pemberian ekstrak etanol-air daun *Macaranga tanarius* L. pada praperlakuan jangka waktu 6 hari pada tikus jantan yang terinduksi CCl₄?

2. Keaslian penelitian

Sejauh pengamatan penulis, penelitian tentang *Macaranga tanarius* pernah dilakukan oleh Matsunami dkk (2006), yang melaporkan adanya *macarangioside A-C* dan *mallophenol B* yang memiliki aktivitas antioksidan terhadap radikal bebas DPPH. Pada tahun 2009 Matsunami dkk melaporkan adanya 3 kandungan glikosida baru yaitu (+)-*pinoresinol 4-O-[6''-O-galloyl]- β -D-glukopiranoside*, *macarangioside E* dan *macarangioside F*. Hasil penelitian Phommart dkk (2005), melaporkan kandungan tanaman *M. tanarius* berupa tanariflavanon B, tanariflavanon C, tanariflavanon D, *nymphaeol A*, *nymphaeol B*, *nymphaeol C*, *blumenol A* dan *blumenol B* yang memiliki aktivitas antioksidan terhadap DPPH dan dapat digunakan sebagai antiinflamasi.

Efek hepatoprotektif infusa daun *M. tanarius* pada tikus jantan terinduksi parasetamol telah diteliti secara jangka panjang oleh Mahendra (2011), dan jangka pendek oleh Nugraha (2011) sedangkan ekstrak metanol-air daun *Macaranga tanarius* pada tikus jantan dengan penginduksi yang sama telah dilakukan Adrianto (2011). Dalam penelitian tersebut didapatkan bahwa pemberian daun *M. tanarius* dapat memberikan efek hepatoprotektor. Sepanjang pengetahuan penulis, penelitian ini berbeda dengan penelitian-penelitian sebelumnya karena penelitian ini melihat aspek lain, yakni kemampuan ekstrak etanol-air daun *M. tanarius* dalam menurunkan aktivitas serum *Alanine Aminotransferase* (ALT) dan serum *Aspartatate Aminotransferase* (AST) menggunakan hepatotoksin dengan mekanisme berbeda yaitu CCl₄. Bersamaan dengan penelitian ini juga telah dilakukan studi mengenai efek

hepatoprotektif ekstrak etanol-air *M. tanarius* jangka pendek oleh (Silli, 2013) dan jangka waktu 6 jam (Febrianti, 2013). Selain itu juga dilakukan penelitian tentang efek hepatoprotektif jangka panjang ekstrak metanol-air *M. tanarius* oleh Windrawati (2013).

3. Manfaat penelitian

a. Manfaat teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan bagi ilmu pengetahuan khususnya bidang kefarmasian mengenai ekstrak etanol daun *M. tanarius* yang memiliki efek hepatoprotektif jangka panjang.

b. Manfaat praktis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat tentang manfaat daun *M. tanarius* yang memiliki efek hepatoprotektif jangka panjang.

B. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Membuktikan bahwa pemberian ekstrak etanol-air daun *M. tanarius* jangka panjang dapat menimbulkan efek hepatoprotektif pada tikus jantan terinduksi CCl_4 .

2. Mengetahui dosis paling efektif pemberian ekstrak etanol-air daun *Macaranga tanarius* L. pada praperlakuan jangka waktu 6 hari pada tikus jantan yang terinduksi CCl₄.



BAB II

PENELAAHAN PUSTAKA

A. Tanaman *Macaranga tanarius* L.

1. Sinonim

Macaranga molliuscula Kurz, *Macaranga tomentosa* Druce, *Mappa tanarius* Blume (World Agroforestry Centre, 2002).

2. Taksonomi

Kingdom : *Plantae*

Subkingdom : *Tracheobionta*

Divisio : *Spermatophyta*

Sub-Divisi : *Magnoliophyta*

Classis : *Magnoliopsida*

Sub-classis : *Rosidae*

Ordo : *Euphorbiales*

Familia : *Euphorbiaceae*

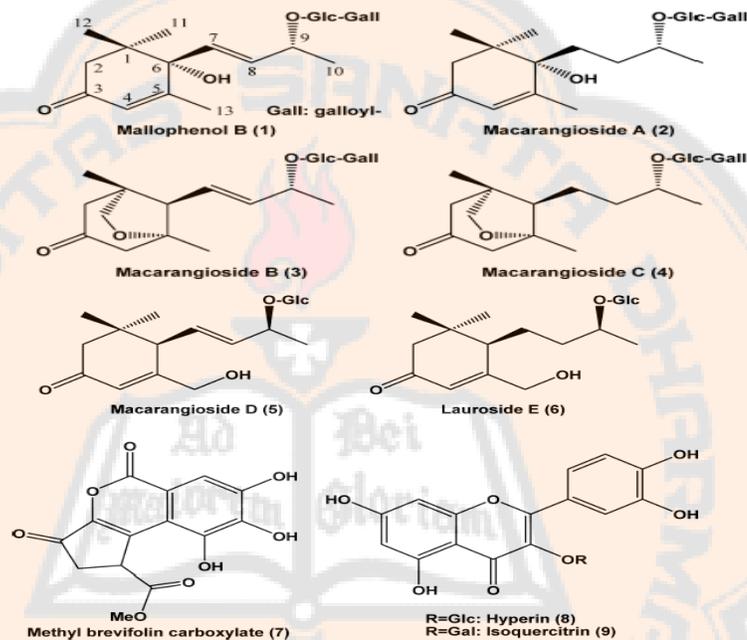
Genus : *Macaranga*

Spesies : *Macaranga tanarius* L. (Plantamor, 2008).

3. Kandungan

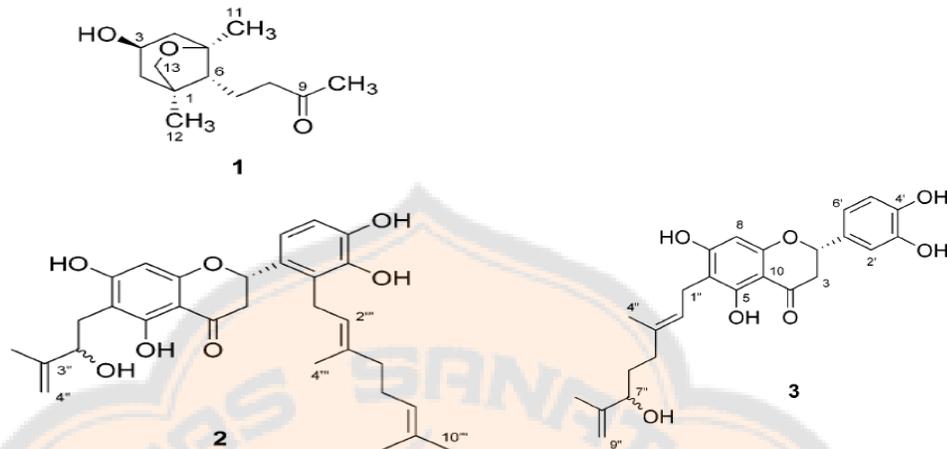
Pada penelitian Matsunami dkk, (2006) ditemukan dalam daun *M. tanarius* terdapat glukosida megastigman (*megastigmane glucoside*) yang dinamai *macarangioside A*, *macarangioside B*, *macarangioside C*, *macarangioside D*, serta

mallophenol B, *lauroside E*, *methyl brevifolin carboxylate*, *hyperin* dan *isoquercitrin* (Gambar 1). Pada tahun 2009, Matsunami dkk menemukan 3 kandungan glukosida baru yaitu (+)-*pinoresinol 4-O-[6''-O-galloyl]-β-D-glukopiranoside*, *macarangioside E* dan *macarangioside F*.



Gambar 1. Struktur kandungan senyawa daun *M. tanarius* (Matsunami dkk, 2006)

Pada penelitian Phommart dkk (2005), pada daun *M. tanarius* ditemukan tiga kandungan senyawa baru yaitu *tanarifuranonol*, *tanariflavanon C*, dan *tanariflavanon D* (Gambar 2) bersama dengan tujuh kandungan yang telah diketahui yaitu *nymphaeol A*, *nymphaeol B*, *nymphaeol C*, *tanariflavanone B*, *blumenol A* (*vomifoliol*), *blumenol B* (7,8 *dihydrovomifoliol*), dan *annuionone E*.



Gambar 2. Struktur kandungan senyawa daun *M. tanarius* berturut-turut dari no. 1-3: tanarifuranonol, tanariflavanon C, dan tanariflavanon D (Phomart dkk, 2005)

4. Khasiat dan kegunaan

Pengobatan tradisional Malaysia dan Thailand menggunakan dekok akar *M. tanarius* sebagai antipiretik dan antitusif, akar kering digunakan sebagai agen emetik serta daun segarnya digunakan sebagai pembalut luka untuk mencegah inflamasi (Lim dkk, 2008). Di Cina, akar dan batangnya digunakan untuk disentri (*Primary Chinese Herbs Pictorial Illustrated Editorial Committee*, 1986).

5. Penyebaran

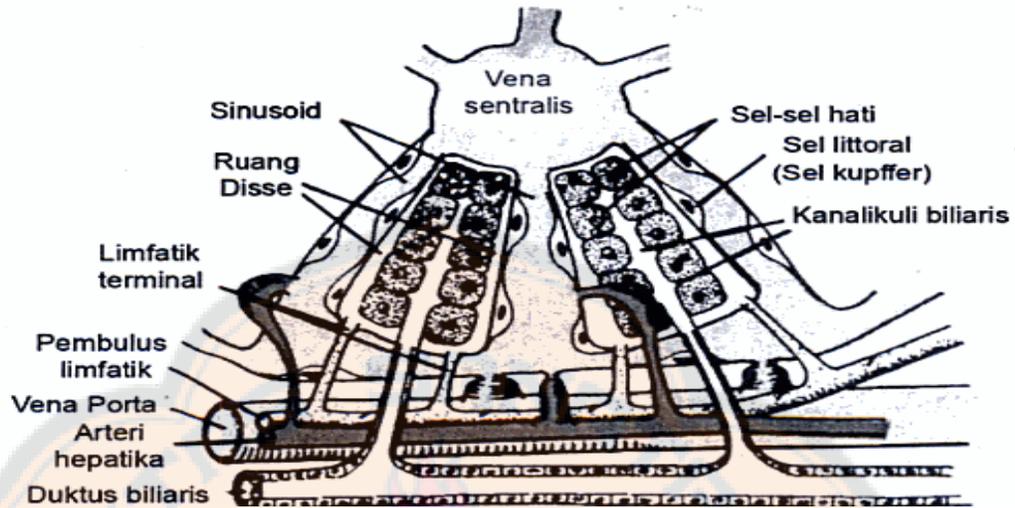
Macaranga tanarius yang dikenal sebagai tumbuhan pionir (Blattner, Weising, Banfer, Maschwitz, dan Fiala, 2001) dan juga sebagai tumbuhan bersemut ini dapat ditemukan di Asia Timur dan Selatan terutama di China Selatan, Korea, dan Jepang (*Primary Chinese Herbs Pictorial Illustrated Editorial Committee*, 1986) serta daerah

tropis seperti Indonesia, Laos, Malaysia, Myanmar, Papua Nugini, Filipina, Taiwan, Thailand, dan Vietnam (World Agroforestry Centre, 2002).

B. Anatomi dan Fisiologi Hati

Hati merupakan kelenjar metabolik dalam tubuh yang paling besar. Organ ini memiliki berat rata-rata 1500 gram atau 2,5% berat badan pada orang dewasa. Bagian atas hati berbentuk cembung dan terletak di bagian kubah kanan bawah diafragma dan sebagian di sebelah kubah kiri bawah. Bagian bawah hati berbentuk cekung dan melindungi pankreas, ginjal kanan, lambung, dan usus (Price dan Wilson, 2005).

Hati memiliki dua lobus utama yaitu lobus kanan dan lobus kiri. Lobus kanan dibagi lagi menjadi segmen anterior dan posterior, sedangkan lobus kiri dibagi menjadi segmen medial dan lateral oleh ligamentum farsiformis. Ligamentum farsiformis ini berjalan dari hati ke diafragma dan dinding depan abdomen. Setiap lobus terbagi menjadi unit mikroskopis yang disebut lobulus. Terdapat sekitar 50.000-100.000 lobulus pada hati manusia yang terdiri dari lempeng-lempeng sel hati yang berbentuk silindris. Diantara lempengan-lempengan sel hati terdapat sinusoid (Gambar 3) yang dilapisi oleh sel fagositik atau sel Kupffer. Sel Kupffer berperan dalam menelan bakteri dan benda asing lain dalam darah. Oleh karenanya, hati merupakan salah satu organ penting dalam pertahanan melawan invasi bakteri dan agen toksik (Price dan Wilson, 2005).



Gambar 3. Struktur mikroskopik hati (Baradero dkk, 2008)

Hati menerima dua macam darah yaitu darah yang kaya akan oksigen melalui arteria hepatica dan darah yang mengandung banyak karbon dioksida melalui vena porta. Darah dalam vena juga mengandung zat-zat makanan yang telah diabsorpsi di vili usus halus. Zat-zat makanan yang tidak diperlukan dalam tubuh akan dikeluarkan oleh hati (Baradero, Dayrit, dan Siswadi, 2008).

Sel-sel hati juga menghasilkan empedu yang terdiri dari air, lemak (derivat kolesterol), ion-ion, dan pigmen empedu (bilirubin). Empedu akan dialirkan lalu disimpan dalam kandung empedu dan dikeluarkan ke dalam usus sesuai kebutuhan. Empedu berperan penting dalam proses pencernaan dan absorpsi lemak dalam usus halus (Husadha, 1996). Empedu ini akan dialirkan melalui kanalikuli. Kanalikuli merupakan saluran-saluran halus yang bergabung menjadi saluran yang besar yaitu duktus hepaticus kiri dan kanan (Baradero dkk, 2008)

Hati juga memiliki peran penting dalam metabolisme karbohidrat. Setelah makan, glukosa, fruktosa, dan galaktosa akan diambil oleh hati dan diubah menjadi glikogen yang nantinya akan disimpan dalam sel hati. Selain metabolisme karbohidrat, hati juga berperan dalam metabolisme protein sehingga dapat menghasilkan asam amino; metabolisme lemak dengan mengubah trigliserida menjadi asam lemak; metabolisme bilirubin; serta sebagai tempat penyimpanan mineral dan vitamin seperti vitamin A, D, E, K, dan B₁₂ (Baradero dkk, 2008).

Hati normal memiliki kapasitas cadangan yang besar untuk menjalankan aktivitasnya. Dalam keadaan normal, 80% bagian dari hati dapat dihentikan aktivitasnya tanpa harus mengurangi fungsinya (Chandrasoma dan Taylor, 1995).

C. Kerusakan Hati

Terdapat tiga macam kerusakan hati, antara lain : kerusakan hati akut, subakut, dan kronis. Kerusakan hati akut dibedakan menjadi 3, yaitu:

1. Sitotoksik hepatoseluler yang berkaitan dengan kerusakan parenkim sel hati. Kerusakan ini dapat berupa steatosis (degenerasi melemak) dan atau nekrosis sel-sel hati.
2. Kolestatik merupakan hambatan aliran dengan sedikit atau tanpa kerusakan sel-sel hati, baik akibat luka kanalikuler atau saluran empedu (kolangia destruktif).
3. Campuran berupa kombinasi kerusakan sitotoksik dan kolestatik (Zimmerman, 1978).

Steatosis merupakan adanya kelebihan lemak dalam hati yang menyebabkan hati mengandung berat lipid lebih dari 5%. Mekanisme yang paling umum terjadi adalah akibat berkurangnya pelepasan trigliserida hati ke dalam plasma karena trigliserida hanya disekresi dalam keadaan bergabung dengan lipoprotein (membentuk lipoprotein berdensitas sangat rendah atau *very low density lipoprotein/VLDL*) (Lu, 1995). Steatosis merupakan respon umum akibat paparan akut hepatotoksin kecuali parasetamol. Pada umumnya, steatosis yang diinduksi oleh zat racun bersifat reversibel dan tidak menyebabkan kematian hepatosit (Treinen dan Moslen, 2001).

Kolestatis merupakan jenis kerusakan hati yang bersifat akut namun lebih jarang ditemukan dibandingkan dengan degenerasi melemak atau nekrosis. Mekanisme utama kolestatis adalah berkurangnya aktivitas ekskresi empedu pada membran kanakulus (Lu, 1995). Zat-zat yang menyebabkan kolestatis misalnya logam, hormon, dan obat-obatan (Treinen dan Moslen, 2001).

Nekrosis merupakan kematian sel atau jaringan hidup dalam tubuh. Hal ini diakibatkan adanya proses perusakan sel yang sudah melanjut melampaui kemampuan reversibilitas sel hati sehingga bersifat irreversibel. Hal ini berbeda dengan degenerasi melemak yang sifatnya reversibel (Cheville, 1976). Mekanisme kerusakan sel hati karena zat racun meliputi peroksidasi lemak, pengikatan sel makromolekul, kerusakan mitokondria, dan masuknya kalsium dalam jumlah besar (Treinen dan Moslen, 2001).

D. Hepatotoksin

Hepatotoksin merupakan senyawa kimia yang memiliki efek toksik terhadap hati dengan dosis berlebih atau dilakukan dengan pemejanaan dalam waktu lama. Senyawa yang dapat menyebabkan kerusakan hati dibedakan menjadi dua, yaitu:

1. Hepatotoksin teramalkan

Merupakan golongan senyawa yang memiliki sifat dasar toksik terhadap hati serta dapat menyebabkan hepatitis pada semua individu. Contohnya : karbon tetraklorida, etionin, dan kloroform. Ciri-ciri senyawa yang termasuk dalam golongan ini adalah sebagai berikut:

- i) Angka kejadian pada individu tinggi dan beberapa diantaranya menyebabkan luka pada organ lain
- ii) Menghasilkan luka yang sama pada hewan percobaan
- iii) Perkembangan dan tingkat kerusakan tergantung dosis yang diberikan
- iv) Masa laten singkat dan konsisten (Zimmerman, 1978).

Hepatotoksin teramalkan dapat dibagi menjadi dua golongan, yakni :

(1) hepatotoksin kerja langsung ; (2) hepatotoksin kerja tak langsung.

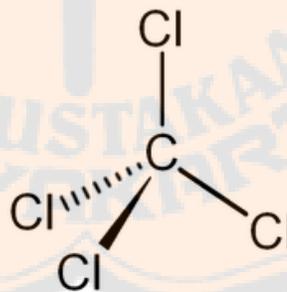
Hepatotoksin kerja langsung meliputi zat beracun (zat induk atau metabolitnya) yang mampu menimbulkan luka secara langsung pada membran plasma, retikuloendoplasma, dan organel lain hepatosit seperti yang ditunjukkan oleh karbon tetraklorida. Hepatotoksin kerja tak langsung meliputi zat beracun yang menimbulkan luka dengan cara mengganggu jalur

atau proses metabolik yang khas, yang mengakibatkan kerusakan atau kekacauan struktur sel hati. Seperti yang ditunjukkan etionin dan galaktosamina (Zimmerman, 1999).

2. Hepatotoksin tak teramalkan

Merupakan golongan senyawa yang mempunyai sifat dasar tidak toksik terhadap hati, namun dapat menyebabkan penyakit hati pada individu yang hipersensitif terhadap senyawa tersebut yang diperantarai oleh mekanisme alergi (misalnya sulfonamid) atau karena keabnormalan metabolik menuju penumpukan metabolit toksik (misalnya isoniazid) (Zimmerman, 1978). Kerusakan hati yang ditimbulkan oleh hepatotoksin golongan ini tidak dapat diperkirakan dan tidak tergantung pada dosis (Donatus, 1992).

E. Karbon Tetraklorida (CCl₄)



Gambar 4. Struktur karbon tetraklorida (Dirjen POM, 1995)

Karbon tetraklorida atau CCl₄ (Gambar 4) merupakan cairan jernih mudah menguap, tidak berwarna, bau khas. Sangat sukar larut dalam air, dapat bercampur

dengan etanol mutlak dan dengan eter (Depkes RI, 1995). Karbon tetraklorida biasa digunakan sebagai bahan pelarut, pemadam api, perantara dalam sintesis klorofluorokarbon (Gitlin, 1996), pembersih noda, dan pengawet simplisia (Plaa, 1986). Namun pemberian CCl_4 dengan dosis pemberian atau dengan jangka waktu lama dapat menyebabkan pengaruh toksik (Zimmerman, 1978). Keracunan CCl_4 dapat terjadi melalui makanan atau minuman yang terkontaminasi, saluran pernafasan serta kulit. Gejala-gejala klinis yang timbul akibat keracunan CCl_4 antara lain sakit kepala, pusing, dan mata berkunang-kunang (Gitlin, 1996). Pada keracunan yang serius dapat menyebabkan kerusakan pada hati dan ginjal (Goodman dan Gilman's, 1995).

Pemberian CCl_4 secara peroral akan diabsorpsi di saluran cerna kemudian akan didistribusikan ke dalam lemak tubuh, hati, dan sumsum tulang tetapi efek toksiknya selektif pada ginjal dan hati. Efek hepatotoksik CCl_4 pada hati ditandai dengan terjadinya akumulasi lemak atau steatosis dan nekrosis hati tergantung dari dosis yang diberikan. Pada hewan percobaan, steatosis sel-sel hati terjadi setelah 1 jam pemberian CCl_4 sedangkan nekrosis terjadi setelah 6 sampai 12 jam dan mencapai kadar puncak pada 24 sampai 36 jam setelah pemberian CCl_4 (Zimmerman, 1978).

Karbon tetraklorida akan mengalami reduksi dehalogenasi di hati dengan adanya katalis enzim sitokrom P-450 sehingga membentuk radikal bebas triklorometil ($\bullet\text{CCl}_3$). Radikal bebas ini dapat bereaksi dengan O_2 akan membentuk radikal triklorometilperoksi ($\bullet\text{OCCl}_3$) yang lebih reaktif (Gregus dan Klaaseen, 2001).

CCl_4 dapat menyebabkan steatosis yang diduga akibat pembentukan radikal bebas $\bullet\text{CCl}_3$ yang bersifat merusak retikulum endoplasma. Akibatnya, membran retikulum endoplasma menjadi terganggu sehingga sistem transportasi lemak yang keluar dari hati menjadi terlambat (Cheville, 1976). Hal ini terjadi karena putusnya mekanisme kopling trigliserida dengan apoprotein membentuk molekul lipoprotein pembawa (VLDL) atau sintesis apolipoprotein yang tidak sempurna serta kemungkinan disebabkan karena tidak sempurnanya transport lipoprotein melalui membran plasma. Akibatnya lemak menumpuk dalam hati sehingga terjadi steatosis (Zimerman, 1978).

Bila proses steatosis terus menerus terjadi hingga melampaui kemampuan reversibilitas sel maka dapat terjadi nekrosis (Cheville, 1976). Nekrosis sel hati diaktivasi oleh peningkatan kadar Ca^{2+} intraseluler. Peningkatan ini diakibatkan adanya peningkatan pemasukan dan penghambatan pengeluaran Ca^{2+} dari sitoplasma. Karbon tetraklorida dapat menginduksi pemasukan Ca^{2+} melalui perusakan membran sel dengan mekanisme peroksidasi lemak akibat radikal bebas yang terbentuk dari metabolisme oleh enzim sitokrom P-450. Kerusakan membran akan menyebabkan Ca^{2+} dari ekstraseluler yang bergradien konsentrasi lebih tinggi menuju ke sitoplasma yang bergradien konsentrasi lebih rendah. Selain itu, nekrosis juga dapat terjadi karena gangguan pada mitokondria yang berfungsi sebagai penghasil ATP. Hal ini diakibatkan karena meningkatnya kadar Ca^{2+} dalam sitoplasma sehingga meningkatkan pengambilan Ca^{2+} ke dalam mitokondria karena mitokondria memiliki mekanisme pembuangan Ca^{2+} melalui Ca^{2+} uniporter. Gangguan pada mitokondria

akan menyebabkan penurunan ATP yang tinggi yang selanjutnya mengakibatkan pecahnya sel atau nekrosis (Gregus dan Klaaseen, 2001).

Penelitian yang dilakukan oleh Janakat dan Al-Merie (2002) tentang optimasi dosis dan rute injeksi menunjukkan terjadinya kenaikan puncak serum ALT dan AST pada 24 jam setelah pemberian karbon tetraklorida secara intraperitoneal sedangkan untuk pemberian secara subkutan tidak menunjukkan kenaikan aktivitas serum tersebut. Hasil penelitian menunjukkan dosis optimum yang dapat menaikkan aktivitas serum ALT dan AST tikus adalah sebesar 2 ml/kg BB yang dilarutkan dalam *olive oil* dengan perbandingan yang sama yaitu 1:1. Aktivitas serum ALT mengalami kenaikan sekitar 6,5 kali lipat dari nilai normal (106,6 menjadi 693,1 U/L) sedangkan nilai AST naik sekitar 6,1 kali lipat dari nilai normalnya (113,8 menjadi 693,9 U/L).

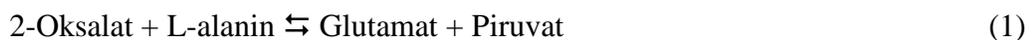
F. Metode Uji Hepatotoksisitas

Studi tentang senyawa-senyawa yang toksik pada hati dapat dilakukan secara *in vivo* maupun *in vitro*. Model *in vivo* dapat menunjukkan kerugian yang ditimbulkan senyawa eksogen secara nyata pada hati berdasarkan pada tanda-tanda fisiologi yang terjadi. Pada metode ini digunakan hewan uji mencit, tikus, marmot, dan lain-lain. Menurut Zimmerman (1978) parameter yang dapat digunakan untuk mengevaluasi kerusakan hati antara lain : (1) uji enzim serum; (2) pemeriksaan asam amino dan protein; (3) perubahan penyusun kimia dalam hati; (4) uji ekskretori hati; dan (5) analisis histologi.

1. Uji enzim serum

Pengujian enzim serum (atau plasma) dibagi menjadi empat kelompok menurut spesifikasi dan sensitivitasnya. Salah satunya adalah enzim-enzim yang kenaikannya lebih sensitif menunjukkan kerusakan hepar daripada penurunan aliran empedu. Contohnya adalah *Aspartate Aminotransferase* (AST). Enzim ini memiliki konsentrasi yang cukup tinggi di hati, otot, jantung, ginjal, dan jaringan lain. Bila aktivitas enzim-enzim tersebut mengalami kenaikan kemungkinan tidak hanya terjadi adanya kerusakan hepatic namun juga kerusakan ekstrahepatik. Enzim lain yang utama dan spesifik terdapat di hepar adalah *Alanin Aminotransferase* (ALT). Kenaikan aktivitas enzim tersebut spesifik menunjukkan adanya luka hepatic (Zimmerman, 1978).

Harga normal aktivitas serum ALT pada manusia adalah 2-15 U/L. Nilai ini dapat meningkat bila terjadi infeksi hepatitis, steatosis hepatic, sirosis (Talwar, 1980). Bila terjadi nekrosis maka dapat meningkat menjadi 10-100 kali lipat dari angka normal. Pada keadaan nekrosis, sel hati akan pecah sehingga enzim akan keluar dan masuk ke dalam aliran darah. Aktivitas serum ALT dapat diukur secara fotometri dengan metode kinetik GPT-ALAT (*Alanin Amino Transferase*). Prinsipnya adalah dengan mengkatalisis pemindahan nitrogen dari glutamate ke piruvat seperti persamaan berikut:



Untuk menentukan aktivitas ALT secara kuantitatif, serum yang dianalisis direaksikan dengan 2-oksoglutarat dan L-alanin dalam larutan buffer. Piruvat yang

terbentuk oleh NADH^+ dengan adanya laktat dehidrogenase (LDH) diubah secara enzimatis menjadi laktat sebagai berikut:



Kadar pemeriksaan pemakaian NADH dapat diukur dengan berkurangnya serapan dalam daerah dekat Ultra Violet (UV) yang sebanding dengan aktivitas ALT (Zimmerman, 1978).

2. Pemeriksaan asam amino dan protein

Pemeriksaan asam amino dan protein dilakukan karena di hati, asam amino dimetabolisme membentuk ammonia dan ureum terjadi secara lebih lambat dan terjadi peningkatan kadar globulin (Zimmerman, 1978).

3. Perubahan konstituen kimiawi dalam hati

Kadar aktivitas enzim serum dan perubahan hepatosit dapat membuat perubahan pada struktur dan fungsi konstituen hepatis. Perubahan ini dapat digunakan untuk mengukur tingkat kerusakan hati. Contohnya adanya akumulasi lemak pada sel parenkim (Zimmerman, 1978).

4. Uji ekskretori hati

Beberapa fungsi hati adalah mensintesis urea, kolesterol, protein, dan mempertahankan glukosa darah tetap pada kadar normal. Adanya ketidaknormalan dari beberapa fungsi hati tersebut dapat menunjukkan terjadinya kerusakan hati. Perubahan kecepatan metabolisme obat yang terjadi di hati dapat dijadikan parameter hepatotoksisitas seperti bromsulfalein (BSP) yang digunakan untuk mempelajari

kerusakan tipe kolestatik. BSP akan mengalami penurunan kecepatan ekskresi setelah pemberian CCl_4 (Zimmerman, 1978).

F. Metode Penyarian

Umumnya, ekstraksi senyawa metabolit sekunder dari seluruh bagian tumbuhan seperti bunga, buah, daun, kulit batang dan akar menggunakan metode maserasi dengan menggunakan pelarut organik. Maserasi merupakan cara penyarian yang sederhana dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari. Cairan penyari akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif, zat aktif akan larut dan karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam dan di luar sel, maka larutan yang terpekat didesak keluar. Peristiwa tersebut terjadi secara berulang sehingga terjadi keseimbangan konsentrasi antara larutan di luar dan di dalam sel (Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan RI, 1986).

Prosedur maserasi dilakukan dengan merendam serbuk tanaman pada pelarut yang sesuai pada wadah tertutup dengan suhu ruangan. Dapat dilakukan pengadukan sesekali atau pengadukan konstan (menggunakan *shaker* atau *mixer* untuk menjamin kehomogenan pencampuran) yang meningkatkan kecepatan ekstraksi. Ekstraksi dihentikan ketika tercapai kesetimbangan konsentrasi antara ekstrak dan material tanaman (Sarker, Latif, dan Gray).

Ekstrak merupakan sediaan pekat yang diperoleh dengan cara mengekstraksi zat aktif yang berasal dari simplisia nabati atau hewani dengan menggunakan pelarut

yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian rupa hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan (Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan RI, 1995).

G. Etanol

Etanol juga dikenal sebagai etil alkohol, alkohol, etil hidroksida, dan etil hidrat. Senyawa yang memiliki rumus molekul C_2H_5OH ini merupakan suatu cairan bening tidak berwarna dan berbau menyenangkan. Etanol sering digunakan sebagai pelarut dan pengawet dalam sediaan farmasi serta disinfektan topikal karena memiliki aktivitas bakterisida (Pubchem, 2013).

Etanol dalam tubuh akan mengalami oksidasi oleh suatu enzim di hati yaitu *alcohol dehydrogenase*. Hasil dari oksidasi etanol adalah asetaldehid dan asam asetat. Namun, hasil oksidasi tersebut kurang toksik dibandingkan metanol yang menghasilkan metabolit toksik seperti formaldehid dan asam formiat (*formic acid*) (Stoker, 2010). Etanol memiliki kepolaran yang mirip dengan metanol (Tabel I).

Tabel I. Polaritas etanol dan metanol

Pelarut	Indeks polaritas
Heksan (C_6H_{14})	0
Toluen (C_7H_8)	2,4
Dietileter ($C_4H_{10}O$)	2,8
Diklorometan (CH_2Cl_2)	3,1
Butanol (C_4H_9OH)	3,9
Kloroform ($CHCl_3$)	4,1
Etil asetat ($C_2H_5COOCH_3$)	4,4
Aseton (CH_3COCH_3)	5,1
Metanol (CH_3OH)	5,1
Etanol (C_2H_5OH)	5,2
Asetonitril (CH_3CN)	5,8
Asam asetat (CH_3COOH)	6,2
Air (H_2O)	9,0

(Watson, 2005).

H. Landasan Teori

Hati merupakan organ yang memiliki berbagai peran penting dalam kehidupan. Akan tetapi hati dapat mengalami kerusakan misalnya steatosis atau nekrosis akibat induksi senyawa kimia seperti karbon tetraklorida (CCl₄).

Karbon tetraklorida merupakan salah satu senyawa model hepatotoksin yang bekerja melalui metabolit reaktifnya yaitu radikal triklorometil ($\bullet\text{CCl}_3$) yang bersifat merusak retikulum endoplasma sehingga sistem transportasi lemak yang keluar dari hati menjadi terlambat dan menyebabkan penumpukan lemak (steatosis). Karbon tetraklorida juga dapat menyebabkan nekrosis sel dengan menginduksi pemasukan Ca²⁺ intraseluler (Cheville, 1976). Bila terjadi kerusakan hati maka salah satu indikatornya adalah terjadi peningkatan enzim-enzim seperti ALT dan AST di dalam darah (Zimmerman, 1978).

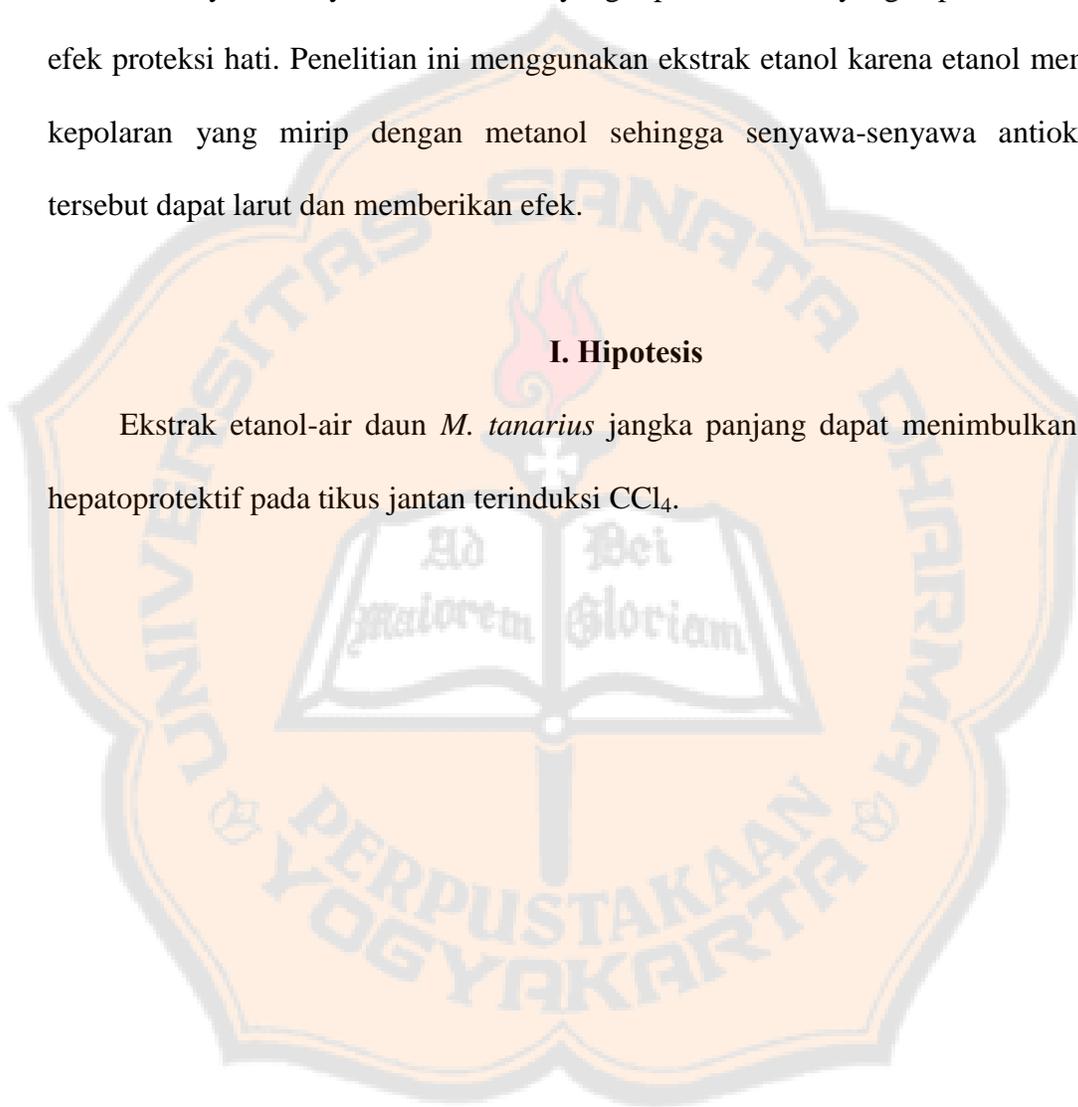
Daun *M. tanarius* memiliki kandungan *macarangioside A*, *macarangioside B*, *macarangioside C*, serta *mallophenol B* yang diisolasi dari ekstrak metanol daun *M. tanarius* yang menunjukkan aktivitas antioksidan dengan penangkapan radikal terhadap DPPH (Matsunami dkk, 2006). Tiga kandungan glukosida baru yaitu (+)-*pinosinol 4-O-[6''-O-galloyl]- β -D-glukopiranoside*, *macarangioside E* dan *macarangioside F* dilaporkan oleh Matsunami, dkk (2009). Pada hasil penelitian Adrianto (2011) didapatkan efek hepatoprotektif yang berasal dari kandungan antioksidan ekstrak metanol-air daun *M. tanarius*. Pada penelitian Phommart, dkk (2005) terdapat tanariflavanon C, dan tanariflavanon D, *nymphaeol A*, *nymphaeol B*,

nymphaeol C, yang terbukti sebagai senyawa antioksidan dan dapat menghambat radikal DPPH.

Senyawa-senyawa antioksidan yang diperoleh inilah yang dapat memberikan efek proteksi hati. Penelitian ini menggunakan ekstrak etanol karena etanol memiliki kepolaran yang mirip dengan metanol sehingga senyawa-senyawa antioksidan tersebut dapat larut dan memberikan efek.

I. Hipotesis

Ekstrak etanol-air daun *M. tanarius* jangka panjang dapat menimbulkan efek hepatoprotektif pada tikus jantan terinduksi CCl₄.



BAB III

METODE PENELITIAN

A. Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini termasuk jenis penelitian eksperimental murni dengan rancangan acak lengkap pola searah.

B. Variabel Penelitian

1. Variabel penelitian

a. Variabel bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah dosis ekstrak etanol-air daun *M. tanarius*. Dosis ekstrak etanol-air daun *M. tanarius*, adalah volume tertentu (ml) ekstrak etanol-air daun *M. tanarius*, tiap kg berat badan subjek uji yang digunakan.

b. Variabel tergantung

Variabel tergantung dari penelitian ini adalah efek hepatoprotektif jangka panjang ekstrak etanol-air daun *M. tanarius* terhadap sel hati tikus yang terinduksi CCl₄, dengan tolak ukur kuantitatif berdasarkan penurunan aktivitas serum ALT dan AST.

c. Variabel pengacau terkendali

Variabel pengacau yang dikendalikan yaitu: hewan uji tikus jantan galur Wistar, umur 2-3 bulan, berat badan 150-250 gram, jenis makanan dan lama pemejanaan ekstrak yaitu selama 6 hari.

d. Variabel pengacau tidak terkendali

Variabel pengacau yang tidak dapat dikendalikan adalah kondisi patologis tikus.

2. Definisi operasional

a. Ekstrak etanol-air daun *M. tanarius*

Ekstrak daun *M. tanarius* adalah ekstrak kental yang diperoleh dengan mengekstraksi serbuk kering daun *M. tanarius* seberat 10,0 gram yang dilarutkan dalam 100 ml pelarut etanol 50% secara maserasi selama 72 jam, dengan putaran 140 rpm. Kemudian disaring dengan kertas saring dan diuapkan di oven selama 24 jam pada suhu 50°C, hingga bobot pengeringan tetap dengan susut pengeringan sebesar 0%.

b. Efek hepatoprotektif

Efek hepatoprotektif adalah kemampuan ekstrak etanol-air daun *M. tanarius* dengan dosis tertentu untuk melindungi hati dari hepatotoksin yang diukur dengan aktivitas enzim ALT dan AST.

c. Praperlakuan jangka panjang

Praperlakuan jangka panjang dalam penelitian ini dilakukan dengan pemberian ekstrak etanol-air satu kali sehari dalam jangka waktu 6 hari berturut-turut.

C. Bahan Penelitian

1. Bahan utama

- a. Bahan uji yang digunakan yaitu daun *M. tanarius* yang dipanen dari kebun obat Fakultas Farmasi USD Yogyakarta pada bulan Mei 2012.

- b. Subyek uji yang digunakan yaitu tikus jantan putih galur Wistar usia 2-3 bulan, berat badan 150-250 gram yang diperoleh dari Laboratorium Imono Fakultas Farmasi USD Yogyakarta.

2. Bahan kimia

- a. Bahan hepatotoksin yang digunakan adalah CCl_4 (PT. MERCK), yang diperoleh dari Laboratorium Kimia Organik Fakultas Farmasi USD Yogyakarta.
- b. Pelarut ekstrak yang digunakan adalah etanol (PT. MERCK) dan air suling yang diperoleh dari Laboratorium Farmakognosi Fitokimia Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma Yogyakarta.
- c. Bahan pensuspensi ekstrak berupa serbuk CMC-Na 1% berwarna putih, terdispersi dalam air yang diperoleh dari Laboratorium Biofarmasetika-Bioanalisis Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma Yogyakarta.
- d. Aquadest dan aquabidest yang diperoleh dari Laboratorium Farmakologi-Toksikologi Fakultas Farmasi USD Yogyakarta.
- e. Bahan pelarut untuk hepatotoksin CCl_4 berupa *olive oil* Bertolli®.
- f. Kontrol serum ALT-AST Cobas® (PreciControl ClinChem Multi 2) Roche/Hitachi analyzer.
- g. Bahan untuk mengukur aktivitas serum ALT dan AST berupa kit-ALAT (GPT) FS* dan kit-ASAT (GOT) FS* produksi Dyasis yang diperoleh dari Alfa Kimia Yogyakarta. Masing- masing bahan terdiri atas dua reagen yaitu Reagen 1 dan Reagen 2.

Kit-ALAT (GPT) FS* :

R1: TRIS pH 7.15	140 mmol/L
<i>L-Alanine</i>	700 mmol/L
LDH (<i>Lactate dehydrogenase</i>)	≥ 2300 U/L
R2: 2-Oxoglutarate	85 mmol/L
NADH	1 mmol/L
Pyridoxal-5-phosphate FS :	
<i>Good's buffer pH 9.6</i>	100 mmol/L

Kit-ASAT (GOT) FS* :

R1: TRIS pH 7.65	110 mmol/L
<i>L-Aspartate</i>	320 mmol/L
MDH (<i>Malate dehydrogenase</i>)	≥ 800 U/L
LDH (<i>Lactate dehydrogenase</i>)	≥ 1200 U/L
R2: 2-Oxoglutarate	65 mmol/L
NADH	1 mmol/L
Pyridoxal-5-phosphate FS :	
<i>Good's buffer pH 9.6</i>	100 mmol/L
<i>Pyridoxal-5-phosphate</i>	13 mmol/L

D. Alat Penelitian

1. Alat pembuatan ekstrak etanol-air daun *M. tanarius*

Seperangkat alat gelas, yaitu Bekker *glass*, Erlenmeyer, gelas ukur, labu ukur, cawan porselen, batang pengaduk, mesin penyerbuk Retsch[®], oven, ayakan no. 40, timbangan analitik, *rotary vacuum evaporator*, dan *moisture balance*.

2. Alat uji hepatoprotektif

Seperangkat alat gelas, yaitu Bekker *glass*, labu ukur, batang pengaduk, gelas ukur, timbangan analitik (Mettler PM 4600 Delta Range dan Mettler AE 200), spuit injeksi, spuit per oral, mikropipet, pipa kapiler, *Eppendorf*, Microlab 200 Merck[®], *stopwatch*, vortex Genie Wilten[®] dan sentrifuge.

E. Tata Cara Penelitian

1. Determinasi daun *M. tanarius*

Determinasi daun *M. tanarius* dilakukan dengan mencocokkan ciri-ciri tanaman *M. tanarius* pada herbarium yang telah dideterminasi. Determinasi dilakukan oleh Bapak Yohanes Dwiatmaka, M.Si., Dosen Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta.

2. Pengumpulan bahan uji

Bahan uji yang digunakan adalah daun *M. tanarius* yang masih segar dan berwarna hijau, tidak terlalu tua atau terlalu muda, dan tidak berlubang dipanen dari Kebun Obat Fakultas Farmasi USD Yogyakarta pada bulan Mei 2012.

3. Pembuatan serbuk daun *M. tanarius*

Daun *M. tanarius* dicuci dengan air mengalir hingga bersih dan diangin-anginkan lalu dikeringkan di bawah sinar matahari menggunakan kain berwarna gelap. Pengoptimalan pengeringan dilakukan dengan oven pada suhu 50⁰ C selama 24 jam. Daun yang telah kering diserbuk dengan alat penyerbuk. Setelah didapatkan serbuk kasar daun, kemudian dilakukan pengayakan dengan ayakan no. 40 untuk mendapatkan serbuk daun *M. tanarius* yang lebih halus.

4. Penetapan kadar air serbuk daun *M. tanarius*

Berdasarkan Direktorat Jenderal Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (1989), penetapan kadar air secara sederhana menggunakan alat *moisture balance*. Sebanyak 5 g serbuk daun *M. tanarius* dimasukkan ke dalam alat *moisture balance* lalu diratakan. Sebelumnya serbuk ditimbang dan dihitung sebagai bobot sebelum pemanasan. Serbuk dipanaskan pada suhu 110 °C selama 15 menit. Kemudian serbuk ditimbang ulang dihitung sebagai bobot sesudah pemanasan. Selisih bobot sebelum pemanasan dan sesudah pemanasan merupakan kadar air dari sampel yang diteliti.

5. Pembuatan ekstrak etanol-air daun *M. tanarius*

Sebanyak 10 g serbuk kering daun *M. tanarius* diekstraksi secara maserasi dengan melarutkan serbuk dalam 100 ml pelarut etanol 50% pada suhu kamar selama 72 jam dengan kecepatan 140 rpm, kemudian hasil maserasi disaring dengan kertas saring. Larutan hasil saringan dipindahkan ke labu alas bulat untuk dievaporasi menggunakan *vaccum evaporator*. Hasil yang didapatkan kemudian dituang dalam cawan porselen yang telah ditimbang sebelumnya, agar mempermudah perhitungan randemen ekstrak yang akan diperoleh. Selanjutnya, cawan porselen yang berisi larutan hasil maserasi tersebut dimasukkan dalam oven untuk diuapkan selama 24 jam dengan suhu 50°C agar mendapatkan ekstrak etanol-air daun *M. tanarius* kental dengan bobot pengeringan ekstrak yang tetap.

6. Penetapan konsentrasi ekstrak

Menghitung rata-rata randemen ke-6 replikasi ekstrak etanol-air daun *M.tanarius* kental yang telah dibuat.

Randemen ekstrak = Berat cawan ekstrak kental – berat cawan kosong

$$\text{Rata – rata rendemen} = \frac{\text{Rep. 1} + \text{Rep. 2} + \text{Rep. 3} + \text{Rep. 4} + \text{Rep. 5} + \text{Rep. 6}}{6}$$

Konsentrasi ekstrak didapat dari hasil rata-rata randemen ekstrak. Konsentrasi yang dapat digunakan adalah konsentrasi pekat yang dapat dibuat dimana pada konsentrasi tersebut ekstrak dapat dimasukkan serta dikeluarkan dari spuit oral. Cara pembuatannya adalah dengan melarutkan ekstrak percawannya yaitu 1,92 g dalam labu ukur terkecil dengan pelarut yang sesuai CMC Na 1%. Labu ukur terkecil yang tersedia adalah labu ukur 5 ml sehingga konsentrasi ekstrak dapat ditetapkan yaitu sebesar 0,384 g/ml atau 384 mg/ml atau 38,4% b/v (Andini, 2010).

7. Penetapan dosis ekstrak etanol-air daun *M. tanarius*

Dasar penetapan ini adalah dari bobot tertinggi tikus dan separuh pemberian maksimal cairan secara peroral yaitu 2,5 ml. Penetapan dosis tertinggi ekstrak etanol-air daun *M. tanarius* adalah:

$$D \times BB = C \times V$$

$$D \times 0,250 \frac{kg}{BB} = 384 \frac{mg}{ml} \times 2,5 \text{ ml}$$

$$D = 3840 \frac{mg}{kg} \text{ BB} = 3,840 \frac{g}{kg} \text{ BB}$$

Dosis ini digunakan sebagai dosis ke-III sedangkan dua dosis lainnya diperoleh dengan menurunkan 3 dan 6 kalinya dari dosis tersebut sehingga didapatkan dosis 1,280 dan 0,426 g/kg BB. Dosis yang akan digunakan dalam penelitian adalah 0,426; 1,280; dan 3,840 g/kg BB.

8. Pembuatan suspending agent CMC- Na 1%

Suspending agent CMC-Na 1% dibuat dengan cara mendispersikan lebih kurang 1,0 g CMC-Na yang telah ditimbang seksama ke dalam air mendidih sampai volume 100,0 ml dan digunakan untuk membuat suspensi ekstrak etanol-air daun *M. tanarius*.

9. Pembuatan CCl₄ dalam olive oil (1:1)

Hepatotoksin berupa karbon tetraklorida dilarutkan di dalam *olive oil* dengan perbandingan 1:1, perlakuan ini mengacu penelitian Janakat dan Al-Merie (2002) yang melakukan optimasi dosis dan rute pemberian karbon tetraklorida.

10. Uji pendahuluan

a. Pembuatan dan penetapan dosis hepatotoksin CCl₄

CCl₄ dibuat dalam *olive oil* dengan perbandingan 1:1 dan diberikan secara intraperitoneal. Penetapan dosis ini mengacu pada penelitian Janakat dan Al-Merie (2002) bahwa dosis 2 ml/kg BB sudah terbukti mampu meningkatkan aktivitas ALT serum pada tikus bila diberikan secara per oral.

b. Penetapan waktu pencuplikan darah

Penetapan waktu pencuplikan darah tikus jantan dilakukan dengan cara membagi tikus jantan dalam 3 kelompok perlakuan dimana masing-

masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Kelompok I diambil darahnya pada jam ke 24 setelah pemejanan CCl₄, kelompok II diambil darahnya pada jam ke 48 setelah pemejanan CCl₄, dan kelompok III diambil darahnya pada jam ke 72 setelah pemejanan CCl₄. Serum darah diambil untuk diukur aktivitas serum ALT dan AST.

11. Pengelompokan dan perlakuan hewan uji

Sebanyak tiga puluh ekor tikus jantan dibagi secara acak ke dalam enam kelompok. Masing-masing kelompok terdiri lima ekor tikus. Tikus kelompok I diberi CCl₄ dosis 2 ml/kg BB secara intraperitoneal sebagai kontrol hepatotoksin CCl₄. Tikus kelompok II diberi *olive oil* dosis 2 ml/kg BB sebagai kontrol negatif. Tikus kelompok III diberi ekstrak etanol-air daun *M. tanarius* dosis tertinggi yaitu 3,840 g/kg BB. Tikus kelompok IV sampai VI diberi perlakuan ekstrak etanol-air daun *M. tanarius* berturut-turut dengan dosis 3,840; 1,280; dan 0,426 g/kg BB selama 6 hari berturut-turut dan pada hari ke-7 diberi CCl₄ dosis 2 ml/kg BB, kemudian pada seluruh kelompok perlakuan setelah 24 jam diambil darahnya dari sinus obitalis untuk ditetapkan aktivitas serum ALT dan AST.

12. Pembuatan serum

Darah mencit diambil melalui sinus orbitalis mata dengan pipa kapiler dan ditampung dalam *Eppendorf*, didiamkan selama 15 menit. Lalu disentrifugasi dengan kecepatan 3500 rpm selama 15 menit dan diambil supernatannya.

13. Pengukuran aktivitas serum kontrol, ALT dan AST

Alat yang digunakan pada pengukuran aktivitas serum ALT dan AST adalah vitalab-mikro (Microlab-200). Pada penetapan aktivitas serum kontrol dilakukan dengan mencampur 800 μL reagen I lalu dicampurkan dengan 200 μL reagen II. Didiamkan selama satu menit kemudian ditambahkan 100 μL serum kontrol dan dibaca resapannya setelah dua menit (nilai 33,9-48,9). Pengukuran ini bertujuan untuk mengetahui validitas dari alat yang digunakan.

Pada penetapan aktivitas serum ALT dilakukan menggunakan reagen, yaitu reagen I dan reagen II. Reagen I berisi TRIS (pH 7,65), L-Alanin, dan LDH (*laktat dehidrogenase*). Reagen II berisi 2-oksoglutarat dan NADH. Analisis dilakukan dengan cara sebagai mencampur reagen I sebanyak 800 μL dengan 200 μL reagen II. Didiamkan selama satu menit kemudian ditambahkan 100 μL serum dan dibaca resapannya setelah dua menit.

Pada penetapan aktivitas serum AST dilakukan menggunakan reagen yaitu reagen I dan reagen II. Reagen I berisi TRIS (pH 7,65), L-Aspartat, *laktat dehidrogenase* (LDH), dan *malat dehidrogenase* (MDH). Reagen II berisi 2-oksoglutarat dan NADH. Analisis dilakukan dengan cara sebagai mencampur reagen I sebanyak 800 μL dengan 200 μL reagen II. Didiamkan selama satu menit kemudian ditambahkan 100 μL serum dan dibaca resapannya setelah dua menit. Pengukuran aktivitas serum ALT dan

AST dilakukan di Laboratorium Anatomi-Fisiologi Manusia Fakultas Farmasi USD Yogyakarta.

F. Tata Cara Analisis Hasil

Data aktivitas serum ALT dan AST dianalisis dengan metode *Kolmogoro Smirnov* untuk melihat distribusi data tiap kelompok. Jika didapatkan distribusi data yang normal maka dilanjutkan dengan analisis pola searah (*One Way ANOVA*) dengan taraf kepercayaan 95% dan dilanjutkan dengan uji LSD untuk mengetahui perbedaan masing-masing kelompok. Akan tetapi bila didapatkan distribusi tidak normal, maka dilakukan analisis dengan uji *Kruskal Wallis* untuk mengetahui perbedaan aktivitas serum ALT dan AST antar kelompok. Setelah itu, dilanjutkan uji dengan *Mann Whitney* untuk melihat perbedaan tiap kelompok.

Dilakukan pula perhitungan efek hepatoprotektif dari ekstrak etanol daun *M. tanarius* dengan rumus perhitungan efek hepatoprotektif :

$$\frac{(\text{Aktivitas ALT} - \text{serum kontrol hepatotoksin karbon tetraklorida}) - (\text{Aktivitas ALT} - \text{serum perlakuan})}{(\text{Aktivitas ALT} - \text{serum kontrol hepatotoksin karbon tetraklorida})} \times 100\%$$

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dan membuktikan adanya efek hepatoprotektif ekstrak etanol-air daun *M. tanarius* terhadap tikus jantan terinduksi CCl₄ serta mengetahui dosis paling efektif dari ekstrak etanol-air daun *M. tanarius* yang dapat menimbulkan efek hepatoprotektif. Tolok ukur yang dilakukan dalam penelitian ini merupakan tolok ukur kuantitatif menggunakan uji enzim serum. Uji enzim serum yang dilakukan adalah dengan mengukur aktivitas serum ALT dan AST.

A. Hasil Determinasi Tanaman

Tujuan dilakukannya determinasi tanaman ini adalah untuk memastikan bahwa tanaman yang digunakan dalam penelitian ini adalah benar *M. tanarius*. Bagian tanaman yang digunakan adalah batang, daun, biji, buah dan bunga tanaman kemudian dicocokkan dengan herbarium yang telah dideterminasi. Berdasarkan hasil determinasi terdapat kesamaan morfologi pada tanaman yang digunakan dalam penelitian dengan herbarium tersebut sehingga dapat dinyatakan bahwa tanaman yang digunakan adalah benar *M. tanarius*. Hasil ini terlampir pada lampiran 4.

B. Hasil Penimbangan Bobot Ekstrak Etanol-Air Daun *M. tanarius*

Dalam penelitian ini, pembuatan ekstrak etanol-air daun *M. tanarius* menggunakan metode penyarian yaitu maserasi. Metode ini dilakukan dengan cara

merendam serbuk dalam etanol 50%. Metode maserasi ini digunakan untuk menyari simplisia yang mengandung zat aktif yang mudah larut dalam cairan penyari.

Sebelum proses maserasi, simplisia diserbuk terlebih dahulu kemudian diayak dengan pengayak No. Mesh 40. Serbuk tersebut kemudian dihitung kadar airnya menggunakan metode gravimetri dan dilakukan sebanyak 3 replikasi. Hasil yang rerata rendemen didapatkan adalah sebesar 7,59%. Kadar air yang dipersyaratkan adalah kurang dari 10% sehingga hasil yang didapatkan telah memenuhi persyaratan.

Pada metode maserasi ini serbuk direndam selama 72 jam sambil digojog. Proses perendaman akan menyebabkan penyari dapat menembus dinding sel lalu masuk dalam sel yang mengandung zat aktif. Zat aktif akan larut dalam penyari karena adanya perbedaan konsentrasi di luar dan di dalam sel. Penggojogan berfungsi untuk meratakan distribusi larutan di luar serbuk sehingga konsentrasinya akan tetap merata.

Dari proses maserasi ini akan didapatkan ekstrak etanol cair. Ekstrak tersebut kemudian dikumpulkan dan diuapkan dengan *vaccum evaporator*. Selanjutnya diuapkan kembali dengan oven sehingga didapatkan ekstrak kental dengan bobot pengeringan tetap. Pengeringan ekstrak etanol-air daun *M. tanarius* dilakukan sampai susut pengeringan sebesar 0% sehingga diharapkan penyari ekstrak sudah tidak ada. Hasil dari proses pengeringan didapatkan bahwa tidak ada perubahan bobot ekstrak pada jam ke-24. Rata-rata rendemen yang didapatkan adalah setiap cawan adalah sebesar 5,32 g ekstrak kental. Pada pembuatan 1 kg serbuk kering daun *M. tanarius* menghasilkan 260,68 g ekstrak kental dengan rendemen 26,07%.

C. Uji Pendahuluan

1. Penentuan dosis hepatotoksik karbon tetraklorida

Tujuan penentuan dosis ini adalah untuk mengetahui kisaran dosis karbon tetraklorida yang dapat menyebabkan kerusakan pada hati tikus yang ditandai dengan kenaikan aktivitas serum ALT-AST paling tinggi. Dosis yang digunakan pada percobaan ini yaitu 2 ml/kg BB dalam *olive oil* (1:1) secara intraperitoneal. Dosis tersebut mengacu pada penelitian Janakat dan Al-Merie (2002), dimana pada dosis tersebut aktivitas ALT-AST serum menjadi 4 kali lipat serum kontrol negatif.

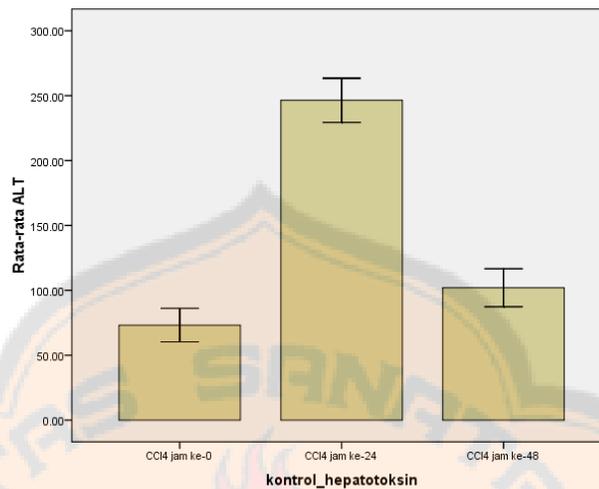
2. Penentuan waktu kehepatotoksikan karbon tetraklorida mencapai maksimal

Penentuan ini dilakukan untuk mengetahui waktu yang dibutuhkan karbon tetraklorida 2 ml/kg BB untuk dapat menyebabkan kenaikan tertinggi serum ALT-AST. Dosis tersebut diujikan pada tikus jantan dengan waktu pengambilan cuplikan darah jam ke-0, 24, dan 48. Pada penelitian ini tidak dilakukan pencuplikan darah pada jam ke-72 karena pada jam ke-48 telah terjadi penurunan aktivitas serum ALT-AST yang signifikan ($p < 0,05$) terhadap aktivitas serum ALT-AST pada jam ke-24. Data aktivitas ALT-AST serum setelah pemberian CCl_4 dosis 2 ml/kg BB pada jam ke-0, 24, dan 48 tersaji pada tabel II dan III.

Tabel II. Aktivitas serum ALT sel hati tikus setelah pemberian CCl_4 dosis 2 ml/kg BB pada jam ke-0, 24, dan 48

Jam ke-	Purata Aktivitas Serum ALT \pm SE (U/L)	Kebermaknaan terhadap jam ke-		
		0	24	48
0	73,2 \pm 12,9	-	BB	BTB
24	246,4 \pm 17,0	BB	-	BB
48	102,0 \pm 14,6	BTB	BB	-

Keterangan: BB = berbeda bermakna; BTB = berbeda tidak bermakna ($p < 0,05$); SE = Standar error

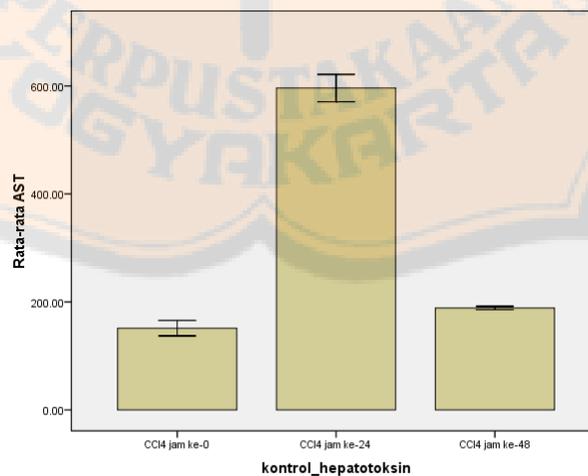


Gambar 5. Diagram batang rata-rata aktivitas serum ALT sel hati tikus setelah pemberian CCl₄ dosis 2 ml/kg BB pada jam ke-0, 24, dan 48

Tabel III. Aktivitas serum AST sel hati tikus setelah pemberian CCl₄ dosis 2 ml/kg BB pada jam ke-0, 24, dan 48

Jam ke-	Purata Aktivitas Serum AST ± SE (U/L)	Kebermaknaan terhadap jam ke-		
		0	24	48
0	151,2 ± 14,3	-	BB	BTB
24	596,2 ± 25,3	BB	-	BB
48	188,6 ± 3,2	BTB	BB	-

Keterangan : BB = berbeda bermakna; BTB = berbeda tidak bermakna (p<0,05); SE = Standar error



Gambar 6. Diagram batang rata-rata aktivitas serum AST sel hati tikus setelah pemberian CCl₄ dosis 2 ml/kg BB pada jam ke-0, 24, dan 48

Berdasarkan tabel II dan gambar 5 terlihat bahwa aktivitas serum ALT pada jam ke-0, 24 dan 48 berturut-turut adalah $73,2 \pm 12,9$; $246,4 \pm 17,0$; dan $102,0 \pm 14,6$ U/L sedangkan aktivitas serum AST berturut-turut adalah $151,2 \pm 14,3$; $596,2 \pm 25,3$; dan $188,6 \pm 3,2$ U/L. Berdasarkan hasil ini terlihat bahwa aktivitas serum ALT tertinggi terjadi pada pemberian CCl_4 dosis 2 ml/kg BB pada jam ke-24 yaitu sebesar $246,4 \pm 17,0$ U/L. Begitu pula kenaikan tertinggi aktivitas serum AST pada pemberian CCl_4 2 ml/kg BB yang dapat dilihat pada tabel III dan gambar 6 terjadi pada jam ke-24 yaitu sebesar $596,2 \pm 25,3$ U/L. Hal ini sesuai dengan penelitian Janakat dan Al-Marie (2002) dimana aktivitas serum ALT-AST akan mengalami kenaikan tertinggi pada jam ke-24 setelah pemberian injeksi intraperitoneal. Setelah jam ke-48 terjadi penurunan aktivitas serum ALT-AST yang signifikan ($p < 0,05$).

Hasil serum ALT yang diuji secara statistik menggunakan uji *LSD* (tabel II) menunjukkan perbedaan bermakna pada pencuplikan darah jam ke-24 dibandingkan dengan jam ke-0 dan 48 ($p < 0,05$). Pada hasil statistik serum AST terlihat distribusi yang tidak normal sehingga dilanjutkan ke analisis *Kruskal Wallis*. Dari uji tersebut diketahui terdapat perbedaan antar kelompok dengan signifikansi 0,03 ($< 0,05$). Selanjutnya dilakukan uji dengan *Mann Whitney* untuk melihat perbedaan antar kelompok (Tabel III). Hasilnya terlihat perbedaan bermakna pada pencuplikan darah jam ke-24 dibandingkan dengan jam ke-0 dan 48 ($p < 0,05$) seperti pada data serum ALT. Maka dapat disimpulkan bahwa waktu kehepatotoksikan CCl_4 2 ml/kg BB pada tikus mencapai maksimal pada jam ke-24. Oleh karena itu, dalam penelitian ini dosis

hepatotoksik CCl_4 yang digunakan pada tikus jantan adalah 2 ml/kg BB dengan selang waktu pengambilan cuplikan darah adalah 24 jam setelah pemberian hepatotoksin CCl_4 .

3. Penetapan lama pemejanaan ekstrak etanol-air daun *M. tanarius*

Penetapan waktu praperlakuan ekstrak etanol-air daun *M. tanarius* didasarkan penelitian-penelitian sebelumnya yaitu Adrianto (2011) dan Mahendra (2011) yang mengikuti model pemberian praperlakuan selama 6 hari dan pada hari ke-7 diberi hepatotoksin. Hal ini dikarenakan penelitian ini merupakan skrining awal untuk melihat efek hepatoprotektif dari ekstrak etanol-air daun *M. tanarius* sehingga hasil yang diperoleh dapat dibandingkan dengan penelitian-penelitian tentang hepatoprotektif daun *M. tanarius* yang sudah ada.

4. Penetapan dosis ekstrak etanol-air daun *M. tanarius*

Tujuan ditetapkan dosis ekstrak etanol-air daun *M. tanarius* adalah untuk menentukan tingkatan dosis ekstrak etanol-air daun *M. tanarius* yang akan digunakan dalam penelitian ini. Penentuan dosis ekstrak etanol-air daun *M. tanarius* didasarkan pada dosis penelitian sebelumnya (Adrianto, 2011) yaitu menggunakan dosis maksimal sebesar 3,840 g/kg BB kemudian 3 tingkatan dosis ekstrak etanol-air daun *M. tanarius* yang digunakan adalah 0,426; 1,280; dan 3,840 g/kg BB.

D. Hasil Uji Aktivitas serum ALT-AST Tiap Kelompok

Efek hepatoprotektif ekstrak etanol-air daun *M. tanarius* pada tikus jantan terinduksi CCl_4 didasarkan pada tolok ukur kuantitatif yaitu aktivitas ALT-AST serum akibat praperlakuan ekstrak etanol-air daun *M. tanarius* terhadap aktivitas

ALT-AST serum kontrol hepatotoksin CCl_4 . Data serum ALT dianalisis menggunakan analisis variasi satu arah dan terlihat adanya perbedaan antar kelompok. Hasil ini kemudian dilakukan uji *LSD* untuk melihat kebermaknaan perbedaan antar kelompok. Begitu pula dengan data serum AST juga dianalisis menggunakan analisis variasi satu arah dan terlihat adanya perbedaan antar kelompok. Dari hasil ini kemudian dilakukan uji *LSD* untuk melihat kebermaknaan perbedaan antar kelompok. Aktivitas serum ALT-AST (U/L) disajikan dalam bentuk purata \pm SE pada tabel IV.

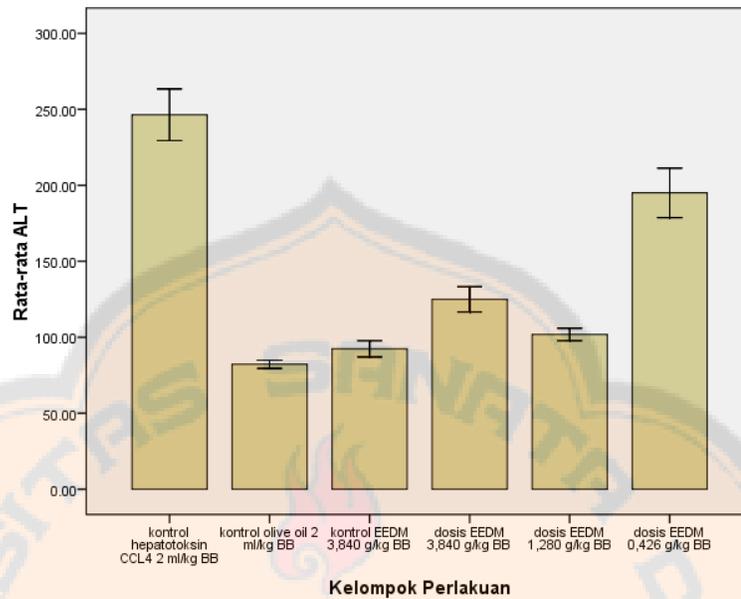
Tabel IV. Purata \pm SE aktivitas serum ALT-AST tikus jantan setelah pemberian ekstrak etanol-air daun *M. tanarius* 1 x sehari selama 6 hari yang diberikan secara per oral berturut-turut terinduksi CCl_4 dosis 2 ml/kg BB

Kelompok	Purata nilai ALT \pm SE (U/L)	Purata nilai AST \pm SE (U/L)	Efek hepatoprotektif (%)
I	246,4 \pm 17,0	596,2 \pm 25,3	-
II	82,2 \pm 2,7	118,6 \pm 5,1	-
III	92,4 \pm 5,3	153,6 \pm 11,7	-
IV	125,0 \pm 8,3	409,2 \pm 27,9	49,3
V	101,8 \pm 4,09	379,6 \pm 9,8	58,7
VI	195,0 \pm 16,2	571,9 \pm 25,6	20,9

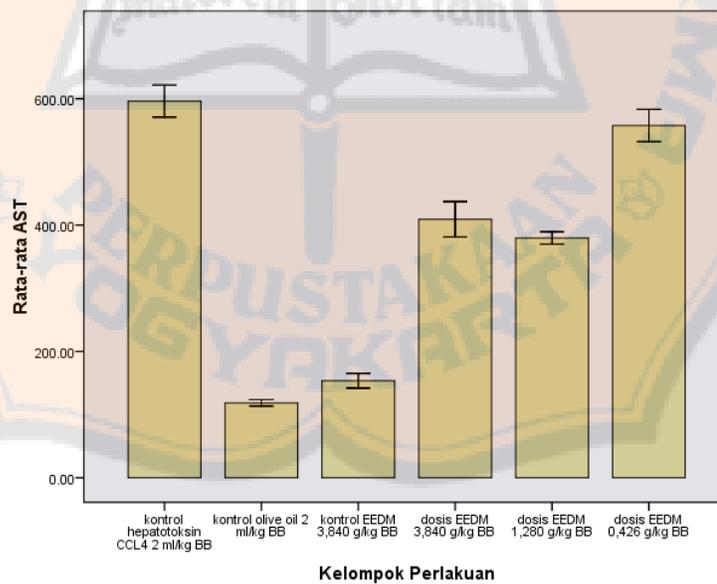
Keterangan :

- I : Kelompok kontrol hepatotoksin karbontetraklorida dosis 2 ml/kg BB
- II : Kelompok kontrol negatif (*olive oil*) dosis 2 ml/kg BB
- III : Kelompok kontrol perlakuan EEDM 6 hari (dosis 3,840 g/kg BB)
- IV : Kelompok praperlakuan EEDM dosis 3,840 g/kg BB + karbontetraklorida dosis 2 ml/kg BB
- V : Kelompok praperlakuan EEDM dosis 1,280 g/kg BB + karbontetraklorida dosis 2 ml/kg BB
- VI : Kelompok praperlakuan EEDM dosis 0,426 g/kg BB + karbontetraklorida dosis 2 ml/kg BB

EEDM = ekstrak etanol-air daun *M. tanarius*; SE = Standar Error



Gambar 7. Diagram batang rata-rata aktivitas serum ALT sel hati tikus setelah pemberian ekstrak etanol-air daun *M. tanarius* 1 x sehari selama 6 hari yang diberikan secara per oral berturut-turut terinduksi CCl₄ dosis 2 ml/kg BB



Gambar 8. Diagram batang rata-rata aktivitas serum AST sel hati tikus setelah pemberian ekstrak etanol-air daun *M. tanarius* 1 x sehari selama 6 hari yang diberikan secara per oral berturut-turut terinduksi CCl₄ dosis 2 ml/kg BB

Tabel V. Hasil statistik ekstrak etanol daun *M. tanarius* jangka waktu 6 hari dilihat dari aktivitas serum ALT pada berbagai variasi dosis terhadap hepatoksisitas karbontetraklorida

Kel	I	II	III	IV	V	VI
I	-	BB	BB	BB	BB	BB
II	BB	-	BTB	BB	BTB	BB
III	BB	BTB	-	BB	BTB	BB
IV	BB	BB	BB	-	BTB	BB
V	BB	BTB	BTB	BTB	-	BB
VI	BB	BB	BB	BB	BB	-

Keterangan :

- I : Kelompok kontrol hepatotoksin karbontetraklorida dosis 2 ml/kg BB
 - II : Kelompok kontrol negatif (*olive oil*) dosis 2 ml/kg BB
 - III : Kelompok kontrol perlakuan EEDM 6 hari (dosis 3,840 g/kg BB)
 - IV : Kelompok praperlakuan EEDM dosis 3,840 g/kg BB + karbontetraklorida dosis 2 ml/kg BB
 - V : Kelompok praperlakuan EEDM dosis 1,280 g/kg BB + karbontetraklorida dosis 2 ml/kg BB
 - VI : Kelompok praperlakuan EEDM dosis 0,426 g/kg BB + karbontetraklorida dosis 2 ml/kg BB
- EEDM = ekstrak etanol-air daun *M. tanarius*; BB = berbeda bermakna ($p < 0,05$); BTB = tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$)

Tabel VI. Hasil statistik ekstrak etanol daun *M. tanarius* jangka waktu 6 hari dilihat dari aktivitas serum AST pada berbagai variasi dosis terhadap hepatoksisitas karbontetraklorida

Kel	I	II	III	IV	V	VI
I	-	BB	BB	BB	BB	BTB
II	BB	-	BTB	BB	BB	BB
III	BB	BTB	-	BB	BB	BB
IV	BB	BB	BB	-	BTB	BB
V	BB	BB	BB	BTB	-	BB
VI	BTB	BB	BB	BB	BB	-

Keterangan :

- I : Kelompok kontrol hepatotoksin karbontetraklorida dosis 2 ml/kg BB
 - II : Kelompok kontrol negatif (*olive oil*) dosis 2 ml/kg BB
 - III : Kelompok kontrol perlakuan EEDM 6 hari (dosis 3,840 g/kg BB)
 - IV : Kelompok praperlakuan EEDM dosis 3,840 g/kg BB + karbontetraklorida dosis 2 ml/kg BB
 - V : Kelompok praperlakuan EEDM dosis 1,280 g/kg BB + karbontetraklorida dosis 2 ml/kg BB
 - VI : Kelompok praperlakuan EEDM dosis 0,426 g/kg BB + karbontetraklorida dosis 2 ml/kg BB
- EEDM = ekstrak etanol-air daun *M. tanarius*; BB = berbeda bermakna ($p < 0,05$); BTB = tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$)

1. Kontrol negatif *olive oil* 2 ml/kgBB

Kelompok II merupakan kelompok kontrol negatif yaitu *olive oil* 2 ml/kg BB. Tujuan dilakukannya kontrol negatif *olive oil* adalah untuk melihat apakah *olive oil* ikut berpengaruh terhadap kenaikan aktivitas serum ALT-AST. Aktivitas ALT-AST kelompok ini dijadikan sebagai aktivitas serum ALT-AST keadaan normal. Pengujian dilakukan dengan memberikan *olive oil* secara intraperitoneal pada tikus lalu setelah 24 jam diambil darahnya untuk diukur aktivitas serum ALT-AST.

Hasil orientasi waktu pencuplikan darah hewan uji disajikan dalam tabel berikut:

Tabel VII. Aktivitas serum ALT dan perbandingan antar waktu pencuplikan darah hewan uji pada *olive oil* dosis 2 ml/kg BB

Waktu pencuplikan (jam)	Purata aktivitas serum ALT \pm SE (U/L)	Kebermaknaan terhadap	
		0 jam	24 jam
0 jam	90,2 \pm 4,9	-	BTB
24 jam	82,2 \pm 2,7	BTB	-

Keterangan: BB = berbeda bermakna ($p < 0,05$); BTB = berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$); SE = Standar error

Tabel VIII. Aktivitas serum AST dan perbandingan antar waktu pencuplikan darah hewan uji pada *olive oil* dosis 2 ml/kg BB

Waktu pencuplikan (jam)	Purata aktivitas serum AST \pm SE (U/L)	Kebermaknaan terhadap	
		0 jam	24 jam
0 jam	122,8 \pm 5,7	-	BTB
24 jam	118,6 \pm 5,1	BTB	-

Keterangan: BB = berbeda bermakna ($p < 0,05$); BTB = berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$); SE = Standar error

Dari tabel terlihat bahwa aktivitas serum ALT kontrol *olive oil* pada jam ke-0 adalah sebesar $90,2 \pm 4,9$ U/L, sedangkan aktivitas serum ALT pada jam ke-24 sebesar $82,2 \pm 2,7$ U/L. Secara statistika terlihat bahwa aktivitas serum ALT antara jam ke-0 dan 24 menunjukkan hasil berbeda tidak bermakna (Tabel VII). Sebagai data pendukung, pengukuran juga dilakukan terhadap aktivitas serum AST dan didapatkan pada jam ke-0 adalah sebesar $122,8 \pm 5,7$ U/L sedangkan pada jam ke-24 adalah sebesar $118,6 \pm 5,1$ U/L. Secara statistika terlihat bahwa aktivitas serum AST antara jam ke-0 dan 24 juga menunjukkan hasil berbeda tidak bermakna (Tabel VIII). Hal ini menunjukkan bahwa *olive oil* sebagai pelarut hepatotoksin tidak berpengaruh pada nilai ALT dan AST keadaan normal. Hasil ini digunakan sebagai patokan nilai normal serum ALT-AST untuk penelitian ini.

2. Kontrol hepatotoksin CCl₄ dosis 2 ml/kg BB

Kelompok I merupakan kelompok kontrol positif hepatotoksin yang diberikan CCl₄ dosis 2 ml/kg BB. Tujuan dari kontrol hepatotoksin ini adalah mengetahui pengaruh CCl₄ dosis 2 ml/kg BB terhadap sel hati tikus jantan. Hasil yang didapat adalah adanya kenaikan aktivitas serum ALT kontrol hepatotoksin CCl₄ dosis 2 ml/kg BB sebesar $246,4 \pm 17,0$ U/L. Bila dibandingkan dengan aktivitas serum ALT kontrol negatif *olive oil* 2 ml/kg BB (kelompok II) yaitu $82,2 \pm 2,7$ U/L maka terlihat adanya kenaikan aktivitas serum ALT yakni sebesar 199,8% seperti yang tersaji pada tabel IV. Dari analisis statistik (tabel V), kenaikan aktivitas serum ALT kontrol

hepatotoksin (kelompok I) menunjukkan perbedaan bermakna terhadap kontrol negatif *olive oil* (kelompok II).

Aktivitas serum AST kontrol hepatotoksin CCl₄ dosis 2 ml/kg BB (kelompok I) adalah sebesar 596,2 ± 25,3 U/L. Bila dibandingkan dengan aktivitas serum AST kontrol negatif *olive oil* 2 ml/kg BB (kelompok II) sebesar 118,6 ± 5,1 U/L maka terlihat adanya kenaikan aktivitas serum AST, yaitu sebesar 502,7% yang tersaji pada tabel IV. Dari analisis statistik (tabel VI), kenaikan aktivitas serum AST kontrol hepatotoksin (kelompok I) menunjukkan perbedaan bermakna terhadap kontrol negatif (kelompok II).

Adanya kenaikan aktivitas serum ALT-AST kontrol hepatotoksin CCl₄ 2 ml/kg BB ini menunjukkan adanya kerusakan pada sel-sel hati tikus. Kenaikan ini aktivitas terkait kerusakan integritas struktural hati, karena enzim-enzim ini normalnya terdapat hepatosit dan masuk dalam sirkulasi setelah adanya kerusakan seluler.

3. Kontrol ekstrak etanol-air daun *M. tanarius* dosis 3,840 g/kg BB

Kelompok III merupakan kelompok kontrol ekstrak etanol-air daun *M. tanarius* dengan dosis tertinggi, yaitu 3,840 g/kg BB. Tujuannya adalah untuk melihat pengaruh ekstrak daun *M. tanarius* terhadap sel hati tikus jantan tanpa perlakuan hepatotoksin CCl₄. Pengujian dilakukan dengan memberikan ekstrak daun *M. tanarius* dosis 3,840 g/kgBB secara per oral pada tikus 1 kali sehari selama 6 hari

berturut-turut. Setelah 24 jam, diambil darahnya untuk diukur aktivitas serum ALT-AST.

Aktivitas serum ALT kelompok III yang didapatkan adalah sebesar $92,4 \pm 5,3$ U/L. Bila dibandingkan secara statistik (tabel V) dengan aktivitas serum ALT kelompok II yaitu sebesar $82,2 \pm 2,7$ U/L maka terlihat bahwa aktivitas serum ALT kontrol ekstrak daun *M. tanarius* (kelompok III) terhadap kontrol negatif (kelompok II) tersebut adalah tidak bermakna ($p > 0,05$).

Pada aktivitas serum AST kontrol ekstrak daun *M. tanarius* dosis 3,840 g/kg BB (kelompok III) didapatkan nilai sebesar $153,6 \pm 11,7$ U/L. Bila dibandingkan secara statistik (tabel VI) dengan aktivitas serum AST kontrol negatif *olive oil* (kelompok II), yaitu sebesar $118,6 \pm 5,1$ U/L bahwa aktivitas serum AST kontrol ekstrak daun *M. tanarius* (kelompok III) terhadap kontrol negatif kelompok II tersebut adalah tidak bermakna ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak daun *M. tanarius* ini tidak memberikan pengaruh hepatotoksik pada sel hati tikus.

4. Efek hepatoprotektif ekstrak etanol-air daun *M. tanarius* dosis 0,426; 1,280; dan 3,840 g/kg BB pada tikus jantan terinduksi CCl₄

Kelompok IV merupakan kelompok praperlakuan ekstrak daun *M. tanarius* dosis 3,840 g/kg BB. Aktivitas serum ALT kelompok ini adalah sebesar $125,0 \pm 8,3$ U/L. Pada kelompok ini terjadi mengalami penurunan sebesar 49,3% bila

dibandingkan terhadap aktivitas serum ALT kontrol hepatotoksin CCl₄ 2 ml/kg BB (kelompok I) yaitu sebesar $246,4 \pm 17,0$. Secara statistik penurunan aktivitas serum ALT ini menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa praperlakuan ekstrak daun *M. tanarius* dosis 3,840 g/kg BB dapat memberikan efek hepatoprotektif terhadap hati tikus akibat induksi CCl₄ 2 ml/kg BB. Aktivitas serum ALT pada kelompok IV ini jika dibandingkan dengan kontrol negatif menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) pada uji statistik. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak daun *M. tanarius* dosis 3,840 g/kg BB dapat menurunkan kadar ALT namun belum sampai nilai normal.

Aktivitas serum AST ekstrak daun *M. tanarius* dosis 3,840 g/kgBB juga menunjukkan adanya kemampuan hepatoprotektif. Aktivitas serum AST kelompok ini adalah sebesar $409,2 \pm 27,9$ U/L. Pada kelompok ini terjadi mengalami penurunan bila dibandingkan terhadap aktivitas serum AST kontrol hepatotoksin CCl₄ 2 ml/kg BB (kelompok I) yaitu sebesar $596,2 \pm 25,3$. Secara statistik penurunan aktivitas serum AST ini menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$). Aktivitas serum AST pada kelompok IV ini jika dibandingkan dengan kontrol negatif menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) pada uji statistik. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak daun *M. tanarius* dosis 3,840 g/kg BB dapat menurunkan kadar AST namun belum sampai nilai normal.

Kelompok V adalah kelompok praperlakuan ekstrak daun *M. tanarius* dosis 1,280 g/kg BB. Aktivitas serum ALT kelompok ini adalah sebesar $101,8 \pm 4,09$ U/L. Pada kelompok ini terjadi mengalami penurunan sebesar 58,7% bila dibandingkan

terhadap aktivitas serum ALT kontrol hepatotoksin CCl_4 2 ml/kg BB (kelompok I) yaitu sebesar $246,4 \pm 17,0$. Secara statistik penurunan aktivitas serum ALT ini menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa praperlakuan ekstrak daun *M. tanarius* dosis 1,280 g/kg BB dapat memberikan efek hepatoprotektif terhadap hati tikus akibat induksi CCl_4 2 ml/kg BB. Aktivitas serum ALT pada kelompok V ini jika dibandingkan dengan kontrol negatif menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,05$) pada uji statistik. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak daun *M. tanarius* dosis 1,280 g/kg BB dapat menurunkan kadar ALT sampai nilai normal.

Aktivitas serum AST ekstrak daun *M. tanarius* dosis 1,280 g/kg BB juga menunjukkan adanya kemampuan hepatoprotektif. Aktivitas serum AST kelompok ini adalah sebesar $379,6 \pm 9,8$ U/L. Pada kelompok ini terjadi mengalami penurunan bila dibandingkan terhadap aktivitas serum AST kontrol hepatotoksin CCl_4 2 ml/kg BB (kelompok I) yaitu sebesar $596,2 \pm 25,3$. Secara statistik penurunan aktivitas serum AST ini menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$). Namun, aktivitas serum AST pada kelompok V ini jika dibandingkan dengan kontrol negatif menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) pada uji statistik. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak daun *M. tanarius* dosis 1,280 g/kg BB dapat menurunkan kadar AST namun belum sampai nilai normal.

Kelompok VI merupakan kelompok praperlakuan ekstrak daun *M. tanarius* dosis 0,426 g/kg BB. Aktivitas serum ALT kelompok ini adalah sebesar $195,0 \pm 16,2$ U/L. Pada kelompok ini terjadi mengalami penurunan sebesar 20,9% bila

dibandingkan terhadap aktivitas serum ALT kontrol hepatotoksin CCl₄ 2 ml/kgBB (kelompok I) yaitu sebesar $246,4 \pm 17,0$. Secara statistik penurunan aktivitas serum ALT ini menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$). Aktivitas serum ALT pada kelompok VI ini jika dibandingkan dengan kontrol negatif menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) pada uji statistik. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak daun *M. tanarius* dosis 0,426 g/kg BB dapat menurunkan kadar ALT namun belum sampai nilai normal.

Aktivitas serum AST ekstrak daun *M. tanarius* dosis 0,426 g/kg BB kelompok ini adalah sebesar $571,9 \pm 25,6$ U/L. Pada kelompok ini terjadi mengalami penurunan bila dibandingkan terhadap aktivitas serum AST kontrol hepatotoksin CCl₄ 2 ml/kg BB (kelompok I) yaitu sebesar $596,2 \pm 25,3$. Secara statistik penurunan aktivitas serum AST ini menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,05$). Tetapi patokan kerusakan hati lebih spesifik pada aktivitas ALT serum, karena keberadaanya yang lebih spesifik di hati sehingga dapat disimpulkan ekstrak daun *M. tanarius* dosis 0,426 g/kg BB memiliki efek hepatoprotektif namun belum sampai nilai normal.

Bila dibandingkan serum ALT kelompok IV (dosis 3,840 g/kg BB) antara kelompok V (dosis 1,280 g/kg BB) maka terlihat bahwa menunjukkan kelompok V memiliki efek hepatoprotektif yang lebih tinggi. Hal ini kemungkinan karena proses absorpsi yang telah maksimal atau antioksidan yang ada pada ekstrak daun *M. tanarius* dosis 3,840 g/kg BB terlalu jenuh, sehingga menjadi prooksidan yang dapat menyebabkan kerusakan sel-sel hati. Tetapi hal ini memerlukan penelitian lebih lanjut. Secara statistik perbedaan aktivitas serum ALT antara kelompok IV dan

kelompok V menunjukkan perbedaan tidak bermakna. Hal ini menandakan kemampuan hepatoprotektif antara dosis 1,280 g/kg BB dan 3,840 g/kg BB adalah sama.

Bila dibandingkan serum ALT kelompok IV (dosis 3,840 g/kg BB) antara kelompok VI (dosis 0,426 g/kg BB) maka terlihat bahwa menunjukkan kelompok IV memiliki efek hepatoprotektif yang lebih tinggi. Secara stastistika, terlihat bahwa adanya perbedaan bermakna. Begitu pula dengan perbandingan secara statistika antara kelompok V (dosis 1,280 g/kg BB) antara kelompok VI (dosis 0,426 g/kg BB) terlihat perbedaan bermakna. Hal ini menunjukkan adanya perbedaan kemampuan hepatoprotektif. Bila dibandingkan antara kelompok IV dan V, kelompok VI (dosis 0,426 g/kg BB) memiliki efek hepatoprotektif yang paling rendah dan secara statistika terlihat perbedaan bermakna. Hal ini kemungkinan dikarenakan jumlah kandungan antioksidan yang lebih sedikit pada ekstrak etanol-air daun *M. tanarius* dosis 0,426 g/kg BB untuk dapat menimbulkan efek hepatoprotektif pada hewan uji.

Adanya penghambatan aktivitas serum ALT-AST menunjukkan bahwa ekstrak etanol-air daun *M. tanarius* mempunyai efek hepatoprotektif pada tikus jantan terinduksi CCl₄. Kemungkinan adanya efek hepatoprotektif tersebut dapat ditinjau dari mekanisme kerusakan hati tikus yang ditimbulkan oleh hepatotoksin CCl₄ dan aktivitas antioksidan yang terdapat pada ekstrak etanol-air daun *M. tanarius*. Kerusakan hati akibat karbontetraklorida sendiri terjadi akibat karbon tetraklorida yang mengalami reduksi halogenasi oleh enzim sitokrom P-450 pada sel retikulum endoplasma hati membentuk radikal bebas •CCl₃ yang tidak stabil. Radikal

bebas ini akan meningkatkan jumlah produk peroksidasi lipid. Peningkatan peroksidasi lipid menyebabkan kerusakan jaringan dan kegagalan mekanisme pertahanan antioksidan untuk mencegah pembentukan radikal bebas yang berlebihan.

Kemungkinan mekanisme kerja antioksidan dalam *M. tanarius* adalah dengan menghambat enzim yang terlibat dalam pembentukan radikal bebas yaitu sitokrom P-450 melalui mekanisme penurunan sintesis enzim atau degradasi (inaktivasi) enzim tersebut. Akan tetapi, penghambatan sintesis enzim membutuhkan proses yang lebih rumit sehingga membutuhkan waktu yang lebih lama dibanding degradasi enzim. Oleh karena itu, pada penelitian praperlakuan jangka panjang ini kemungkinan terjadi penurunan sintesis enzim tersebut. Kemungkinan mekanisme lain adalah kemampuan senyawa tersebut untuk meningkatkan sintesis glutathion (GSH) yang berperan dalam memproteksi sel melawan radikal bebas.

Penelitian-penelitian sebelumnya (Matsunami dkk, 2006) menyebutkan bahwa dalam ekstrak metanol daun *M. tanarius* terkandung beberapa kandungan antioksidan seperti glukosida memiliki potensi melawan radikal DPPH dan menurut Adrianto (2011) senyawa yang diduga dapat memberikan efek hepatoprotektif dalam ekstrak metanol-air adalah *macarangioside A* dan *mallophenol B*. Metanol dan etanol memiliki kepolaran yang mirip namun tidak dapat dipastikan senyawa dalam ekstrak etanol *M. tanarius* yang dapat memberikan efek hepatoprotektif. Oleh karena itu diperlukan penelitian lebih lanjut untuk meneliti senyawa yang spesifik pada ekstrak etanol daun *M. tanarius* yang berperan sebagai hepatoprotektor.

Idealnya suatu senyawa dikatakan sebagai hepatoprotektor adalah dapat melindungi hati terhadap berbagai mekanisme zat yang dapat merusak hati. Mekanisme kerusakan yang ditimbulkan oleh CCl_4 adalah adanya perlemakan hati (steatosis). Oleh karena itu diperlukan penelitian lanjutan menggunakan penginduksi dengan mekanisme yang berbeda seperti galaktosamin yang dapat menyebabkan kerusakan hati mirip virus hepatitis.

Pada penelitian ini bila ketiga dosis yaitu 3,840; 1,280; dan 0,426 g/kgBB dikonversikan ke manusia maka akan didapatkan berturut-turut 0,614; 0,205, dan 0,068 g/kg BB. Hasil konversi ini kurang dapat diaplikasikan untuk manusia karena dosis yang terlalu besar, sehingga memerlukan uji fraksi kandungan yang poten sebagai hepatoprotektor dalam ekstrak etanol-air daun *M. tanarius*.

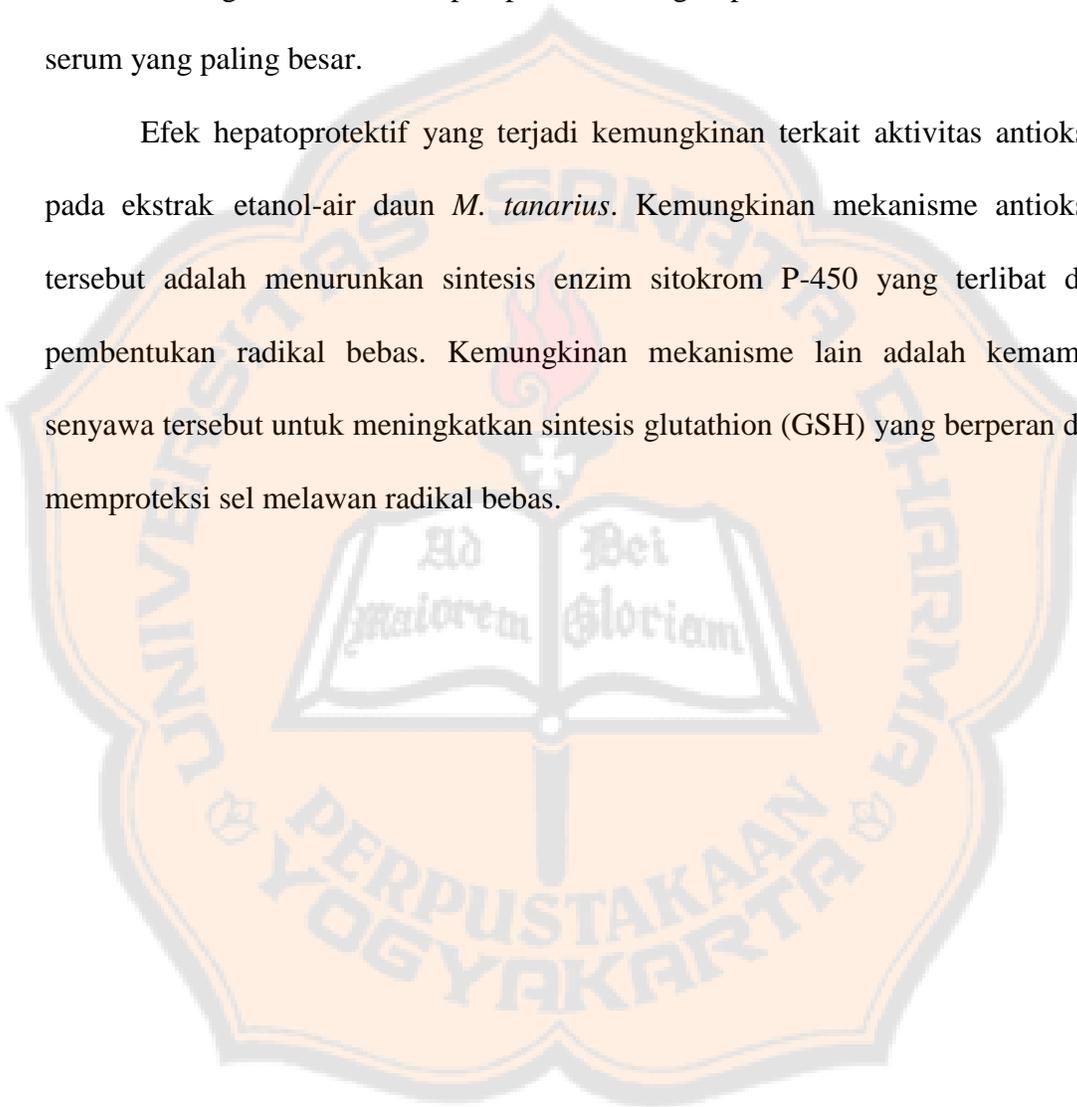
E. Rangkuman Pembahasan

Pada penelitian ini diperoleh hasil bahwa praperlakuan ekstrak etanol-air daun *M. tanarius* dosis 3,840; 1,280; dan 0,426 g/kgBB (kelompok IV-VI) mampu menurunkan aktivitas serum ALT tikus akibat induksi hepatotoksin CCl_4 berturut-turut sebesar 49,3; 58,7; dan 20,9 %. Hasil ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol-air daun *M. tanarius* mempunyai efek hepatoprotektif pada tikus jantan terinduksi CCl_4 .

Pada kelompok kontrol *M. tanarius* menunjukkan hasil yang tidak berbeda bermakna terhadap kelompok kontrol negatif *olive oil*. Sehingga dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun *M. tanarius* tidak memberikan pengaruh terhadap sel hati tikus jantan terinduksi parasetamol dan kenaikan ALT-AST serum disebabkan oleh induksi

CCl₄. Dosis ekstrak etanol-air daun *M. tanarius* yang paling baik sebagai hepatoprotektor adalah pada dosis 1,280 g/kg BB. Hal ini disebabkan karena pada dosis ini menghasilkan efek hepatoprotektif dengan penurunan aktivitas ALT-AST serum yang paling besar.

Efek hepatoprotektif yang terjadi kemungkinan terkait aktivitas antioksidan pada ekstrak etanol-air daun *M. tanarius*. Kemungkinan mekanisme antioksidan tersebut adalah menurunkan sintesis enzim sitokrom P-450 yang terlibat dalam pembentukan radikal bebas. Kemungkinan mekanisme lain adalah kemampuan senyawa tersebut untuk meningkatkan sintesis glutathion (GSH) yang berperan dalam memproteksi sel melawan radikal bebas.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Ekstrak etanol-air daun *M. tanarius* dosis 0,426; 1,280 dan 3,840 g/kg BB mempunyai efek hepatoprotektif pada tikus jantan terinduksi CCl₄.
2. Dosis paling efektif pemberian ekstrak etanol-air daun *Macaranga tanarius* pada praperlakuan jangka waktu 6 hari pada tikus jantan yang terinduksi CCl₄ adalah sebesar 1,280 g/kg BB.

B. Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang :

1. Uji hepatoprotektif dengan ekstrak etanol daun *M. tanarius* dengan penginduksi lain seperti galaktosamin.
2. Uji kandungan antioksidan spesifik dalam ekstrak etanol daun *M. tanarius* yang berperan sebagai hepatoprotektor.
3. Uji fraksi kandungan yang poten sebagai hepatoprotektor dalam ekstrak etanol-air daun *M. tanarius*.

DAFTAR PUSTAKA

- Adrianto, E.E., 2011, Efek Hepatoprotektif Ekstrak Metanol : Air Daun *Macaranga tanarius* (L.) Pada Tikus Jantan Terinduksi Parasetamol, Efek Hepatoprotektif Infusa Daun *Macaranga tanarius* (L.) Pada Tikus Jantan Galur Wistar Terinduksi Parasetamol, *Skripsi*, 65, Universitas Sanata Dharma Yogyakarta.
- Andini, A.P., 2010, Efek Analgesik Ekstrak Metanol-Air Daun *Macaranga tanarius* (L.) Pada Mencit Betina Galur Swiss, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta.
- Baradero, M., Dayrit, M.W., dan Siswadi, Y, 2008, Klien Gangguan Hati : *Seri Asuhan Keperawatan*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, p. 1-12.
- Blattner, F.R., Weising, K., Banfer, G., Maschwitz, U., dan Fiala, B., 2001. Molecular analysis of phylogenetic relationships among myrmecophytic *Macaranga* Species (Euphorbiaceae). *Mol. Phylogenet. Evol.* 19, 331–344.
- Chandrasoma, P., dan Taylor, C.R., 1995, *Concise Pathology*, 2nd edition, FRC Path Prentice Hall International Inc., USA, pp. 621-628.
- Cheville, N.F., 1976, *Cell Pathology*, 1st ed., The Iowa State of University Press Aress, Iowa, pp. 15-17, 55-61.
- Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan RI, 1986, *Sediaan Galenik*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, pp. 25.
- Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan RI, 1995, *Farmakope Indonesia*, edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, pp. 9, 649.
- Donatus, I.A., 1992, Fitofarmaka Penyakit Hati, *Kumpulan Naskah Lengkap Simposium Gastro-Hepatologi*, Yogyakarta.
- Febrianti, C.H., 2013, Efek Hepatoprotektif Jangka Waktu 6 jam Ekstrak Etanol Daun *Macaranga tanarius* L. terhadap Aktivitas ALT-AST pada Tikus Jantan Terinduksi Karbon Tetraklorida, *Skripsi*, Universitas Sanata Dharma Yogyakarta.
- Gregus dan Klaaseen, C. D., 2001, Mchanism of Toxicity, in Klaaseen, C. D., *Cassarett and Doull's Toxicology: the Basic Science Poisons*, 6th edition, McGraw-Hill, New York, pp. 57-64.

- Gitlin, N., 1996, *Clinical Aspect of Liver Disease Caused by Industrial and Environmental toxin, Text Book of Liver Disease*, 3rd ed., Philadelphia, USA, pp. 1018-1022.
- Goodman and Gilman's, 2001, *The Pharmacological Basic of Therapeutics*, 9th ed., McGraw Hill, USA.
- Guyton, A.C., 1983, *Text Book of Medical Phisiology*, diterjemahkan oleh Ken Ariata Tengadi dkk, EGC, Jakarta, pp. 392-400.
- Husadha, Y., 1996, *Fisiologi dan Pemeriksaan Hati, Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Jilid I, edisi III, Balai Penerbit FKUI, Jakarta, pp. 224-226.
- Janakat, S., dan Al-Merie, H., 2002, Optimization of the dose and route of injection, and characterisation of the time course of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in the rat, *J. Pharm. Tox. Methods*, 41-44.
- Koorders, S.H., dan Th. Valeton, 1918, *Atlas Der Baumarten Von Java*, Buch und Steindruckerei von Fa. P. W. M. TRAP, Leiden.
- Lim, T.Y., Lim Y.Y., dan Yule C.M., 2008, Evaluation of antioxidant, antibacterial and anti-tyrosinase activities of four Macaranga species, *Food Chemistry*, **114**, 594-599.
- Lu, F.C., 1995, *Basic Toxicology: fundamentals, target organs, and risk assement*, edisi 2, UI, Jakarta, pp. 206-220.
- Mahendra, A.A., 2011, Efek Hepatoptotektif Infusa Daun *Macaranga tanarius* (L.) Pada Tikus Jantan Galur Wistar Terinduksi Parasetamol, *Skripsi*, 28-47, Universitas Sanata Dharma Yogyakarta.
- Matsunami, K., Ichiko T., Takakazu S., Mitsunori A., Kazunari K., Hideaki O, dkk, 2006, Radical-Scavenging Activities of New Megastigmane Glucosides from *Macaranga tanarius* (L.) MÜLL.-ARG., *Chem. Pharm. Bull.*, **54 (10)**, 1403 – 1406.
- Matsunami, K., Otsuka, H., Kondo, K., Shinzato, T., Kawahata, M., Yamaguchi, K., dkk, 2009, Absolute configuration of (+)-pinoresinol 4-O-[600-O-galloyl]- β -D-glucopyranoside, macarangiosides E, and F isolated from the leaves of *Macaranga tanarius*, *Phytochemistry*, **70**, 1277–1285

- Nugraha, A.W., 2011, Efek Hepatoprotektif Jangka Pendek Infusa Daun *Macaranga tanarius* (L.) Pada Tikus Jantan Galur Wistar Terinduksi Parasetamol, *Skripsi*, 45, Universitas Sanata Dharma Yogyakarta.
- Phommart, S., Pakawadee, S., Nitirat, C., Somsak, R., dan Somyote, S., 2005, Constituents of the Leaves of *Macaranga tanarius*, *J. Nat. Prod.*, 68, 927-930.
- Plaa, G.I., 1986, Toxic Response of The Liver in : *Cassarett and Doull's Toxicology*, 3rd ed., Macmillan, New York.
- Plantamor, 2008, *Informasi Spesies- Mara Macaranga tanarius L. M.A.* <http://www.plantamor.com/index.php?plant=804>, diakses tanggal 23 Maret 2012.
- Price, S. A., dan Wilson, L. M., 2005, *Patofisiologi : Konsep Klinis Proses – Proses Penyakit*, Edisi 6, EGC, Jakarta, pp. 472-476.
- Primary Chinese Herbs Pictorial Illustrated, 1986, *Chinese Herbs*, Vol. 8, People's Hygiene Press, ed., Kyoto, pp. 176-177.
- Pubchem, 2013, *Ethanol - Compound Summary*, <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=702#x332>, diakses tanggal 27 Februari 2013.
- Sarker, S.D., Latif, Z., dan Gray, A.I., 2006, *Natural Products Isolation*, 2nd ed., Humana Press Inc., New Jersey, pp. 31-32.
- Silli, A.M.I., 2013, Efek Hepatoprotektif Ekstrak Etanol-air Daun *M. tanarius* L. pada Tikus Jantan Terinduksi Karbon Tetraklorida : Kajian terhadap Praperlakuan Jangka Pendek, *Skripsi*, Universitas Sanata Dharma Yogyakarta.
- Stine, K.E., dan Brown, T.M., 1996, *Principle of Toxicology*, Lewis Publisher, New York, pp. 149, 153-156.
- Stoker, S.H., 2010, *General, Organik, and Biological Chemistry*, 5th ed., Cengage Learning, Inc., USA, pp. 404-405.
- Talwar, G.P., 1980, *Textbook of Biochemistry and Human Biology*, Prentice Hall of India Private Limited, India, pp. 998-999.
- Thienes, C.H., dan Halley, T.J., 1972, *Clinical Toxicology*, 5th ed., Lea and Febiger, Philadelphia, pp. 147-149.

- Treinen, M., dan Moslen, 2001, *Toxic Responses of The Liver*, in Klassen C.D., *Cassarett and Doull's Toxicology: The Basic Science Poisons*, 6th ed., McGraw-Hill, New York, pp. 471-487.
- Watson, D.G., 2005, *Analisis Farmasi : Buku Ajar Untuk Mahasiswa Farmasi dan Praktisi Kimia*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, pp 372.
- Wilson dan Lester, 1995, *Hati, Saluran Empedu, dan Pankreas, Patologi. Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, pp. 426.
- Windrawati, T.G., 2013, Efek Hepatoprotektif Ekstrak Metanol:Air (50:50) Daun *Macaranga tanarius* L. Terhadap Kadar ALT-AST Serum Pada Tikus Terinduksi Karbon Tetraklorida, *Skripsi*, 59, Universitas Sanata Dharma Yogyakarta.
- World Agroforestry Centre. 2002, *Botanic Nomenclature to Agroforestry trees: Macaranga tanarius*. World Agroforestry Centre, <http://www.worldagroforestrycentre.org>, diakses tanggal 24 Maret 2012.
- Zimmerman, H.J., 1978, *Hepatotoxicity*, Apleton Century Crofts, New York, pp. 49, 51, 95-99, 169-171, 225, 227, 236, 259.
- Zimmerman, H.J., 1999, *Hepatotoxicity*, 2nd edition, The Adverse Effects of Drugs and Others Chemical on the Liver, Appleton Century Crofts, New York. pp. 210, 260-263

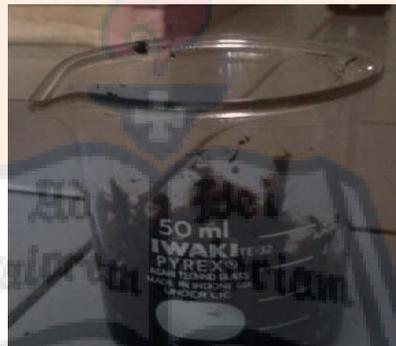
LAMPIRAN



LAMPIRAN



Lampiran 1. Foto daun *M. tanarius*



Lampiran 2. Foto ekstrak etanol-air daun *M. tanarius*



Lampiran 3. Foto larutan ekstrak etanol daun *M. tanarius*

Lampiran 4. Surat determinasi tanaman *M. tanarius***FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SANATA DHARMA**

(Kampus III): Paingan, Maguwoharjo, Depok, Sleman, Yogyakarta 55284
Telp. (0274) 883037, 883968 Fax. (0274) 886529-Telegram : SADHAR YOGYA
E-mail: Farmasi@staff.usd.ac.id

SURAT PENGESAHAN DETERMINASI

No :471 /LKTO/far-USD/ /

Telah dilakukan determinasi tanaman dengan hasil :

Spesies : *Macaranga tanarius*(L.)M.A.
(Tutup Merah)Sesuai herbarium (yang telah dideterminasi) yang disimpan di Laboratorium Farmakognosi-Fitokimia
Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma

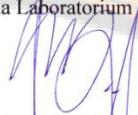
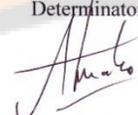
Tanaman tersebut akan digunakan dalam penelitian :

EFEK HEPATOPROTEKTIF EKSTRAK ETANOL-AIR DAUN *Macaranga tanarius* L. PADA
TIKUS TERINDUKSI CCl₄ : KAJIAN TERHADAP PRAPERLAKUAN JANGKA PANJANG

Oleh :

Bernadetta Amilia Rahmamurti
098114109

Demikian surat pengesahan determinasi ini dibuat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Mengesahkan,
Kepala Laboratorium
Rini Dwiastuti, M.Sc., Apt.Yogyakarta, Mei 2012
Determinator
Yohanes Dwiatmaka, M.Si.

Lampiran 5. Surat pengesahan Medical and Health Research Ethics Committee (MHREC)



**MINISTRY OF NATIONAL EDUCATION
FACULTY OF MEDICINE GADJAH MADA UNIVERSITY
MEDICAL AND HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE (MHREC)**

ETHICS COMMITTEE APPROVAL

Ref: KE/FK/ *877* /EC

Title of the Research Protocol : Efek Hepatoprotektif Infusa, Ekstrak Metanol-Air dan Ekstrak Etanol-Air Daun Macaranga tanarius L. pada Tikus Terinduksi CCL4

Documents Approved : Study Protocol versi 08 Agustus 2012

Principle Investigator : Nanda Cris Nurcahyanti

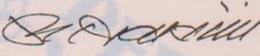
Name of supervisor : Phebe Hendra, Ph.D., Apt
Date of Approval : **29 NOV 2012**

(Valid for one year beginning from the date of approval)

Institution(s)/place(s) of research : Laboratorium Farmakologi-Toksikologi Universitas Sanata Dharma

The Medical and Health Research Ethics Committee (MHREC) states that the above protocol meets the ethical principle outlined in the Declaration of Helsinki 2008 and therefore can be carried out.

The Medical and Health Research Ethics Committee (MHREC) has the right to monitor the research activities at any time. The investigator(s) is/are obliged to submit final report upon the completion of the study or a progress report in case a continuing review is needed.



Prof. dr. Mohammad Hakimi, Sp. OG(K), Ph.D
Chairman



Dr. dr. Eti Nurwening Sholikhah, M.Kes
Secretary

Lampiran 6. Analisis statistik aktivitas serum ALT pada uji pendahuluan penentuan dosis hepatotoksin karbon tetraklorida dosis 2 ml/kg BB

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
ALT	15	1.4053E2	84.31901	51.00	311.00

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		ALT
N		15
Normal Parameters ^a	Mean	1.4053E2
	Std. Deviation	8.43190E1
Most Extreme Differences	Absolute	.204
	Positive	.204
	Negative	-.157
Kolmogorov-Smirnov Z		.790
Asymp. Sig. (2-tailed)		.561
a. Test distribution is Normal.		

Oneway

Descriptives

ALT	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
CCl ₄ jam ke-0	5	73.2000	28.89983	12.92440	37.3161	109.0839	51.00	123.00
CCl ₄ jam ke-24	5	2.4640E2	38.02368	17.00471	199.1874	293.6126	219.00	311.00
CCl ₄ jam ke-48	5	1.0200E2	32.71085	14.62874	61.3841	142.6159	68.00	139.00

Descriptives

ALT								
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
CCl ₄ jam ke-0	5	73.2000	28.89983	12.92440	37.3161	109.0839	51.00	123.00
CCl ₄ jam ke-24	5	2.4640E2	38.02368	17.00471	199.1874	293.6126	219.00	311.00
CCl ₄ jam ke-48	5	1.0200E2	32.71085	14.62874	61.3841	142.6159	68.00	139.00
Total	15	1.4053E2	84.31901	21.77107	93.8390	187.2276	51.00	311.00

Test of Homogeneity of Variances

ALT

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.296	2	12	.749

ANOVA

ALT					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	86131.733	2	43065.867	38.555	.000
Within Groups	13404.000	12	1117.000		
Total	99535.733	14			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

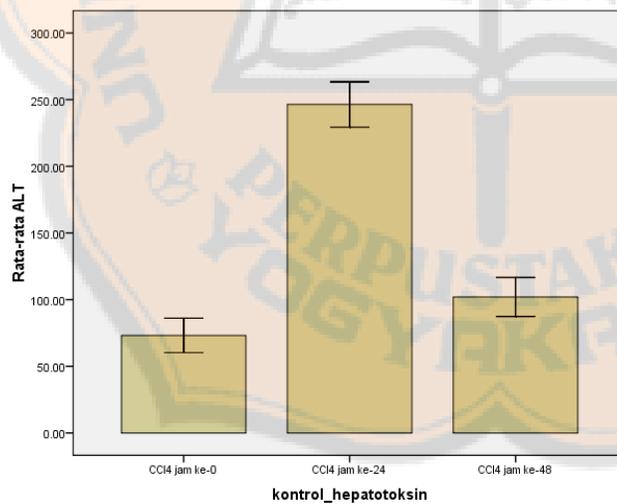
ALT

LSD

(I)	(J)	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
kontrol_hepatotoksin	CCI4 jam ke-0	173.20000*	21.13764	.000	-219.2550	-127.1450
	CCI4 jam ke-48	-28.80000	21.13764	.198	-74.8550	17.2550
CCI4 jam ke-24	CCI4 jam ke-0	173.20000*	21.13764	.000	127.1450	219.2550
	CCI4 jam ke-48	144.40000*	21.13764	.000	98.3450	190.4550
CCI4 jam ke-48	CCI4 jam ke-0	28.80000	21.13764	.198	-17.2550	74.8550
	CCI4 jam ke-24	-144.40000*	21.13764	.000	-190.4550	-98.3450

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

Graph



Lampiran 7. Analisis statistik aktivitas serum AST pada uji pendahuluan penentuan dosis hepatotoksin karbon tetraklorida dosis 2 ml/kg BB

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
AST	15	3.1467E2	211.13931	114.00	669.00

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		AST
N		15
Normal Parameters ^a	Mean	3.1200E2
	Std. Deviation	2.11526E2
Most Extreme Differences	Absolute	.373
	Positive	.373
	Negative	-.175
Kolmogorov-Smirnov Z		1.446
Asymp. Sig. (2-tailed)		.031
a. Test distribution is Normal.		

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
AST	15	3.1200E2	211.52575	114.00	669.00
kontrol_hepatotoksin	15	2.0000	.84515	1.00	3.00

Kruskal-Wallis Test

Ranks

kontrol_hepatotoksin	N	Mean Rank
AST CCl4 jam ke-0	5	3.40
CCl4 jam ke-24	5	13.00
CCl4 jam ke-48	5	7.60
Total	15	

Test Statistics^{a,b}

	AST
Chi-Square	11.580
df	2
Asymp. Sig.	.003

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:
kontrol_hepatotoksin

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
AST	15	3.1200E2	211.52575	114.00	669.00

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
AST	15	3.1200E2	211.52575	114.00	669.00
kontrol_hepatotoksin	15	2.0000	.84515	1.00	3.00

Mann-Whitney Test

Ranks

kontrol_hepatotoksin	N	Mean Rank	Sum of Ranks
AST CCl4 jam ke-0	5	3.00	15.00
AST CCl4 jam ke-24	5	8.00	40.00
Total	10		

Test Statistics^b

	AST
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.611
Asymp. Sig. (2-tailed)	.009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable:
kontrol_hepatotoksin

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
AST	15	3.1200E2	211.52575	114.00	669.00
kontrol_hepatotoksin	15	2.0000	.84515	1.00	3.00

Mann-Whitney Test

Ranks

kontrol_hepatotoksin	N	Mean Rank	Sum of Ranks
AST CCl4 jam ke-0	5	3.40	17.00
AST CCl4 jam ke-48	5	7.60	38.00
Total	10		

Test Statistics^b

	AST
Mann-Whitney U	2.000

Wilcoxon W	17.000
Z	-2.193
Asymp. Sig. (2-tailed)	.028
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.032 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable:
kontrol_hepatotoksin

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
AST	15	3.1200E2	211.52575	114.00	669.00
kontrol_hepatotoksin	15	2.0000	.84515	1.00	3.00

Mann-Whitney Test

Ranks

kontrol_hepatotoksin		N	Mean Rank	Sum of Ranks
AST	CCI4 jam ke-24	5	8.00	40.00
	CCI4 jam ke-48	5	3.00	15.00
	Total	10		

Test Statistics^b

	AST
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.611
Asymp. Sig. (2-tailed)	.009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable:
kontrol_hepatotoksin

Means

Case Processing Summary

	Cases					
	Included		Excluded		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
AST * kontrol_hepatotoksin	15	100.0%	0	.0%	15	100.0%

Report

AST

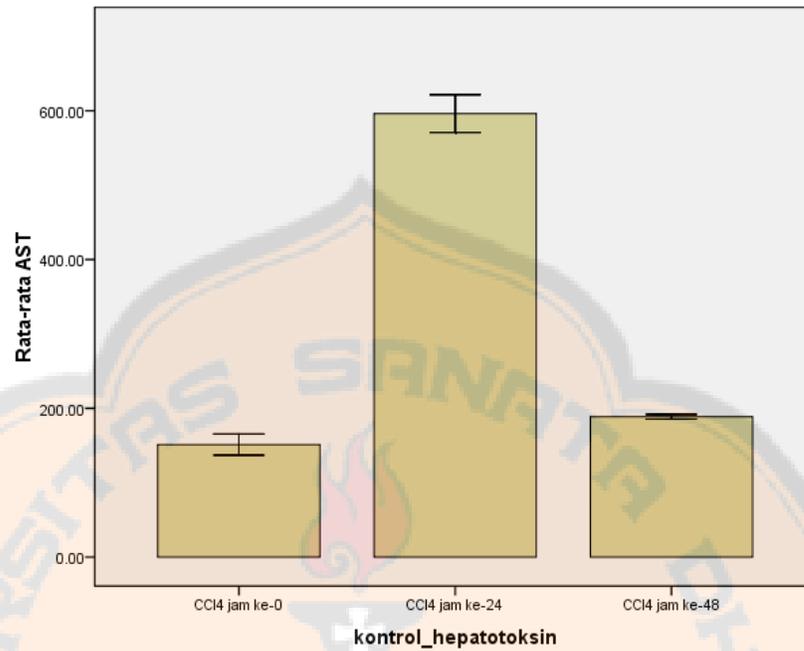
kontrol_hepatotoksin	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error of Mean
CCI4 jam ke-0	1.5120E2	5	31.91708	14.27375
CCI4 jam ke-24	5.9620E2	5	56.67186	25.34443
CCI4 jam ke-48	1.8860E2	5	7.30068	3.26497
Total	3.1200E2	15	211.52575	54.61571

ANOVA Table

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
AST *	Between (Combined) Groups	609269.200	2	304634.600	213.344	.000
kontrol_hepatotoksin	Within Groups	17134.800	12	1427.900		
	Total	626404.000	14			

Measures of Association

	Eta	Eta Squared
AST * kontrol_hepatotoksin	.986	.973



Lampiran 8. Analisis statistik aktivitas serum ALT pengaruh perlakuan jangka panjang ekstrak etanol daun *M. tanarius* pada berbagai variasi dosis terhadap induksi karbontetraklorida 2 ml/kg BB

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
ALT	30	1.4047E2	64.78278	74.00	311.00

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

	ALT
N	30

Normal Parameters ^a	Mean	1.4047E2
	Std. Deviation	6.47828E1
Most Extreme Differences	Absolute	.236
	Positive	.236
	Negative	-.152
Kolmogorov-Smirnov Z		1.295
Asymp. Sig. (2-tailed)		.070
a. Test distribution is Normal.		

Oneway

Descriptives

ALT	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
kontrol hepatotoksin CCL4 2 ml/kg BB	5	2.4640E2	38.02368	17.00471	199.1874	293.6126	219.00	311.00
kontrol olive oil 2 ml/kg BB	5	82.2000	6.09918	2.72764	74.6269	89.7731	77.00	92.00

kontrol EEDM 3,840 g/kg BB	5	92.4000	11.92896	5.33479	77.5882	107.2118	74.00	106.00
dosis EEDM 3,840 g/kg BB	5	1.2500E2	18.60108	8.31865	101.9037	148.0963	103.00	141.00
dosis EEDM 1,280 g/kg BB	5	1.0180E2	9.14877	4.09145	90.4403	113.1597	93.00	112.00
dosis EEDM 0,426 g/kg BB	5	1.9500E2	36.43487	16.29417	149.7601	240.2399	159.00	246.00
Total	30	1.4047E2	64.78278	11.82766	116.2764	164.6570	74.00	311.00

Test of Homogeneity of Variances

ALT

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3.823	5	24	.011

ANOVA

ALT

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	108177.467	5	21635.493	38.378	.000
Within Groups	13530.000	24	563.750		
Total	121707.467	29			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

ALT

LSD

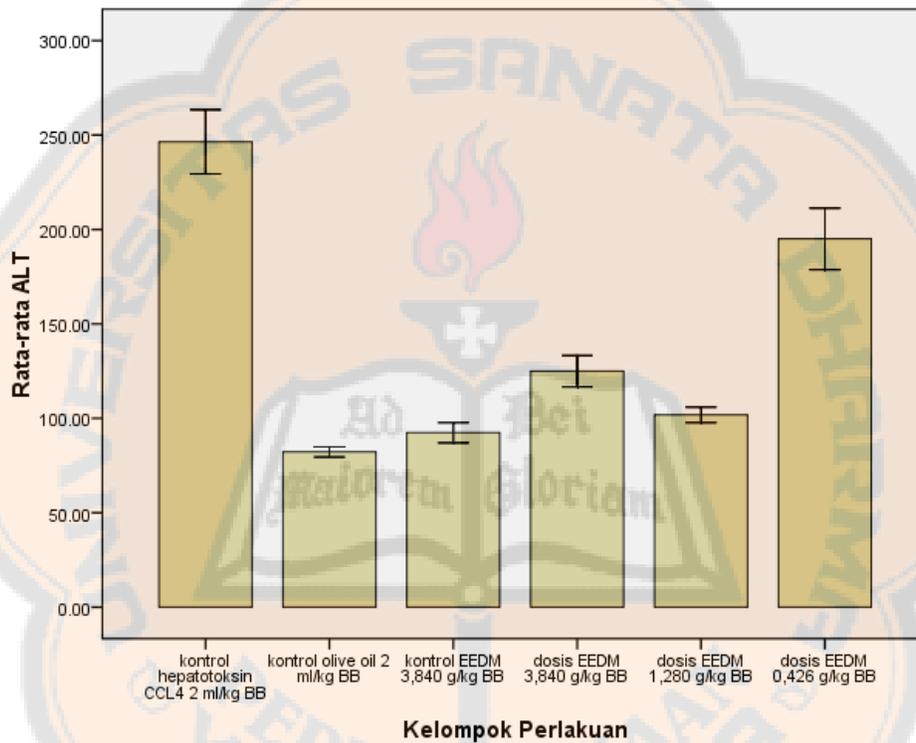
(I) kel_perlakuan (J) kel_perlakuan		Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
kontrol hepatotoksin CCL4 2 ml/kg BB	kontrol olive oil 2 ml/kg BB	164.20000*	15.01666	.000	133.2071	195.1929
	kontrol EEDM 3,840 g/kg BB	154.00000*	15.01666	.000	123.0071	184.9929
	dosis EEDM 3,840 g/kg BB	121.40000*	15.01666	.000	90.4071	152.3929
	dosis EEDM 1,280 g/kg BB	144.60000*	15.01666	.000	113.6071	175.5929
	dosis EEDM 0,426 g/kg BB	51.40000*	15.01666	.002	20.4071	82.3929
kontrol olive oil 2 ml/kg BB	kontrol hepatotoksin CCL4 2 ml/kg BB	-164.20000*	15.01666	.000	-195.1929	-133.2071
	kontrol EEDM 3,840 g/kg BB	-10.20000	15.01666	.503	-41.1929	20.7929
	dosis EEDM 3,840 g/kg BB	-42.80000*	15.01666	.009	-73.7929	-11.8071
	dosis EEDM 1,280 g/kg BB	-19.60000	15.01666	.204	-50.5929	11.3929
	dosis EEDM 0,426 g/kg BB	-112.80000*	15.01666	.000	-143.7929	-81.8071
kontrol EEDM 3,840 g/kg BB	kontrol hepatotoksin CCL4 2 ml/kg BB	-154.00000*	15.01666	.000	-184.9929	-123.0071

	kontrol olive oil 2 ml/kg BB	10.20000	15.01666	.503	-20.7929	41.1929
	dosis EEDM 3,840 g/kg BB	-32.60000*	15.01666	.040	-63.5929	-1.6071
	dosis EEDM 1,280 g/kg BB	-9.40000	15.01666	.537	-40.3929	21.5929
	dosis EEDM 0,426 g/kg BB	-102.60000*	15.01666	.000	-133.5929	-71.6071
dosis EEDM 3,840 g/kg BB	kontrol hepatotoksin CCL4 2 ml/kg BB	-121.40000*	15.01666	.000	-152.3929	-90.4071
	kontrol olive oil 2 ml/kg BB	42.80000*	15.01666	.009	11.8071	73.7929
	kontrol EEDM 3,840 g/kg BB	32.60000*	15.01666	.040	1.6071	63.5929
	dosis EEDM 1,280 g/kg BB	23.20000	15.01666	.135	-7.7929	54.1929
	dosis EEDM 0,426 g/kg BB	-70.00000*	15.01666	.000	-100.9929	-39.0071
dosis EEDM 1,280 g/kg BB	kontrol hepatotoksin CCL4 2 ml/kg BB	-144.60000*	15.01666	.000	-175.5929	-113.6071
	kontrol olive oil 2 ml/kg BB	19.60000	15.01666	.204	-11.3929	50.5929
	kontrol EEDM 3,840 g/kg BB	9.40000	15.01666	.537	-21.5929	40.3929
	dosis EEDM 3,840 g/kg BB	-23.20000	15.01666	.135	-54.1929	7.7929
	dosis EEDM 0,426 g/kg BB	-93.20000*	15.01666	.000	-124.1929	-62.2071
dosis EEDM 0,426 g/kg BB	kontrol hepatotoksin CCL4 2 ml/kg BB	-51.40000*	15.01666	.002	-82.3929	-20.4071
	kontrol olive oil 2 ml/kg BB	112.80000*	15.01666	.000	81.8071	143.7929
	kontrol EEDM 3,840 g/kg BB	102.60000*	15.01666	.000	71.6071	133.5929
	dosis EEDM 3,840 g/kg BB	70.00000*	15.01666	.000	39.0071	100.9929

dosis EEDM 1,280 g/kg BB	93.20000*	15.01666	.000	62.2071	124.1929
--------------------------	-----------	----------	------	---------	----------

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

Graph



Lampiran 9. Analisis statistik aktivitas serum AST pengaruh perlakuan jangka panjang ekstrak etanol daun *M. tanarius* pada berbagai variasi dosis terhadap induksi karbontetraklorida 2 ml/kg BB

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
--	---	------	----------------	---------	---------

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
kontrol hepatotoksin CCL4 2 ml/kg BB	5	5.9620E2	56.67186	25.34443	525.8326	666.5674	522.00	669.00
kontrol olive oil 2 ml/kg BB	5	1.1860E2	11.50217	5.14393	104.3182	132.8818	106.00	133.00
kontrol EEDM 3,840 g/kg BB	5	1.5360E2	26.11130	11.67733	121.1785	186.0215	127.00	185.00
dosis EEDM 3,840 g/kg BB	5	4.0920E2	62.55158	27.97392	331.5320	486.8680	351.00	488.00
dosis EEDM 1,280 g/kg BB	5	3.7960E2	21.87007	9.78059	352.4447	406.7553	349.00	404.00
dosis EEDM 0,426 g/kg BB	5	5.5760E2	57.19091	25.57655	486.5881	628.6119	479.00	635.00
Total	30	3.6913E2	189.08377	34.52181	298.5283	439.7384	106.00	669.00

Test of Homogeneity of Variances

AST

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3.145	5	24	.025

ANOVA

ANOVA					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	990077.067	5	198015.413	101.654	.000
Within Groups	46750.400	24	1947.933		
Total	1036827.467	29			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

AST

LSD

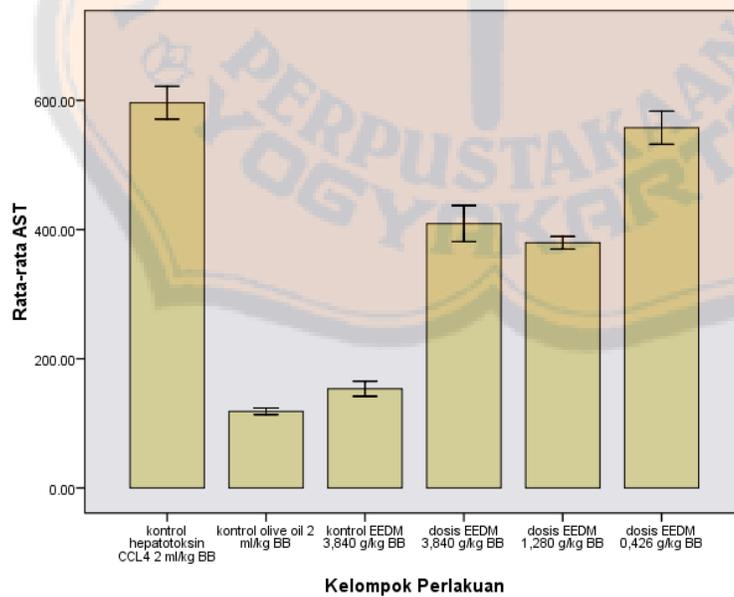
(I) kel_perlakuan	(J) kel_perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
kontrol hepatotoksin CCL4 2 ml/kg BB	kontrol olive oil 2 ml/kg BB	477.60000 [*]	27.91368	.000	419.9890	535.2110
	kontrol EEDM 3,840 g/kg BB	442.60000 [*]	27.91368	.000	384.9890	500.2110
	dosis EEDM 3,840 g/kg BB	187.00000 [*]	27.91368	.000	129.3890	244.6110
	dosis EEDM 1,280 g/kg BB	216.60000 [*]	27.91368	.000	158.9890	274.2110
	dosis EEDM 0,426 g/kg BB	38.60000	27.91368	.179	-19.0110	96.2110
kontrol olive oil 2 ml/kg BB	kontrol hepatotoksin CCL4 2 ml/kg BB	477.60000 [*]	27.91368	.000	-535.2110	-419.9890

	kontrol EEDM 3,840 g/kg BB	-35.00000	27.91368	.222	-92.6110	22.6110
	dosis EEDM 3,840 g/kg BB	290.60000	27.91368	.000	-348.2110	-232.9890
	dosis EEDM 1,280 g/kg BB	261.00000	27.91368	.000	-318.6110	-203.3890
	dosis EEDM 0,426 g/kg BB	439.00000	27.91368	.000	-496.6110	-381.3890
kontrol EEDM 3,840 g/kg BB	kontrol hepatotoksin CCL4 2 ml/kg BB	442.60000	27.91368	.000	-500.2110	-384.9890
	kontrol olive oil 2 ml/kg BB	35.00000	27.91368	.222	-22.6110	92.6110
	dosis EEDM 3,840 g/kg BB	255.60000	27.91368	.000	-313.2110	-197.9890
	dosis EEDM 1,280 g/kg BB	226.00000	27.91368	.000	-283.6110	-168.3890
	dosis EEDM 0,426 g/kg BB	404.00000	27.91368	.000	-461.6110	-346.3890
dosis EEDM 3,840 g/kg BB	kontrol hepatotoksin CCL4 2 ml/kg BB	187.00000	27.91368	.000	-244.6110	-129.3890
	kontrol olive oil 2 ml/kg BB	290.60000	27.91368	.000	232.9890	348.2110
	kontrol EEDM 3,840 g/kg BB	255.60000	27.91368	.000	197.9890	313.2110
	dosis EEDM 1,280 g/kg BB	29.60000	27.91368	.300	-28.0110	87.2110
	dosis EEDM 0,426 g/kg BB	148.40000	27.91368	.000	-206.0110	-90.7890
dosis EEDM 1,280 g/kg BB	kontrol hepatotoksin CCL4 2 ml/kg BB	216.60000	27.91368	.000	-274.2110	-158.9890
	kontrol olive oil 2 ml/kg BB	261.00000	27.91368	.000	203.3890	318.6110

	kontrol EEDM 3,840 g/kg BB	226.00000*	27.91368	.000	168.3890	283.6110
	dosis EEDM 3,840 g/kg BB	-29.60000	27.91368	.300	-87.2110	28.0110
	dosis EEDM 0,426 g/kg BB	178.00000*	27.91368	.000	-235.6110	-120.3890
dosis EEDM 0,426 g/kg BB	kontrol hepatotoksin CCL4 2 ml/kg BB	-38.60000	27.91368	.179	-96.2110	19.0110
	kontrol olive oil 2 ml/kg BB	439.00000*	27.91368	.000	381.3890	496.6110
	kontrol EEDM 3,840 g/kg BB	404.00000*	27.91368	.000	346.3890	461.6110
	dosis EEDM 3,840 g/kg BB	148.40000*	27.91368	.000	90.7890	206.0110
	dosis EEDM 1,280 g/kg BB	178.00000*	27.91368	.000	120.3890	235.6110

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

Graph



Lampiran 10. Perhitungan efek hepatoprotektif

Rumus perhitungan efek hepatoprotektif :

$$\frac{(\text{Aktivitas ALT} - \text{serum kontrol hepatotoksin karbon tetraklorida}) - (\text{Aktivitas ALT} - \text{serum perlakuan})}{(\text{Aktivitas ALT} - \text{serum kontrol hepatotoksin karbon tetraklorida})} \times 100\%$$

Dengan rumus tersebut maka perhitungan efek hepatoprotektif pada aktivitas

ALT adalah sebagai berikut :

- ❖ Kelompok *M. tanarius* dosis 3,840 g/kg BB (po) + induksi karbon tetraklorida:

$$\frac{(246,4 - 125,0)}{246,4} \times 100\% = 49,3 \%$$

- ❖ Kelompok *M. tanarius* dosis 1,280 g/kg BB (po) + induksi karbon tetraklorida:

$$\frac{(246,4 - 101,8)}{246,4} \times 100\% = 58,7 \%$$

- ❖ Kelompok *M. tanarius* dosis 0,426 g/kg BB (po) + induksi karbon tetraklorida:

$$\frac{(246,4 - 195,0)}{246,4} \times 100\% = 20,9 \%$$

Lampiran 11. Penetapan kadar air serbuk daun *M. tanarius*

Perhitungan kadar air dilakukan dengan metode gravimetri menggunakan alat *moisture balance* dengan cara memanaskan serbuk pada suhu 110°C.

Tabel IX. Perhitungan kadar air serbuk daun *M. tanarius*

Bobot	Sebelum	Sesudah	Kadar air
Replikasi 1	5,008	4,628	7,59 %
Replikasi 2	5,002	4,615	7,74 %
Replikasi 3	5,001	4,629	7,44 %
Rata-rata		7,59 %	

Perhitungan Kadar Air :

$$\frac{\text{bobot sampel sebelum dipanaskan} - \text{bobot sampel setelah dipanaskan}}{\text{bobot sampel sebelum dipanaskan}} \times 100\%$$

- Replikasi 1 = $\frac{5,008 - 4,628}{5,008} \times 100\%$
= 7,59%

- Replikasi 2 = $\frac{5,002 - 4,615}{5,002} \times 100\%$
= 7,74%

- Replikasi 3 = $\frac{5,001 - 4,629}{5,001} \times 100\%$
= 7,44%

Lampiran 12. Hasil pengukuran validitas dan reabilitas

Tabel X. Hasil validitas dan reabilitas

Dilihat dari serum kontrol (range 33,9-48,9 U/l)

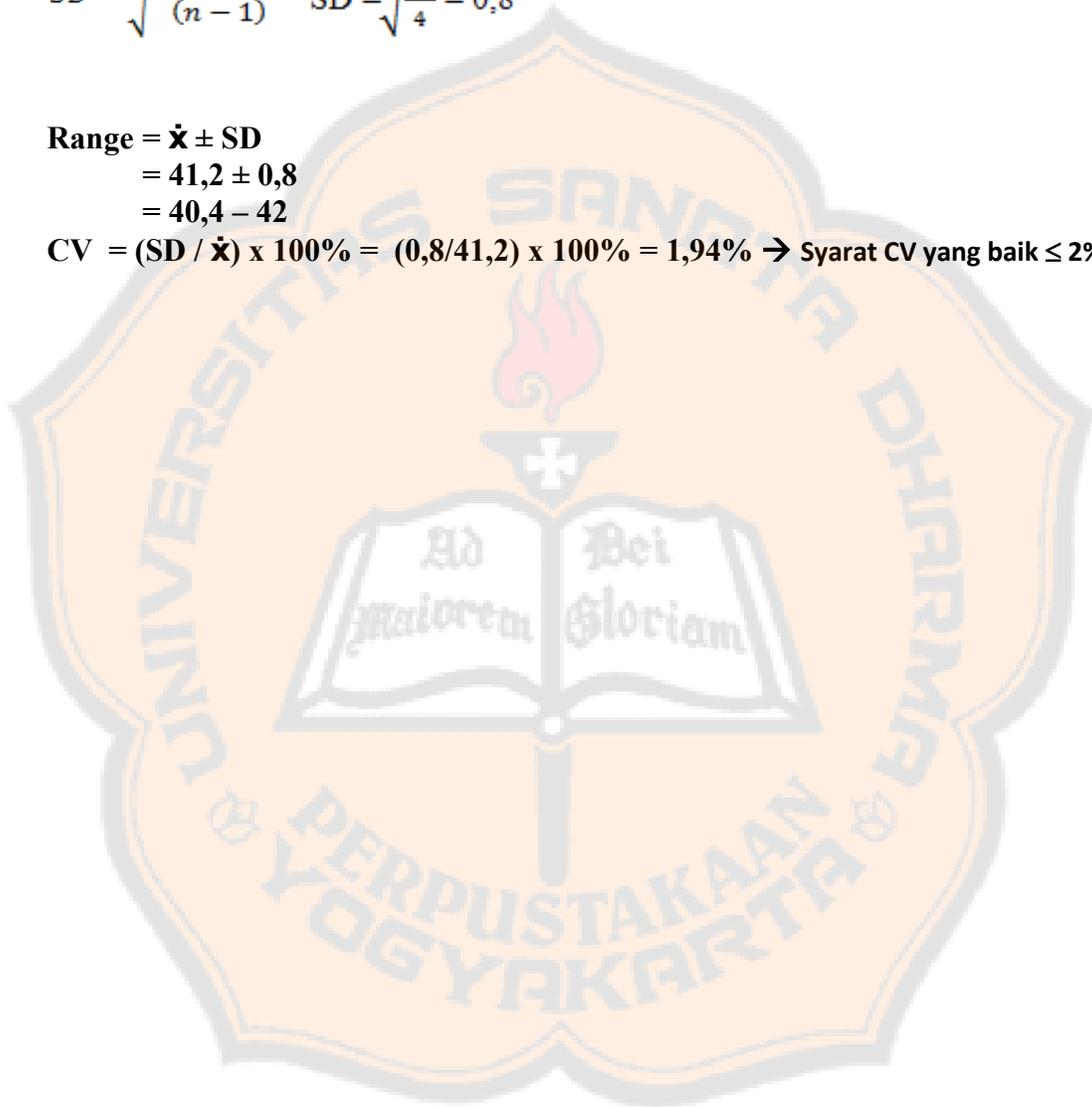
X (U/L)	\bar{x}	$x - \bar{x}$	$(x - \bar{x})^2$
42	41,2	0,8	0,64
40		-1,2	1,44
41		-0,2	0,04
42		0,8	0,64
41		-0,2	0,04
			$\Sigma = 2,8$



$$SD = \sqrt{\frac{\sum(x - \bar{x})^2}{(n-1)}} \quad SD = \sqrt{\frac{2,8}{4}} = 0,8$$

$$\begin{aligned} \text{Range} &= \bar{x} \pm SD \\ &= 41,2 \pm 0,8 \\ &= 40,4 - 42 \end{aligned}$$

$$CV = (SD / \bar{x}) \times 100\% = (0,8/41,2) \times 100\% = 1,94\% \rightarrow \text{Syarat CV yang baik } \leq 2\%$$



BIOGRAFI PENULIS



Penulis skripsi dengan judul “**Efek Hepatoprotektif Ekstrak Etanol-Air Daun *Macaranga tanarius* L. pada Tikus Terinduksi Karbon Tetraklorida : Kajian Terhadap Praperlakuan Jangka Panjang**” memiliki nama panjang Bernadetta Amilia Rahmamurti. Penulis dilahirkan di Magelang pada tanggal 13 April 1991, merupakan anak pertama dari pasangan R. Antonius Maria Murwanto dan Theresia Tumiyanti. Pendidikan formal yang telah ditempuh, yaitu TK Pelangi (1996-1997), kemudian melanjutkan pendidikan tingkat Sekolah Dasar di SD Kanisius Kembaran Bantul (1997-2003). Pendidikan Sekolah Menengah Pertama ditempuh oleh penulis di SMP Negeri 2 Yogyakarta (2003-2006), kemudian melanjutkan pendidikan Sekolah Menengah Atas di SMA Negeri 8 Yogyakarta (2006-2009). Penulis kemudian melanjutkan pendidikan sarjana di Universitas Sanata Dharma Yogyakarta pada tahun 2009. Semasa menempuh kuliah, penulis ikut dalam berbagai kepanitiaan. Penulis pernah menjadi koordinator bidang konsumsi Seminar Kanker (2011), koordinator konsumsi *Pharmacy Performance* (2011), panitia seminar IAI (2012) serta mengikuti pengabdian masyarakat bersama dosen. Penulis juga pernah menjadi Asisten Praktikum Farmakologi-Toksikologi Dasar (2012) dan Anatomi Fisiologi Manusia. Penulis pernah menjadi finalis PIMNAS XXIV di Makassar dan mendapat penghargaan poster terbaik.