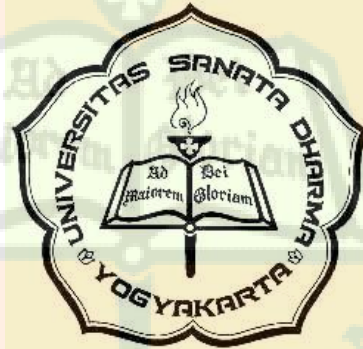


PLAGIAT MERUPAKAN TINDAKAN TIDAK TERPUJI

**EFEK HEPATOPROTEKTIF PEMBERIAN JANGKA PENDEK
6 JAM FRAKSI HEKSAN-ETANOL DARI EKSTRAK
METANOL-AIR *Macaranga tanarius* (L.) Müll. Arg. TERHADAP
KADAR ALT-AST PADA TIKUS TERINDUKSI KARBON
TETRAKLORIDA**

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



Oleh:

Oktariani Aurelia Jamil

128114140

.FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS SANATA DHARMA

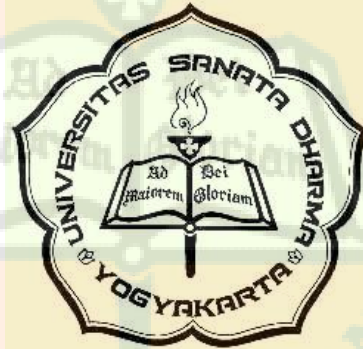
YOGYAKARTA

2015

PLAGIAT MERUPAKAN TINDAKAN TIDAK TERPUJI

**EFEK HEPATOPROTEKTIF PEMBERIAN JANGKA PENDEK
6 JAM FRAKSI HEKSAN-ETANOL DARI EKSTRAK
METANOL-AIR *Macaranga tanarius* (L.) Müll. Arg. TERHADAP
KADAR ALT-AST PADA TIKUS TERINDUKSI KARBON
TETRAKLORIDA**

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



Oleh:

Oktariani Aurelia Jamil

128114140

.FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS SANATA DHARMA

YOGYAKARTA

2015

Persetujuan pembimbing

EFEK HEPATOPROTEKTIF PEMBERIAN JANGKA PENDEK 6 JAM
FRAKSI HEKSAN-ETANOL DARI EKSTRAK METANOL-AIR
Macaranga tanarius (L.) Müll. Arg. TERHADAP KADAR ALT-AST PADA
TIKUS TERINDUKSI KARBON TETRAKLORIDA

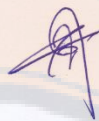
Skripsi yang diajukan oleh:

Oktariani Aurelia Jamil

NIM: 128114140

Telah disetujui oleh:

Pembimbing



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

tanggal: 15 Desember 2016

PENGESAHAN SKRIPSI

EFEK HEPATOPROTEKTIF PEMBERIAN JANGKA PENDEK 6 JAM FRAKSI
HEKSAN-ETANOL DARI EKSTRAK METANOL-AIR *Macaranga tanarius* (L.)Müll.
Arg.TERHADAP KADAR ALT-AST PADA TIKUS TERINDUKSI KARBON
TETRAKLORIDA

Oleh:
Oktariani Aurelia Jamil
NIM : 128114140

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi
Universitas Sanata Dharma
Pada tanggal 5 Januari 2016

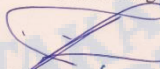
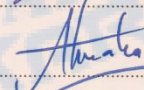
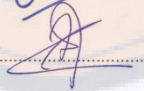
Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Sanata Dharma
Yogyakarta
Dekan

Aris Widayati, M.Si., Ph. D., Apt.,

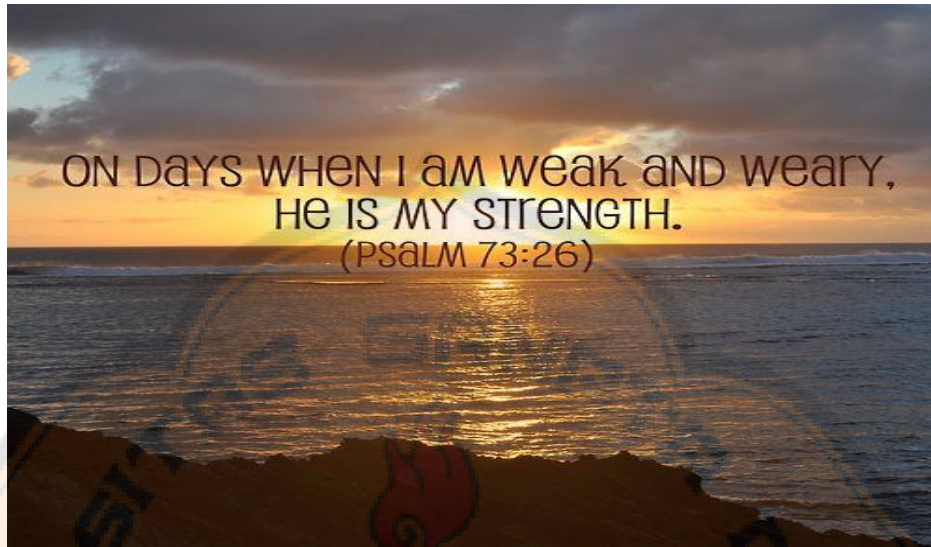
Panitia Penguji :

1. Ipang Djunarko, M.Sc., Apt.
2. Yohanes Dwiatmaka, M.Si.
3. Phebe Hendra, M.Si., Ph.D., Apt.

Tanda Tangan

PERSEMBAHAN



**“EDUCATION IS OUR PASSPORT TO THE FUTURE, FOR
TOMORROW BELONGS TO THE PEOPLE WHO PREPARE
FOR IT TODAY”**

MALCOLM X

Kupersembahkan skripsi ini untuk.....

Tuhan Yesus Kristus yang selalu memberiku kekuatan dan berkat,
Papa Mamaku, Kak Ica, Kak Palma atas dukungan dan kasih sayangnya,

Sahabat-sahabat dan teman-temanku tersayang,

Almamaterku tercinta.

**LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH
UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya mahasiswa Universitas Sanata Dharma :

Nama : Oktariani Aurelia Jamil

NIM : 128114140

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

**EFEK HEPATOPROTEKTIF PEMBERIAN JANGKA PENDEK 6 JAM
FRAKSI HEKSAN-ETANOL DARI EKSTRAK METANOL-AIR
Macaranga tanarius (L.) Müll. Arg. TERHADAP KADAR ALT-AST PADA
TIKUS TERINDUKSI KARBON TETRAKLORIDA**

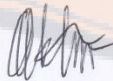
Beserta perangkat yang diperlukan (bila ada). Dengan demikian saya memberikan kepada Perpustakaan Universitas Sanata Dharma hak untuk menyimpan, mengalihkan dalam bentuk media lain, mengelolanya dalam bentuk pangkalan data, mendistribusikannya secara terbatas dan mempublikasikannya di Internet atau media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

Demikian surat pernyataan ini yang saya buat dengan sebenarnya,

Dibuat di Yogyakarta

Pada tanggal : 15 Desember 2016

Yang menyatakan,



(Oktariani Aurelia Jamil)


PERNYATAAN KEASLIAN KARYA

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “EFEK HEPATOPROTEKTIF PEMBERIAN JANGKA PENDEK 6 JAM FRAKSI HEKSAN-ETANOL DARI EKSTRAK METANOL-AIR *Macaranga tanarius* (L.) Müll. Arg. TERHADAP KADAR ALT-AST PADA TIKUS TERINDUKSI KARBON TETRAKLORIDA”, tidak memuat karya atau bagian karya orang lain, kecuali yang telah disebutkan dalam kutip dan daftar pustaka, sebagaimana layaknya karya ilmiah.

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

Yogyakarta, 12 November 2015

Penulis



(Oktariani Aurelia Jamil)

PRAKATA

Puji dan syukur kepada Tuhan yang Maha Esa atas berkat, kasih dan kesempatannya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi berjudul **“EFEK HEPATOPROTEKTIF PEMBERIAN JANGKA PENDEK 6 JAM FRAKSI HEKSAN-ETANOL DARI EKSTRAK METANOL-AIR *Macaranga tanarius* (L.)Müll. Arg. TERHADAP KADAR ALT-AST PADA TIKUS TERINDUKSI KARBON TETRAKLORIDA”**. Skripsi ini merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Strata Satu Farmasi (S. Farm) program studi fakultas farmasi Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta.

Dalam proses pengerjaan skripsi ini, penulis mendapat bimbingan, dukungan, kritik, dan saran dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih sedalam-dalamnya kepada:

1. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta.
2. Ibu Phebe Hendra, M. Si., Ph. D., Apt., selaku Dosen pembimbing dan Penguji yang telah memberi bimbingan, dukungan, saran, dan meluangkan waktu untuk berdiskusi bersama Penulis dalam proses pembuatan skripsi ini.
3. Tim penguji yang telah memberikan banyak pelajaran melalui kritik dan saran.
4. Ibu Agustina Setyawati, M.Si., Apt selaku Kepala Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma.
5. Bapak Jeffry Julianus, M. Si., selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing dan memberikan semangat kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi penulis.
6. Pak Heru selaku laboran Laboratorium Biofarmasetika-Farmakokinetika, Pak Supardjiman selaku laboran Laboratorium Farmakologi-Toksikologi, Pak Kayatno selaku laboran Laboratorium Biokimia, dan Pak Wagiran

PLAGIAT MERUPAKAN TINDAKAN TIDAK TERPUJI

selaku laboran Laboratorium Farmakognosi-Fitokimia, dan karyawan lain yang telah membantu Penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

7. Rekan-rekan penelitian tim macaranga, Sona Karisnata Inriano, Dian Ayu Maharani, Cinthya Anggarini, Penina Kurnia Uly, Maria Angelika Suhadi, Novita, Cyndi Pasaribu, Rahayu Triwanti atas bantuan, kerjasama, perjuangan, dan suka duka yang telah kita alami bersama selama penelitian.
8. Teman-teman FKK B 2012 Farmasi Universitas Sanata Dharma atas dukungan, semangat, dan canda tawa yang selalu menyeimbangkan kejenuhan yang dialami Penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
9. Kakak, Adik, dan teman-teman senasib sepenanggungan angkatan 2012 di Asrama Syantikara yang memberikan warna-warni kehidupan bagi Penulis selama menyelesaikan skripsi ini.
10. Semua pihak yang tidak dapat Penulis sebutkan satu-persatu yang telah membantu secara langsung maupun tidak langsung demi kelancaran skripsi ini.

Penulis menyadari dalam penulisan naskah skripsi ini masih terdapat kekurangan. Penulis membuka diri terhadap kritik dan saran yang membangun agar skripsi ini dapat menjadi lebih baik. Semoga tulisan ini dapat memiliki manfaat sekecil apapun bagi perkembangan ilmu pengetahuan khususnya di bidang kefarmasian, serta semua pihak, baik mahasiswa, lingkungan akademis, maupun masyarakat.

Yogyakarta, 12 November 2015

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSETUJUAN PEMBIMBING	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA	v
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA	vi
PRAKATA.....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
INTISARI.....	xvi
<i>ABSTRACT</i>	xvii
BAB I. PENGANTAR.....	1
A. Latar Belakang Penelitian	1
1. Rumusan masalah.....	5
2. Keaslian penelitian.....	5
3. Manfaat penelitian.....	6
B. Tujuan Penelitian.....	6
1. Tujuan umum	6
2. Tujuan khusus	6
BAB II. PENELAAHAN PUSTAKA.....	8
A. Hati.....	8

PLAGIAT MERUPAKAN TINDAKAN TIDAK TERPUJI

1. Anatomi dan fisiologi hati.....	8
2. Kerusakan hati.....	14
3. Perlemakan hati.....	16
B. ALT-AST.....	17
C. Hepatotoksin.....	18
D. Karbon Tetraklorida.....	19
E. <i>Macaranga tanarius</i> (L.) Müll. Arg.....	22
1. Taksonomi.....	22
2. Deskripsi tanaman.....	22
3. Nama lain.....	22
4. Nama daerah.....	23
5. Kandungan kimia.....	23
F. Ekstraksi.....	24
G. Fraksinasi.....	26
H. Landasan Teori.....	27
I. Hipotesis.....	30
BAB III. METODE PENELITIAN.....	31
A. Jenis dan Rancangan Penelitian.....	31
B. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	31
1. Variabel utama.....	31
2. Variabel pengacau.....	31
3. Definisi operasional.....	32
C. Bahan Penelitian.....	33
1. Bahan utama.....	33
2. Bahan kimia.....	33

PLAGIAT MERUPAKAN TINDAKAN TIDAK TERPUJI

D. Alat Penelitian	34
1. Alat pembuatan serbuk kering daun <i>Macaranga tanarius</i> (L.) Müll. Arg...	34
2. Alat pembuatan fraksi daun <i>Macaranga tanarius</i> (L.) Müll. Arg.....	34
3. Alat uji hepatoprotektif	35
E. Tata Cara Penelitian.....	35
1. Determinasi tanaman <i>Macaranga tanarius</i> (L.) Müll. Arg.	35
2. Pengumpulan bahan uji	35
3. Pembuatan serbuk daun <i>Macaranga tanarius</i> (L.) Müll. Arg.	35
4. Penetapan kadar air pada serbuk kering daun <i>Macaranga tanarius</i> (L.) Müll. Arg.....	35
5. Pembuatan ekstrak metanol-air serbuk daun <i>Macaranga tanarius</i> (L.) Müll. Arg.....	36
6. Pembuatan FHEMM	37
7. Pembuatan larutan CMC-Na 1%.....	37
8. Pembuatan Larutan karbon tetraklorida (CCl ₄).....	38
9. Pembuatan larutan sediaan FHEMM	38
10. Uji pendahuluan	38
11. Pengelompokan dan perlakuan hewan uji.....	38
12. Pengukuran ALT	40
13. Pengukuran AST	40
F. Tata Cara Analisis Hasil	40
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	42
A. Hasil Determinasi Tanaman	42
B. Penyiapan Bahan	43
1. Pembuatan serbuk daun <i>Macaranga tanarius</i> (L.) Müll. Arg.	43
2. Penetapan kadar air serbuk daun <i>Macaranga tanarius</i> (L.) Müll. Arg.....	43

PLAGIAT MERUPAKAN TINDAKAN TIDAK TERPUJI

C. Hasil Penimbangan Bobot Tetap dan Rendemen FHEMM	44
D. Uji Pendahuluan	45
1. Penetapan dosis hepatotoksin karbon tetraklorida	45
2. Orientasi waktu pencuplikan darah hewan uji	45
3. Penetapan dosis FHEMM	49
E. Hasil Uji Efek Hepatoprotektif Jangka Pendek 6 jam FHEEM terhadap Kadar ALT-AST pada Tikus Terinduksi Karbon Tetraklorida.....	49
1. Kontrol negatif	54
2. Kontrol hepatotoksin karbon.....	54
3. Kontrol perlakuan FHEMM dosis 137,14 mL/kgBB.....	55
4. Kelompok perlakuan sediaan FHEMM jangka pendek 6 jam dosis 34,28 mg/KgBB;68,57mg/KgBB, dan 137,14 mg/KgBB	57
F. Rangkuman	64
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	68
A. Kesimpulan	68
B. Saran	68
DAFTAR PUSTAKA	69
LAMPIRAN	75
BIOGRAFI PENULIS	120

DAFTAR TABEL

Tabel I.	Kadar ALT setelah pemberian karbon tetraklorida dosis 2 mL/kgBB pada selang waktu 0,24, dan 48 jam.....	46
Tabel II.	Perbedaan kenaikan kadar ALT setelah pemberian karbon tetraklorida dosis 2 mL/kgBB pada waktu pencuplikan darah jam ke-0, 24, 48	47
Tabel III.	Aktivitas kadar AST setelah pemberian karbon tetraklorida dosis 2ml/KgBB pada selang waktu 0,24, dan 48	47
Tabel IV.	Perbedaan kenaikan kadar AST setelah pemberian karbon tetraklorida dosis 2 mL/KgBB pada waktu pencuplikan darah jam ke-0, 24, dan 48	48
Tabel V.	Pengaruh perlakuan jangka pendek 6 jam FHEMM dilihat dari kadar ALT dan AST pada berbagai variasi dosis terhadap hepatotoksin karbon tetraklorida	50
Tabel VI.	Hasil statistik jangka waktu 6 jam FHEMM dilihat dari aktivitas serum ALT pada berbagai variasi dosis terhadap hepatotoksin karbon tetraklorida.....	52
Tabel VII.	Hasil statistik jangka waktu 6 jam FHEMM dilihat dari aktivitas serum AST pada berbagai variasi dosis terhadap hepatotoksin karbon tetraklorida	52

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Gambaran histologi hati normal	9
Gambar 2.	Hubungan antara lobulus dan asinus	10
Gambar 3.	Struktur karbon tetraklorida.....	19
Gambar 4.	Mekanisme peroksidasi PUFA	21
Gambar 5.	Isolasi Ellagitannins dari daun <i>Macaranga tanarius</i> (L.) Müll. Arg.: <i>mallotinic acid</i> (1), <i>corilagin</i> (2), <i>macatannin A</i> (3), <i>chebulagic acid</i> (4), and <i>macatannin B</i> (5).....	23
Gambar 6.	Kandungan senyawa ekstrak metanol <i>Macaranga tanarius</i> (L.) Müll. Arg.	24
Gambar 7.	Diagram batang rata-rata aktivitas serum ALT sel hati tikus setelah pemberian karbon tetraklorida dosis 2 mL/KgBB pada selang waktu 0, 24, dan 48 jam.	46
Gambar 8.	Diagram batang rata-rata aktivitas serum AST sel hati tikus setelah pemberian karbon tetraklorida dosis 2 mL/KgBB pada selang waktu 0,24, dan 48	47
Gambar 9.	Diagram batang aktivitas serum ALT pada tikus perlakuan FHEMM pada berbagai variasi dosis	51
Gambar 10.	Diagram batang aktivitas serum AST pada tikus perlakuan FHEMM pada berbagai variasi dosis	51

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Foto daun <i>Macaranga tanarius</i> (L.) Müll. Arg.	76
Lampiran 2. Foto serbuk daun <i>Macaranga tanarius</i> (L.) Müll. Arg.	76
Lampiran 3. Foto Ekstrak metanol <i>Macaranga tanarius</i> (L.) Müll. Arg.....	77
Lampiran 4.Foto fraksi heksan-etanol dari ekstrak metanol <i>Macaranga tanarius</i> (L.) Müll. Arg.....	77
Lampiran 5. Foto alat yang digunakan dalam proses fraksinasi daun <i>Macaranga tanarius</i> (L.) Müll. Arg.	78
Lampiran 6. Surat determinasi daun <i>Macaranga tanarius</i> (L.) Müll. Arg.	79
Lampiran 7. Surat <i>ethical clearance</i> penelitian	80
Lampiran 8. Analisis statistik aktivitas serum ALT pada uji penentuan waktu pencuplikan darah tikus terinduksi karbon tetraklorida dosis 2 mL/KgBB.....	81
Lampiran 9. Analisis statistik aktivitas serum AST pada uji penentuan waktu pencuplikan darah tikus terinduksi karbon tetra klorida dosis 2 mL/KgBB.....	85
Lampiran 10. Analisis statistik jangka pendek 6 jam aktivitas serum ALT pada berbagai variasi dosis terhadap hepatotoksin karbon tetraklorida 2 mL/kgBB	90
Lampiran 11. Analisis statistik jangka pendek 6 jam aktivitas serum AST pada berbagai variasi dosis terhadap hepatotoksin karbon tetraklorida 2 mL/kgBB.	99
Lampiran 12.Perhitungan penetapan peringkat dosis FHEMM pada kelompok perlakuan	114
Lampiran 13.Perhitungan konversi dosis untuk manusia.	116
Lampiran 14. Penetapan kadar air serbuk daun <i>Macaranga tanarius</i> (L.) Müll. Arg.	117
Lampiran 15. Perhitungan persen rendemen FHEMM.	118

INTISARI

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek hepatoprotektif pemberian jangka pendek 6 jam fraksi heksan-etanol dari ekstrak metanol-air daun *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg.(FHEMM) terhadap kadar ALT-AST pada tikus betina galur Wistar terinduksi karbon tetraklorida (CCl₄) dengan melihat penurunan aktivitas ALT dan AST. Selain itu, penelitian ini juga bertujuan untuk mengetahui kekerabatan variasi antar dosis fraksi heksan-etanol dari ekstrak metanol-air daun *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg.(FHEMM) dalam penggunaan jangka pendek dengan penurunan kadar ALT dan AST pada tikus yang terinduksi karbon tetralorida.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni dengan rancangan acak lengkap pola searah. Tikus yang digunakan merupakan tikus betina galur Wistar yang memiliki kisaran bobot 130-170 g. Tiga puluh ekor tikus dibagi acak dalam 6 kelompok perlakuan. Kelompok I sebagai kontrol negatif CMC-Na 1%, kelompok II sebagai kontrol hepatotoksin karbon tetraklorida, kelompok III sebagai kontrol positif FHEMM dosis 137,14 mg/KgBB. Kelompok IV, V, VI sebagai kelompok perlakuan dengan 3 peringkat dosis yaitu 34,28 mg/KgBB ; 68,57mg/KgBB, dan 137,14 mg/KgBB, kemudian setelah 6 jam diberikan karbon tetraklorida secara i.p, diambil darahnya melalui *sinus orbitalis* mata pada jam ke-24 setelah pemberian untuk dilakukan penetapan kadar ALT dan AST. Efek hepatoprotektif dari peringkat dosis dievaluasi melalui penurunan aktivitas serum ALT dan AST. Data penelitian ini dianalisis dengan menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov* untuk melihat distribusi datanya kemudian analisis dengan uji *Mann-Whitney* untuk mengetahui perbedaan kadar ALT dan AST serum antar kelompok.

Hasil penelitian menunjukkan adanya efek hepatoprotektif dari FHEMM jangka pendek pada perlakuan dosis II (68,57 mg/KgBB). Tidak adanya kekerabatan variasi dosis dalam penurunan ALT dan AST.

Kata kunci : *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg., hepatoprotektif, karbon tetraklorida, fraksi, ALT, AST, jangka pendek

ABSTRACT

The aim of this study research were to prove the six hours short-term administration of hepatoprotective effect of hexane-ethanol fraction methanol-water extract *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg. leaf about level of ALT-AST on female Wistar rats induced by carbon tetrachloride (CCl₄) and saw a decrease in the activity of ALT and AST. In addition, this study also aims to determine the relative of variation doses hexane-ethanol fraction methanol-water extraction *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg. leaf in short-term with decreased levels of ALT and AST in rats induced by carbon tetralorida.

This research was purely experimental research with randomized complete direct sampling design. This research use female Wistar rats which have a weight range of 130-170 g. Thirty rats were divided randomly into 6 groups. Group I was negative control of CMC-Na 1%, group II was hepatotoxins control of carbon tetrachloride, group III was a positive control dose of FHEMM 137.14 mg / KgBW. Group IV, V, VI were the treatment group with dose 34.28 mg/KgBW; 68,57mg/KgBW, and 137.14 mg/KgBW orally, then after 6 hours carbon tetrachloride given intraperitoneally and after 24 hours, blood taken from sinus orbitalis to determine activity of ALT and AST. Hepatoprotective effects of variation doses evaluated by decreasing the activity of serum ALT and AST. Data were analyzed using the *Kolmogorov-Smirnov* test to look at the data distribution, after that, data were analyzed using Mann Whitney test to determine the differences in the activity of ALT and AST serum in each groups.

The results showed there were hepatoprotective effect of short-term FHEMM on dose II (68.57 mg / KgBW). The absence relation of variation dose in reducing ALT and AST.

Keywords : *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg., hepatoprotective, carbon tetrachlorida, fraction, ALT, AST, short term

BAB I

PENGANTAR

A. Latar Belakang Penelitian

Hati merupakan organ pada sistem digesti sekaligus kelenjar terbesar dalam tubuh (Akers dan Denbow, 2008). Organ hati terletak di bagian kanan pada region epigastrikus, tepat di belakang dari diafragma. Hati terdiri atas lobus-lobus dan setiap lobus terbagi menjadi lobulus-lobulus (Rogers dan Dintzis, 2012). Setiap lobulus merupakan bahan heksagonal dengan ukuran 0,7-2 mm yang terdiri atas sel-sel parenkim hati (hepatosit), vena sentralis, sinusoid, cabang-cabang vena porta, cabang-cabang arteri hepatis, sel kupffer, duktus empedu, buluh darah limfatik, dan saraf (Dancygier, 2010).

Hati memiliki fungsi utama sebagai pusat metabolisme dan juga berfungsi sebagai organ yang mampu mendetoksifikasi obat dan zat berbahaya. Jika hati mengalami kerusakan, maka proses regulasi, metabolisme, dan detoksifikasi tidak berjalan dengan baik. Kerusakan hati dapat ditimbulkan oleh adanya induksi senyawa kimia, obat-obatan maupun virus. Salah satu bentuk kerusakan yang terjadi pada organ hati, yaitu perlemakan hati. Perlemakan hati merupakan salah satu masalah kesehatan di dunia (Nseir, Hellou, Assy, 2014).

Penyakit perlemakan hati non alkoholik adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan spektrum luas dari penyakit hati. Penyakit ini bervariasi mulai dari yang ringan yaitu perlemakan hati sederhana (steatosis) hingga ke

perlemakan hati dengan inflamasi (non alkohol steatohepatitis = NASH), fibrosis sampai menjadi sirosis. Perlemakan hati non alkoholik memiliki kesamaan seperti perlemakan hati pada peminum alkohol, dimana didapatkan kandungan lemak di hati melebihi 5% atau dari hasil biopsi hati ditemukan minimal 5%-10% sel hepatosit mengandung lemak (Amarapurkar, 2010).

Sebuah studi di negara maju ditemukan prevalensi perlemakan hati sederhana (steatosis) sebesar 60% dan pada pasien diabetes mellitus tipe 2 mengalami perlemakan hati sebesar 70%. Sementara prevalensi *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) di populasi perkotaan Indonesia diperkirakan mencapai 30% dengan obesitas sebagai faktor resiko yang paling berpengaruh (Amarapurkar, 2010).

Dalam penelitian ini, digunakan karbon tetraklorida (CCl_4) sebagai senyawa model terjadinya perlemakan hati. Karbon tetraklorida merusak hampir semua sel tubuh termasuk sistem saraf pusat, hati, ginjal, dan pembuluh darah. Karbon tetraklorida merupakan pelarut lipid memudahkan senyawa tersebut dapat menyebrangi membran sel dan terdistribusi ke semua organ. Efek toksik karbon tetraklorida yang paling terlihat adalah pada hati (Gene, 1999). Ketoksikan senyawa ini tergantung oleh aktivitas sitokrom P-450 (CYP2E1) yang dapat membentuk radikal bebas triklorometil ($\cdot\text{CCl}_3$) (Gregus dan Klaaseen, 2001). Reaksi radikal bebas triklorometil dapat menghasilkan peroksida lipid. Peroksida lipid dapat menyebabkan gangguan integritas membran dengan keluarnya berbagai isi sitoplasma antara lain enzim ALT, sehingga enzim ALT dalam darah meningkat. Proses peroksida lipid juga mengakibatkan terjadinya perlemakan hati

(*steatosis*) karena adanya kerusakan keluarnya lemak dari hati yang disebabkan karena hambatan sintesis lipoprotein yang membawa trigliserida meninggalkan hati (Wahyuni, 2005).

Pencegahan kerusakan hati dapat dilakukan dengan mengonsumsi bahan pangan yang memiliki potensi sebagai hepatoprotektor. Hepatoprotektor adalah senyawa atau zat yang memiliki potensi untuk melindungi sel-sel hati terhadap pengaruh zat yang dapat merusak hati. Selain itu, hepatoprotektor dapat memperbaiki jaringan hati yang fungsinya sedang terganggu. Mekanisme kerja dari hepatoprotektor adalah dengan cara detoksikasi senyawa racun baik yang masuk dari luar maupun yang terbentuk di dalam tubuh pada proses metabolisme, meningkatkan regenerasi sel hati yang rusak, dan sebagai imunostimulator. Umumnya, hepatoprotektor merupakan bahan yang memiliki sifat antioksidan sehingga dapat mengurangi reaksi oksidasi pada kerusakan hati (Dalimartha, 2005).

Salah satu tanaman yang memiliki potensi sebagai obat untuk kelainan pada organ hati adalah *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg. Tanaman ini merupakan pohon berdaun hijau dengan tinggi sekitar 4 sampai 10 meter yang tumbuh di daerah tropis Asia, seperti Jepang, Kepulauan Okinawa, China, dan Malay Peninsula. Isolasi diterpenoid, flavonoid, *megastigmane glucoside gallates*, dan tanin telah dilaporkan dari spesies ini. Aktivitas biologi juga telah dilaporkan, seperti *allelopathic*, *antiulcer*, menghambat aktivitas siklooksigenase, dan aktivitas radikal untuk flavonoid (Kawakami, Harinantenaina, Matsunami, Otsuka, Shinzato, and Takeda, 2008).

Pada penelitian yang berdasarkan hasil penelitian Kurniawati, Adrianto, dan Hendra (2011), ekstrak metanol-air daun *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg.dapat memberikan efek hepatoprotektif dengan menggunakan hepatotoksin parasetamol. Pada penelitian Matsunami, Otsuka, Kondo, Shinzato, Kawahata, Yamaguchi, and Takeda (2009) melaporkan bahwa ekstrak metanol *M. tanarius* mempunyai aktivitas antioksidan karena mempunyai macarangiosida A-C danmalofenol B yang dapat menangkap radikal terhadap DPPH.

Pada penelitian Rahmamurti (2012), dilaporkan bahwa pada ekstrak etanol-air daun *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg.memiliki efek hepatoprotektif jangka panjang dengan dosis efektif 12810 mg/KgBB. Setelah itu, penelitian ini dilanjutkan oleh Silli (2012) dengan menggunakan dosis efektif tersebut (1280 mg/KgBB) secara jangka pendek, yaitu pada waktu ½, 1, 2, 4, dan 6 jam dengan hasil yang didapatkan jangka waktu 6 jam sebagai waktu efektif yang memberikan efek hepatoprotektif paling baik.

Penelitian ini menggunakan fraksi heksan-etanol karena heksan-etanol (2,97) memiliki kemiripan lipofilisitas dengan tiga senyawa ellagitannins macatanin, yaitu *macatannin A* (2,76), *macatannin B* (2,94), dan *chebulagic acid* (2,64). Ketiga senyawa tersebut diduga merupakan senyawa yang dapat memberikan efek hepatoprotektif pada tikus yang terinduksi karbon tetraklorida.

Oleh karena itu, penelitian tentang efek hepatoprotektif pemberian jangka pendek 6 jam fraksi heksan-etanol dari ekstrak metanol-air *Macaranga tanarius* (L.) Müll. Arg.terhadap kadar ALT-AST pada tikus terinduksi karbon tetraklorida menarik untuk dilakukan.

1. Rumusan masalah

Permasalahan yang diajukan dalam penelitian ini adalah :

1. Apakah FHEMM memiliki efek hepatoprotektif pada pemberian jangka pendek 6 jam terhadap tikus yang terinduksi karbon tetraklorida berdasarkan kadar ALT-AST?
2. Apakah ada kekerabatan dalam peningkatan efek hepatoprotektif dosis pemberian FHEMM pada penggunaan jangka pendek 6 jam dengan penurunan kadar ALT-AST pada tikus terinduksi karbon tetraklorida?

2. Keaslian penelitian

Sebelumnya pernah dilakukan penelitian yang berhubungan dengan daun *Macaranga tanarius* (L.) Müll. Arg., diantaranya: penelitian efek hepatoprotektif pada tikus jantan terinduksi parasetamol yang menggunakan infusa daun *Macaranga tanarius* (L.) Müll. Arg. pernah dilakukan oleh Mahendra (2011) secara jangka panjang. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa dosis 5 g/kgBB merupakan dosis hepatoprotektif paling efektif pada tikus jantan yang terinduksi parasetamol. Selain itu pada penelitian yang dilakukan oleh Windrawati (2011) dihasilkan bahwa pemberian ekstrak metanol-air daun *Macaranga tanarius* (L.) Müll. Arg. mempunyai pengaruh hepatoprotektif pada tikus yang terinduksi karbon tetraklorida berupa penurunan kadar ALT dan AST serum.

Sejauh ini belum ada publikasi resmi mengenai efek hepatoprotektif pemberian jangka pendek 6 jam FHEMM pada tikus yang terinduksi karbon tetraklorida dilihat dari parameter kadar ALT-AST.

3. Manfaat penelitian

1. Manfaat teoritis

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi khususnya dalam ilmu kefarmasian mengenai efek hepatoprotektif jangka pendek 6 jam FHEMM akibat hepatotoksin karbon tetraklorida.

2. Manfaat praktis

- a. Hasil penelitian dapat memberikan informasi kepada masyarakat mengenai manfaat dari FHEMM sebagai hepatoprotektor jangka pendek 6 jam.
- b. Hasil penelitian dapat memberikan informasi kepada masyarakat mengenai kekerabatan peningkatan efek hepatoprotektor dosis pemberian FHEMM jangka pendek 6 jam.

B. Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum

Untuk mengetahui efek hepatoprotektif pemberian jangka pendek 6 jam FHEMM terhadap kadar ALT-AST pada tikus yang terinduksi karbon tetraklorida.

2. Tujuan khusus

- a. Mengetahui pengaruh pemberian jangka pendek 6 jam FHEMM terhadap kadar ALT dan AST pada tikus betina galur Wistar terinduksi karbon tetraklorida.

- b. Mengetahui adanya kekerabatan antara dosis FHEMM dalam penggunaan jangka pendek 6 jam dengan penurunan kadar ALT dan AST pada tikus yang terinduksi karbon tetraklorida.



BAB II

PENELAAHAN PUSTAKA

A. Hati

1. Anatomi dan fisiologi hati

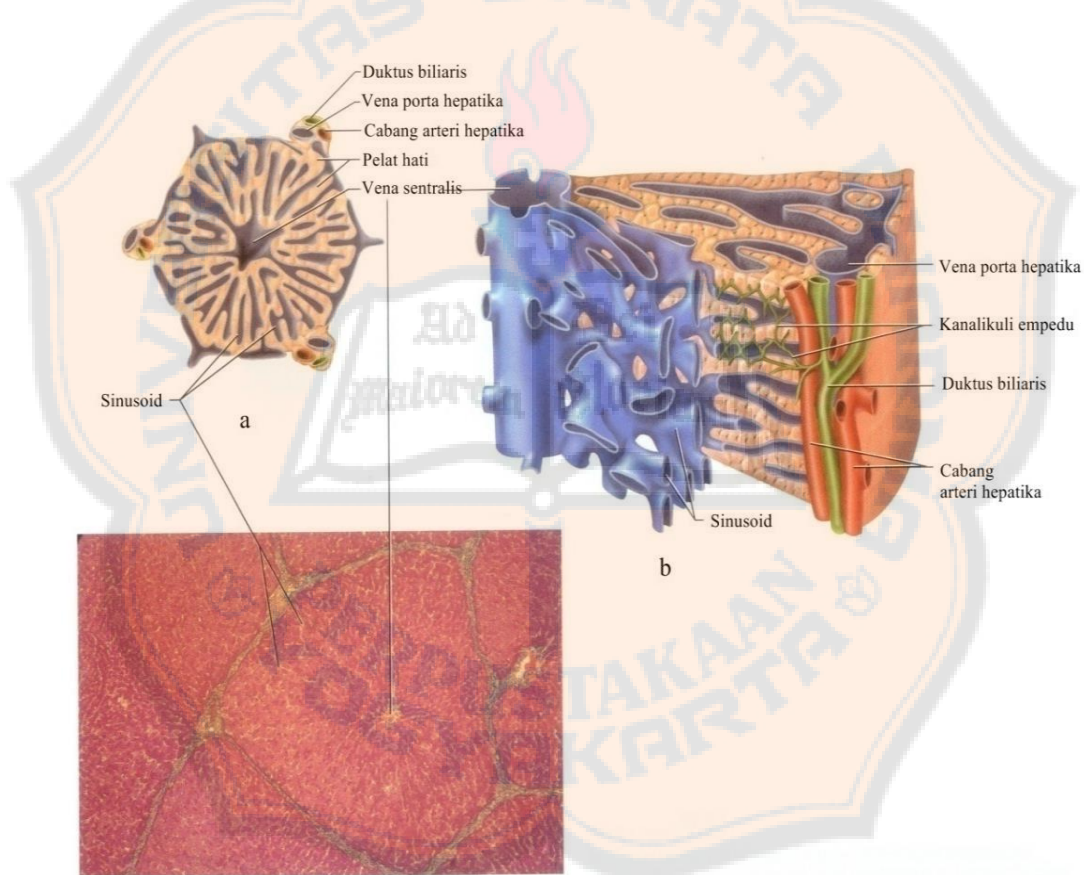
Hati merupakan organ yang terletak di sebelah kanan atas rongga abdomen. Hati memiliki warna merah tua yang menandakan kaya akan persediaan darah (Sloane, 2004). Hati berfungsi sebagai tempat nutrien diserap dari saluran cerna, kemudian dapat diolah dan disimpan untuk dipakai oleh bagian tubuh lain. Hati adalah perantara antara sistem pencernaan dan darah. Salah satu dari fungsi hati adalah melindungi tubuh terhadap terjadinya penumpukan zat berbahaya yang masuk dari luar misalnya obat (Setiabudi, 1979).

Hati terdiri dari empat lobus dan setiap lobus terdiri dari 100.000 lobulus yang merupakan dasar unit fungsional dari hati. Pada setiap lobulus terdapat diameter kurang lebih 1 mm dan setiap lobulus tersebut dipisahkan oleh septum interlobuler. Setiap lobulus tersusun atas hepatosit yang tersusun seperti jari-jari pada roda (Martini, 2004).

Darah dari lambung dan usus dialirkan terlebih dahulu ke hati melalui vena porta sebelum diedarkan ke sistem sirkulasi. Dengan demikian, hati menjadi organ pertama yang berhadapan dengan berbagai materi yang diingesti tubuh seperti sari-sari makanan, vitamin, logam, obat-obatan, dan toksikan yang berasal

dari lingkungan. Serangkaian proses fisiologi yang terjadi di sel-sel hati mengekstraksi materi-materi tersebut dari darah untuk selanjutnya dikatabolisme, disimpan, atau diekskresikan melalui getah empedu (Corwin, 2000).

Secara histologi, hati tersusun atas lobulus-lobulus hati. Lobulus tersebut terdiri dari sel-sel hati (hepatosit) yang tersusun dalam suatu lempeng-lempeng (Corwin, 2000). Gambaran histologi hati normal dapat dilihat pada gambar 1.



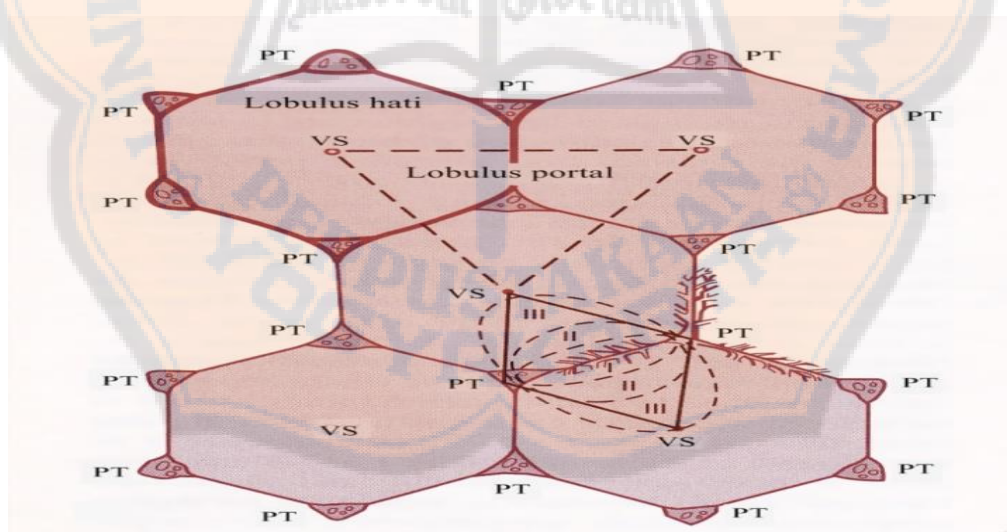
Keterangan:

- a: Potongan melintang lobulus hati
- b: Perbesaran dari potongan membujur lobulus hati
- c: Preparat histologis hati

Gambar 1. Gambaran histologi hati normal (Shier and Lewis, 2002)

a. Lobulus hati

Hati terbagi atas dua unit operasional, yaitu lobulus dan asinus. Istilah lobulus lebih sering dipergunakan untuk menjelaskan bagian parenkim hati yang mengalami kerusakan secara patologi (Klaassen & Watkins III, 1999). Lobulus terdiri dari sel-sel hati (hepatosit) yang tersusun dalam suatu lempeng-lempeng (Corwin, 2000). Asinus merupakan istilah yang digunakan untuk menyebut bagian fungsional pada hati. Bagian fungsional tersebut terbagi atas tiga zona (gambar 2), yaitu zona I (zona yang terdekat dengan pembuluh darah), zona II (zona intermediet), dan zona III (zona yang paling dekat dengan vena sentralis) (Klassen & Watkins III, 1999). Hubungan antara lobulus dan asinus dapat dilihat di gambar 2.



Keterangan:

PT: Portal Triad

VS: Vena Sentralis

Gambar 2. Hubungan antara lobulus dan asinus (McPhee, Lingappa, Ganong, and Lange, 2000)

b. Sel hati

Sel hati (hepatosit) berbentuk polihedral dengan inti bulat dan terletak di tengah (Dellmann & Brown, 1992). Hepatosit tersusun secara radial dari tepi lobulus hingga ke vena sentralis. Sel-sel tersebut beranastomosa dan berbatasan dengan sinusoid-sinusoid yang berisi darah (Bevelander & Ramaley, 1988). Dinding sinusoid memiliki pori yang cukup besar (*fenestrae*) dan tidak memiliki membran dasar (*basement membrane*) sehingga materi xenobiotik yang terkandung dalam darah dapat masuk ke hepatosit. Sebaliknya, hepatosit juga dapat mensekresikan substansi berupa protein plasma dan getah empedu ke dalam darah yang mengalir di sinusoid (Sherwood, 2004).

Berdasarkan pembagian zona asinus, hepatosit pada setiap zona berbeda akan mendapat pengaruh berbeda dan memberikan perlakuan yang berbeda pula terhadap materi-materi tersebut. Dalam kondisi terpajan toksikan, perbedaan tersebut dapat menyebabkan kondisi kerusakan hepatosit dan penyakit hati yang berbeda pada setiap zona asinus hati (Junguiera & Carneiro, 1980).

Hepatosit pada zona I menerima darah yang kaya akan oksigen dan nutrien, sehingga sel-sel pada zona tersebut akan mampu bertahan lebih baik ketika terpajan toksikan. Pertahanan tersebut diwujudkan melalui mekanisme regenerasi hepatosit dengan laju regenerasi yang tinggi. Hal tersebut disebabkan faktor penunjang pertumbuhan sel yang dibutuhkan untuk melakukan regenerasi tersedia dalam jumlah yang cukup (Telford & Bridman, 1990).

Sel-sel hati pada zona II akan merespon produk hasil metabolisme dari zona I berupa darah dengan kandungan oksigen dan nutrisi yang lebih rendah

dibandingkan zona I. Selain itu, hepatosit pada zona II juga akan menerima produk-produk hasil metabolit yang diekskresikan oleh hepatosit pada zona I. Hal tersebut menyebabkan hepatosit pada zona II lebih rentan mengalami kerusakan. Selain itu, laju regenerasi hepatosit pada zona tersebut akan lebih rendah dibandingkan zona I (Telford & Bridman, 1990).

Hepatosit pada zona III selanjutnya akan menerima darah hasil metabolisme dari zona I dan zona II. Darah tersebut memiliki kandungan oksigen dan nutrisi yang rendah. Hal tersebut menyebabkan hepatosit pada zona III rentan mengalami *hypoxia* dan nekrosis (Telford & Bridman, 1990).

Untuk mengatasi berbagai potensi kerusakan yang dapat terjadi, hepatosit memiliki kemampuan regenerasi yang cepat sebagai mekanisme untuk memperbaiki jaringan hati yang rusak (Corwin, 2000).

c. Vena sentralis

Vena sentralis merupakan bagian tengah dari lobulus hati yang dikelilingi oleh lempeng-lempeng sel hati yang berbentuk kubus (Price dan Wilson, 2005). Vena sentralis menerima darah yang berasal dari vena porta dan arteri hepatica melalui sinusoid-sinusoid yang mengelilinginya (Corwin, 2000). Diantara lempengan sel hati terdapat kapiler-kapiler yang disebut sinusoid yang merupakan cabang vena porta dan arteria hepatica. Tidak seperti kapiler lainnya, sinusoid dibatasi oleh sel fagositik atau sel Kupffer. Sel Kupffer merupakan sistem monosit-makrofag, dan fungsi utamanya adalah menelan bakteri dan benda asing lain dalam darah. Sejumlah 50% dari semua makrofag dalam hati adalah sel

Kupffer, sehingga hati merupakan salah satu organ penting dalam pertahanan melawan invasi bakteri dan agen toksik (Price dan Wilson, 2005).

Hati memiliki beberapa fungsi, yaitu:

1. Metabolisme karbohidrat

Hati dapat menyimpan glikogen dalam jumlah besar, mengkonversi galaktosa dan fruktosa menjadi glukosa, glukoneogenesis, dan membentuk banyak senyawa kimia yang penting dari hasil perantara metabolisme karbohidrat.

2. Metabolisme lemak

Hati dapat mengoksidasi asam lemak untuk menyuplai energi bagi fungsi tubuh yang lain, membentuk sebagian besar kolesterol, fosfolipid dan lipoprotein, membentuk lemak dari protein dan karbohidrat.

3. Metabolisme asam amino

Hati dapat membentuk berbagai asam amino tertentu yaitu asam amino nonesensial. Selain itu, proses pemecahan protein menjadi asam amino juga dapat dilakukan oleh hati untuk memenuhi kebutuhan energi. Pada saat berlangsungnya proses pemecahan protein akan melewati mekanisme deminasi sehingga nantinya akan terbentuk senyawa racun yaitu amonia. Oleh sebab itu, saat terbentuknya amonia, hati akan bekerja untuk mengubah amonia menjadi ureum yang nantinya akan dikeluarkan dari urin.

4. Penyimpanan vitamin

Hati akan menyimpan vitamin larut lemak (A, D, E, K, dan vitamin B12) yang sebelumnya diabsorpsi oleh darah. Pada saat tubuh kekurangan vitamin larut lemak tersebut, akan dilakukan pembongkaran tempat penyimpanan untuk memenuhi kebutuhan vitamin tersebut.

5. Penyimpanan mineral

Hati mengubah besi menjadi feritin kecuali besi dalam hemoglobin. Pada hati terdapat apoferitin (protein) yang dapat membentuk kompleks dengan besi pada konsentrasi rendah maupun konsentrasi tinggi. Terbentuknya kompleks besi dan apoferitin disebut feritin.

6. Membentuk faktor koagulasi

Faktor-faktor koagulasi yang dapat mempengaruhi proses pembekuan darah, disintesis oleh hati. Beberapa faktor koagulasi tersebut adalah fibrinogen, protrombin, globulin akselerator, faktor VII, dan beberapa faktor lain.

(Guyton & Hall, 2008).

2. Kerusakan hati

Dari sudut pandang patologik, hepar adalah organ yang secara sederhana memiliki respon yang terbatas terhadap cedera. Apapun penyebabnya, ditemukan lima repon umum hepar terhadap cedera, yaitu peradangan, degenerasi, nekrosis, fibrosis, dan sirosis (Kumar, Cotran, and Robbins, 2007).

a. Peradangan

Cedera hepatosit yang menyebabkan influks sel radang akut atau kronis ke hepar disebut hepatitis. Serangan terhadap hepatosit hidup yang mengekspresikan antigen oleh sel T yang telah tersensitisasi merupakan penyebab umum kerusakan hepar. Peradangan mungkin terbatas di saluran porta atau mungkin meluas ke parenkim.

b. Degenerasi

Kerusakan akibat gangguan toksik atau imunologis dapat menyebabkan hepatosit membengkak, tampak edematosa, dengan sitoplasma iregular bergumpal dan rongga-rongga jernih yang lebar. Selain itu, bahan empedu yang tertahan dapat menyebabkan hepatosit tampak membengkak.

c. Nekrosis

Pada nekrosis, tersisa hepatosit yang mengalami mumifikasi dan kurang terwarnai, hal ini biasanya disebabkan iskemia atau nekrosis koagulasi. Kematian sel yang bersifat toksik atau diperantarai oleh sistem imun terjadi melalui apoptosis. Selain itu, hepatosit dapat mengalami pembengkakan osmotik dan pecah yang disebut degenerasi hidropik atau nekrosis litik.

d. Fibrosis

Jaringan fibrosis terbentuk sebagai respon terhadap peradangan atau gangguan toksik langsung ke hepar. Pengendapan kolagen menimbulkan dampak yang permanen pada pola aliran darah hepar dan perfusi hepatosit. Pada awalnya, fibrosis muncul di dalam atau sekitar saluran porta atau

vena sentralis, atau dapat mengendap langsung di dalam sinusoid. Pada akhirnya, jaringan fibrosa secara perlahan akan menghubungkan regio hepar dari porta ke porta, porta ke sentral, atau sentral ke sentral yang disebut *bridging fibrosis*.

e. Sirosis

Sirosis merupakan jaringan parut yang muncul karena terjadinya fibrosis dan cedera parenkim sehingga menyebabkan hepar terbagi-bagi menjadi nodus hepatosit dan mengalami regenerasi.

(Kumar dkk., 2007).

3. Perlemakan hati

Perlemakan hati (steatosis) adalah keadaan hati yang mengandung lipid dengan berat lebih dari 5% berat hati. Mekanisme yang dapat menyebabkan perlemakan yaitu:

1. Penghambatan sintesis unit protein yang membentuk lipoprotein. Contoh toksikan: karbon tetraklorida, etionin.
2. Perlemakan yang terjadi pada proses konjugasi trigliserida dengan lipoprotein. Contoh toksikan: karbon tetraklorida
3. Gangguan transfer VLDL (lipoprotein yang berdensitas sangat rendah) melalui membran sel akibat hilangnya kalium dari hepatosit. Contoh toksikan: etionin.
4. Gangguan pada oksidasi lipid di mitokondria. Contoh toksikan: etanol.
5. Penghambatan sintesis fosfolipid yang merupakan komponen penting VLDL(Lu, 1995).

Perlemakan pada hati dapat menyebabkan lesi yang dapat bersifat akut maupun kronis (Lu, 1995). Pengamatan perlemakan hati secara histologi menunjukkan hepatosit yang mengandung banyak lemak, terlihat sebagai vesikel kosong yang berbentuk bulat. Suatu preparat beku organ hati yang mengalami perlemakan membuktikan bahwa isi vesikel-vesikel tersebut adalah lemak (Klaassen & Watkins III, 1999).

B. Alanin Transaminase – Aspartate Transaminase

Gejala awal hepatotoksik ditandai dengan peningkatan enzim-enzim transaminase dalam serum. Ada dua jenis aminotransaminase yang sering diukur yaitu *glutamate pyruvate transaminase* (SGPT)/ *alanin transaminase* (ALT) dan *glutamate oksaloasetat transaminase* (SGOT)/ *aspartate transaminase* (AST). Kedua enzim ini ikut serta dalam mengkatalisis reaksi kimia tanpa mengalami perubahan secara kimia, mengatur metabolisme dan ikut serta dalam semua fungsi sel. Adanya enzim di dalam sel, menyebabkan peningkatan jumlah enzim yang merupakan konsekuensi dari jejas sel sehingga molekul-molekul intrasel dapat lolos keluar. Bila kedua enzim aminotransferase meningkat, ini mengindikasikan bahwa terdapat kerusakan pada hati (Huriawati, 2002).

Aspartat aminotransferase (AST/SGOT) adalah enzim yang terdapat pada jaringan dengan aktivitas metabolik tinggi, mengkatalisis pemindahan *aspartate* menjadi bagian dari gugus keton pada *α -ketoglutarate* sehingga menghasilkan *oxaloacetate* dan *glutamate*. AST ditemukan dalam sitoplasma dan mitokondria sel hati, jantung, ginjal, pankreas, dan eritrosit. (Thapa dan Walia, 2007)

Alanin aminotransferase (ALT/SGPT) adalah enzim konsentrasi tinggi terjadi pada hati, mengkatalisis pemindahan *alanine* menjadi bagian dari gugus keton pada *α-ketoglutarate* sehingga menghasilkan *pyruvate* dan *glutamate*. ALT terdapat terutama pada sel ginjal dan sel jantung. Pada kerusakan sel hati kadar ALT meningkat di dalam serum sehingga merupakan indikator kerusakan sel hati (Thapa dan Walia, 2007).

AST/SGOT dan ALT/SGPT sering dianggap sebagai enzim hati karena tingginya konsentrasi keduanya dalam hepatosit. Pada penyakit hati, kadar AST dan ALT serum umumnya naik dan turun secara bersama-sama. Bila hepatosit cedera, enzim yang secara normal berada di intrasel ini akan masuk ke dalam aliran darah. Kadar normal ALT dan AST pada orang dewasa berkisar antara 0-40 IU/L (North-Lewis, 2008).

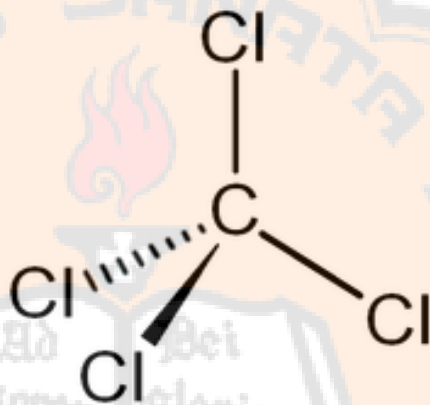
C. Hepatotoksin

Hepatotoksin merupakan zat yang mempunyai efek toksik pada hati dengan dosis berlebih atau diberikan dalam jangka waktu lamasehingga dapat menimbulkan kerusakan hepar akut, subkronik, maupun kronik (Zimmerman, 1999).

Hepatotoksin dibagikan menjadi dua yaitu hepatotoksin teramalkan dan hepatotoksin tidak teramalkan. Hepatotoksin teramalkan adalah suatu senyawa atau obat yang mempengaruhi sebagian besar individu, yang akan memberikan efek toksik jika ditelan dalam jumlah yang cukup. Jenis hepatotoksin ini bergantung pada jumlah dosis yang diberikan. Contoh senyawa hepatotoksin teramalkan, yaitu parasetamol, karbon tetraklorida, salisilat, tetrasiklin, dan

metrotexat. Hepatotoksin tidak dapat teramalkan adalah senyawa atau obat yang hanya akan memberikan efek toksik pada orang-orang tertentu dan tidak bergantung pada dosis pemberian. Contoh senyawa hepatotoksin tidak dapat teramalkan adalah klorpromazin, halotan, dan isoniazid (Forest, 2006).

D. Karbon Tetraklorida



Gambar 3. Struktur karbon tetraklorida (Dirjen POM, 1995)

Karbon tetraklorida (CCl₄) (gambar 3) merupakan cairan jernih mudah menguap, tidak berwarna, bau khas. Sangat sukar larut dalam air, dapat bercampur dalam etanol mutlak dan dengan eter (Depkes RI, 1979).

Karbon tetraklorida merupakan zat hepatotoksik yang paling sering digunakan dalam penelitian yang berkaitan dengan hepatotoksisitas. Karbon tetraklorida dapat menyebabkan kerusakan pada hati yang disebabkan oleh radikal bebas, karbon tetraklorida memerlukan aktivasi metabolisme terutama oleh enzim sitokrom P450 di hati. Aktivasi tersebut akan mengubah karbon tetraklorida menjadi metabolit yang lebih toksik, sehingga dapat menyebabkan kerusakan hati pada hewan percobaan dan manusia. Pembentukan radikal bebas yang berlebihan

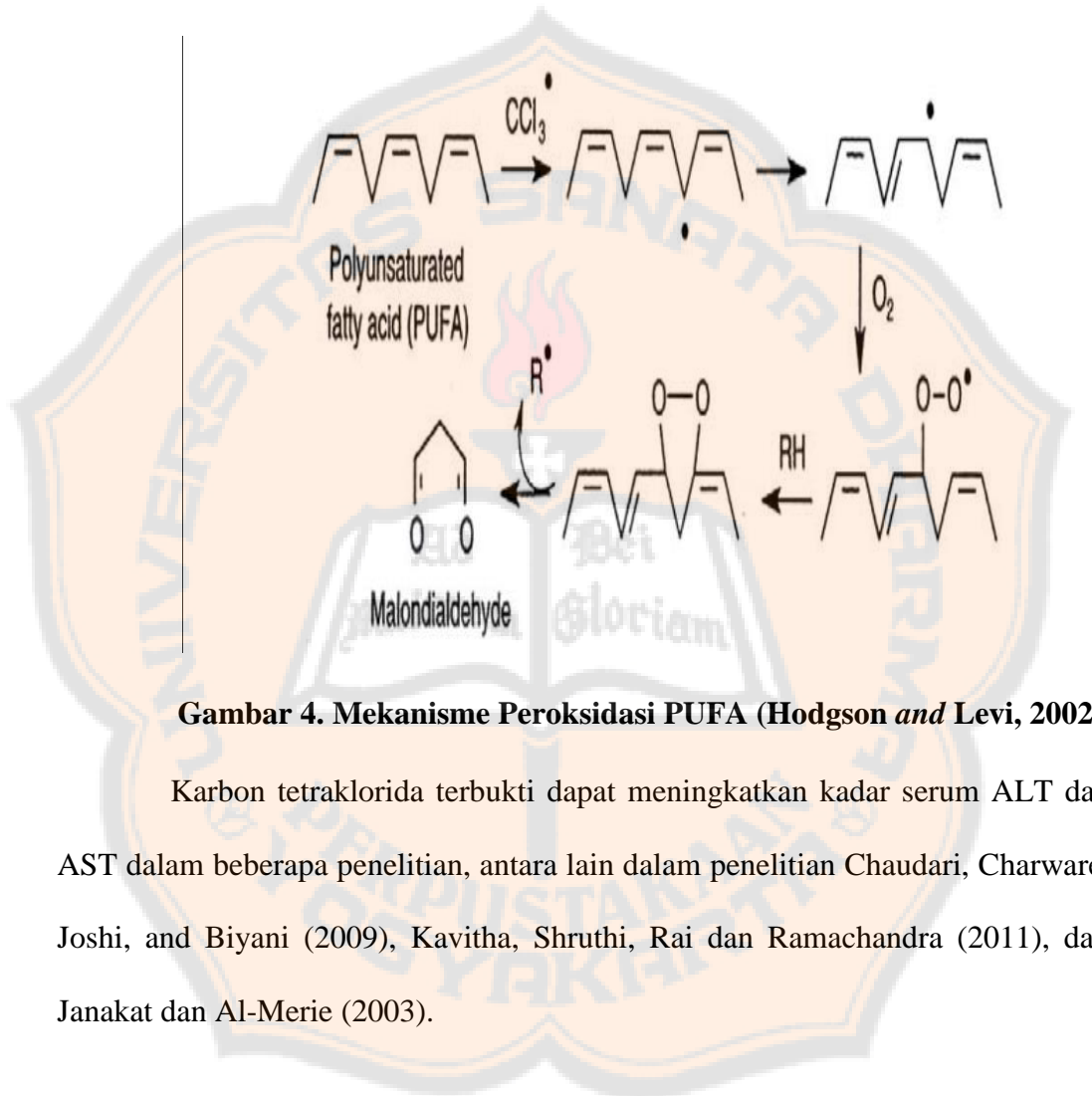
akan mengakibatkan stress oksidatif, yang dapat menimbulkan gangguan pada hati. Stres oksidatif yang berlebihan dalam tubuh perlu tambahan antioksidan dari luar (Lestari, 2008).

Karbon tetraklorida akan diubah menjadi triklorometil (CCl_3) yang merupakan radikal bebas. Radikal bebas ini membentuk peroksidasi lemak yang disebabkan reaksi atokatalitik dan otooksidasi asam lemak pada fosfolipid membran sehingga menghasilkan radikal-radikal bebas yang akan merusak struktur dan fungsi retikulum endoplasmik. Cedera sel hati berupa perlemakan hati ini terjadi karena penurunan sintesis apoprotein di hati, transpor lemak dari sel hati yang keluar akan berkurang dengan demikian lemak tertimbun dalam sel-sel hati.

Karbon tetraklorida diaktifkan oleh enzim sitokrom P-450 menjadi radikal bebas yang reaktivitasnya tinggi. Pertama, karbon tetraklorida diubah menjadi bentuk radikal triklorometil (CCl_3^\bullet) dan kemudian menjadi radikal triklorometil peroksi ($\text{CCl}_3\text{O}_2^\bullet$) yang sangat reaktif. Radikal ini dapat mengakibatkan peroksidasi *poly unsaturated fatty acid* (PUFA) yang terdapat pada membran sel, sehingga menyebabkan kerusakan pada sel. Produk utama dari peroksidasi PUFA diproduksi melalui mekanisme radikal bebas. Proses ini diawali dengan inisiasi yang meliputi pengambilan atom H dari PUFA oleh oksigen bebas yang terdapat pada $\text{CCl}_3\text{O}_2^\bullet$. Reaksi selanjutnya adalah propagasi antara *pentadienil* radikal dengan atom oksigen. Hasil dari reaksi ini akan menjadi inisiator baru untuk bereaksi dengan PUFA yang lain sehingga menghasilkan

produk radikal asam lemak yang baru. Mekanisme peroksidasi PUFA dapat dilihat pada gambar 4

(Hodgson *and* Levi, 2002).



Gambar 4. Mekanisme Peroksidasi PUFA (Hodgson *and* Levi, 2002)

Karbon tetraklorida terbukti dapat meningkatkan kadar serum ALT dan AST dalam beberapa penelitian, antara lain dalam penelitian Chaudari, Charware, Joshi, and Biyani (2009), Kavitha, Shruthi, Rai dan Ramachandra (2011), dan Janakat dan Al-Merie (2003).

E. *Macaranga tanarius* (L.) Müll. Arg.

1. 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.) Müll. Arg. (Plantamor,
2008).

2. Deskripsi tanaman

Macaranga merupakan pohon kecil sampai sedang, berdaun hijau memiliki ketinggian 4-5 meter dengan dahan agak besar. Daun berseling, agak membundar, dengan stipula besar yang luruh. Perbungaan bermalai di ketiak, bunga ditutupi oleh daun gagang. Buah kapsul berkokus 2, ada kelenjar kekuningan di luarnya. Biji membulat, menggelembur. Jenis ini juga mengandung tanin yang cukup untuk menyamak jala dan kulit (Wardiyono, 2012).

3. Nama lain

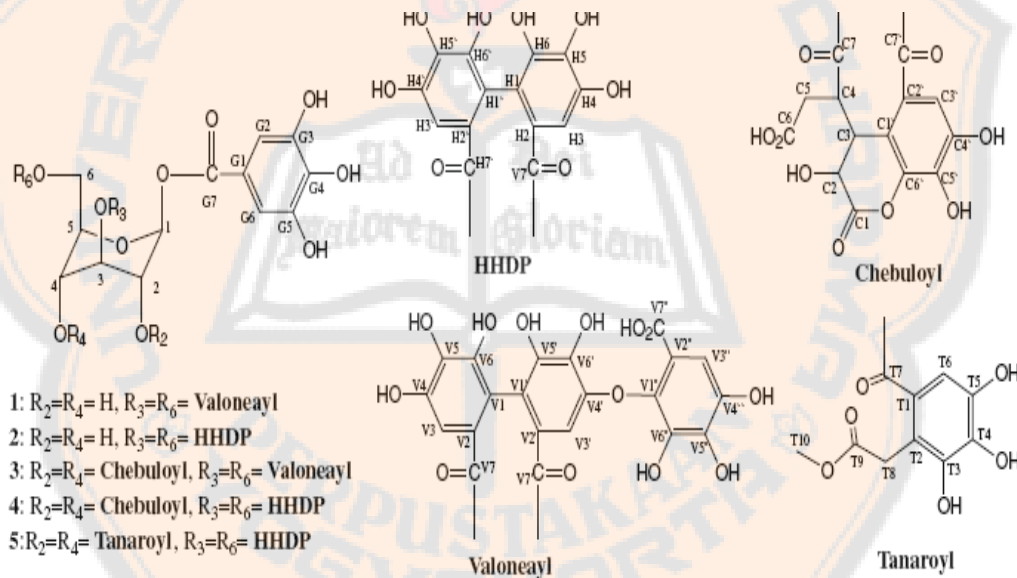
Ricinus tanarius L., *Macaranga molliuscula* Kurz, *Macaranga tanarius* var. *Glabra* F. Muell. (Asian Plant, 2012).

4. Nama daerah

Mara, Tutup merah, Sapat (Plantamor, 2008).

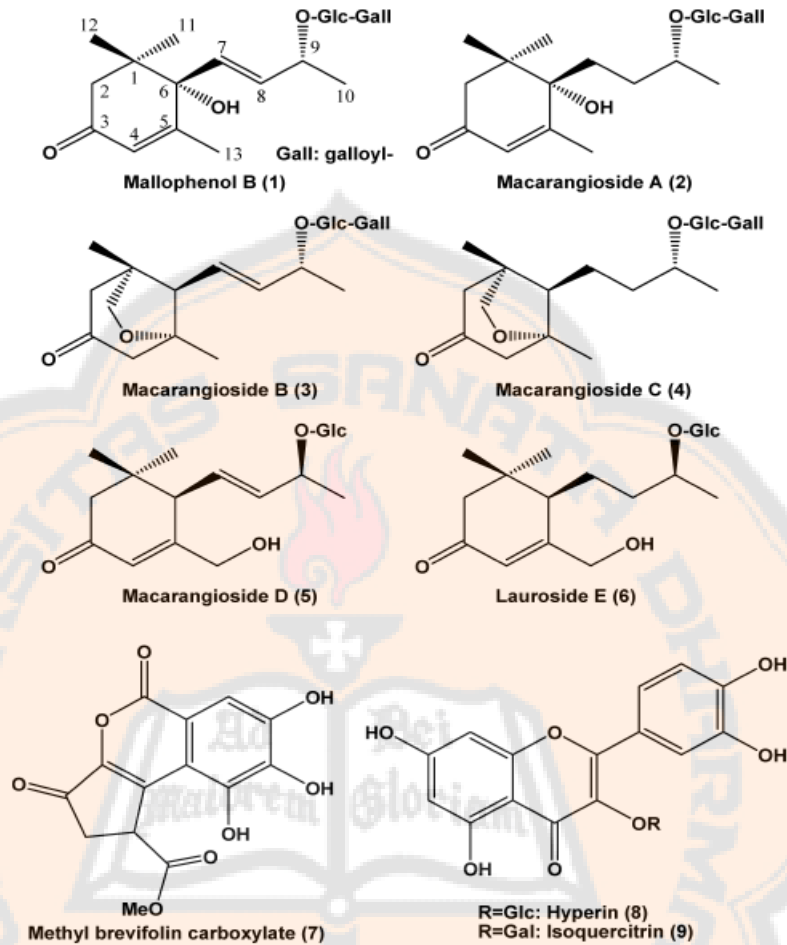
5. Kandungan kimia

Kandungan ekstrak metanol-air daun *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg.berupa *mallotinic acid*, *corilagin*, *macatannin A*, *chebulagic acid*, and *macatannin B* (gambar 5) mempunyai aktivitas potensial menghambat α -glukosidase yang dapat dimanfaatkan dalam menurunkan kadar glukosa darah (Puteri dan Kawabata, 2010).



Gambar 5. Isolasi Ellagitannins dari daun *M. tanarius*: mallotinic acid (1), corilagin (2), macatannin A (3), chebulagic acid (4), and macatannin B (5) (Puteri dan Kawabata, 2010)

Kandungan daun *Macaranga tanarius* berupa *macarangoside* A-C dan *mallophenol B* (gambar 6) yang memiliki aktivitas antioksidan terhadap radikal bebas terhadap radikal bebas DPPH (Matsunami, et al., 2006).



Gambar 6 . Kandungan senyawa ekstrak metanol *Macaranga tanarius*L.(Matsunami *et al.*, 2006)

F. Ekstraksi

Ekstraksi adalah penarikan zat pokok yang diinginkan dari bahan mentah obat dan menggunakan pelarut yang dipilih dimana zat yang diinginkan dapat larut. Bahan mentah obat yang berasal dari tumbuh-tumbuhan ataupun hewan tidak perlu diproses lebih lanjut kecuali dikumpulkan atau dikeringkan. Tiap-tiap bahan mentah obat disebut ekstrak, tidak mengandung hanya satu unsur saja tetapi berbagai unsur, tergantung pada obat yang digunakan dan kondisi dari ekstraksi (Ansel, 1989).

Ekstraksi atau penyarian merupakan peristiwa perpindahan masa zat aktif yang semula berada dalam sel, ditarik oleh cairan penyari. Pada umumnya penyari akan bertambah baik bila permukaan serbuk simplisia yang bersentuhan semakin luas (Ansel, 1989).

Ekstrak adalah sediaan kering, kental atau cair yang dibuat dengan cara menyari simplisia nabati atau hewani menurut cara yang cocok, diluar pengaruh cahaya matahari langsung (Anonim, 1979). Ekstrak merupakan sediaan pekat yang diperoleh dengan mengekstraksi zat aktif simplisia nabati dan hewani menggunakan pelarut yang sesuai kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan (Anonim, 1995).

Maserasi adalah cara ekstraksi yang paling sederhana. Bahan simplisia yang dihaluskan dan disatukan dengan bahan pengestraksi. Selanjutnya rendaman tersebut disimpan terlindungi dari cahaya langsung (mencegah reaksi yang dikatalisis cahaya atau perubahan warna) dan dikocok kembali. Setelah ditunggu selama waktu maserasi yaitu waktu terjadinya keseimbangan antara bahan yang diekstraksi pada bagian dalam sel dengan yang masuk dalam cairan telah tercapai. Dengan bantuan pengocokan, keseimbangan konsentrasi bahan ekstraksi lebih cepat dalam cairan. Keadaan diam selama maserasi tidak memungkinkan terjadinya ekstraksi absolut. Semakin besar perbandingan simplisia terhadap terhadap cairan pengestraksi, akan semakin banyak yang diperoleh (Voight, 1984).

Cairan penyari yang digunakan dapat berupa air, etanol, air metanol, atau pelarut lain. Keuntungan cara penyarian dengan maserasi adalah cara pengerjaan

dan peralatan yang digunakan sederhana dan mudah diusahakan. Sedangkan kerugian dari maserasi adalah pengerjaannya lama dan penyariannya kurang sempurna (Anonim, 1986).

G. Fraksinasi

Fraksinasi adalah proses pemisahan suatu zat tertentu dari campuran, baik campuran dalam bentuk padat, cair, terlarut, atau suspensi dan dibagi dalam beberapa jumlah kecil (fraksi). Pemisahan berdasarkan bobot tiap fraksi, dimana fraksi yang lebih berat akan berada paling dasar sedangkan fraksi yang paling ringan akan berada paling atas (Adijuwana and Nur, 1989).

Fraksinasi memiliki 2 teknik dalam pemisahan, yaitu:

1. Ekstraksi cair-cair

Ekstraksi cair-cair merupakan metode pemisahan *solut* dari cairan pembawa (diluen) menggunakan solven cair. Ekstraksi cair-cair digunakan sebagai cara praperlakuan sampel atau *clean-up* sampel untuk memisahkan analit-analit dari komponen-komponen matriks yang mungkin mengganggu pada saat kuantifikasi atau deteksi analit. Alat ekstraksi cair-cair yang biasa digunakan adalah corong pisah. Kebanyakan prosedur ekstraksi cair-cair melibatkan ekstraksi analit dari fase air ke dalam pelarut organik yang bersifat non polar atau agak polar seperti heksana, metilbenzena, atau diklorometana (Gandjar dan Rohman, 2012).

2. Kromatografi

Kromatografi merupakan suatu teknik pemisahan yang menggunakan fase diam (*stationary phase*) dan fase gerak (*mobile phase*). Teknik

kromatografi telah berkembang dan telah digunakan untuk memisahkan dan mengkuantifikasi berbagai macam komponen yang kompleks, baik komponen organik maupun komponen non organik. Pemisahan menggunakan kromatografi didasarkan pada sifat fisika-kimia umum dari molekul seperti : kecenderungan molekul untuk larut dalam cairan, kecenderungan molekul untuk melekat pada permukaan serbuk halus (adsorpsi), dan kecenderungan molekul untuk menguap berubah ke keadaan uap (Gandjar dan Rohman, 2012).

H. Landasan Teori

Hati merupakan salah satu organ penting bagi tubuh yang berfungsi sebagai kelenjar untuk mensekresikan getah empedu yang berperan dalam digesti dan absorpsi lemak dan juga berfungsi dalam proses detoksifikasi atau degradasi produk buangan tubuh, hormon, obat-obatan, dan berbagai xenobiotik yang masuk ke tubuh (Sherwood, 2004). Hati merupakan gerbang pertama yang menyaring darah dari berbagai organ seperti lambung, usus halus, usus besar, pankreas, limpa, dan paru-paru sebelum darah tersebut diedarkan ke sistem sirkulasi (Long & Scott, 2005). Darah tersebut mengandung materi-materi xenobiotik seperti obat-obatan, toksikan, dan molekul aktif biologis lainnya. Materi-materi tersebut akan dibiotransformasi menjadi senyawa yang hidrofil, tetapi tidak selalu menghasilkan produk hasil reaksi yang aman. Oleh sebab itu, dapat menyebabkan sejumlah kerusakan dan penyakit hati, salah satunya adalah perlemakan hati (Lu, 1995).

Ekstrak metanol *Macaranga tanarius*L. mempunyai aktivitas antioksidan karena mempunyai macarangiosida A-C dan malofenol B yang dapat menangkap radikal terhadap DPPH. Diduga bahwa mekanisme dari antioksidan adalah dengan menghambat oksidasi parasetamol menjadi metabolit reaktifnya yaitu NAPQI oleh sitokrom P-450. Selain sebagai antioksidan, kandungan yang ada dalam tanaman *Macaranga tanarius*L. yaitu malofenol B dan macarangiosida A mampu meningkatkan jumlah enzim glutation transferase dalam hati yang berfungsi sebagai enzim penetralisir setiap metabolit reaktif, sehingga dapat dieliminasi dengan mudah oleh tubuh (Matsunami, *et al.*, 2009).

Karbon tetraklorida merupakan senyawa model hepatotoksin yang memiliki mekanisme kerja merusak hampir semua sel tubuh, termasuk sistem saraf pusat, hati, ginjal, dan pembuluh darah (Sartono, 2002). Tanda dan gejala kerusakan hati oleh karbon tetraklorida kemungkinan terlihat setelah beberapa jam sampai 2-3 hari (Goodman dan Gilman, 2001).

Toksisitas karbon tetraklorida tidak disebabkan oleh molekul karbon tetraklorida itu sendiri, tetapi pada konversi molekul karbon tetraklorida menjadi radikal bebas CCl_3^{\cdot} oleh sitokrom P_{450} (Robbins dan Kumar, 1995). Radikal bebas CCl_3^{\cdot} akan bereaksi dengan oksigen membentuk radikal triklorometil peroksida ($\text{CCl}_3\text{O}_2^{\cdot}$) yang sangat reaktif (Hodgson dan Levi, 2002). Radikal bebas ini akan bereaksi dengan asam lemak jenuh ganda yang merupakan komponen penting dari membran sel yang bila terserang radikal bebas akan menghasilkan peroksida lipid yang selanjutnya akan mengubah struktur dan fungsi membran sel. Permeabilitas

membran sel akan meningkat yang selanjutnya diikuti oleh influks massif kalsium dan kematian sel (Robbins dan Kumar, 1995).

Pada tanaman *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg.yang diharapkan mengandung antioksidan yang dapat menangkap radikal bebas triklorometil yang berasal dari hepatotoksin, sehingga penelitian ini bertujuan untuk melihat adanya aktivitas hepatoprotektif dari tanaman *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg.jangka pendek 6 jam.

Pada penelitian Rahmamurti (2012), dilaporkan bahwa pada ekstrak etanol-air daun *Macaranga tanrius* L. memiliki efek hepatoprotektif jangka panjang dengan dosis efektif 1280 mg/KgBB. Setelah itu, penelitian ini dilanjutkan oleh Silli (2012) dengan menggunakan dosis efektif tersebut (1280 mg/KgBB) secara jangka pendek, yaitu pada waktu ½, 1, 2, 4, dan 6 jam dengan hasil yang didapatkan jangka waktu 6 jam sebagai waktu efektif yang memberikan efek hepatoprotektif paling baik. Hal tersebut yang mendasari pemilihan waktu enam jam (jangka pendek) sebagai waktu praperlakuan sebelum diinduksi dengan karbon tetraklorida.

Penelitian ini menggunakan fraksi heksan-etanol karena heksan-etanol (2,97) memiliki kemiripan lipofilisitas dengan tiga senyawa ellagitannins macatanin, yaitu *macatannin* A (2,76), *macatannin* B (2,94), dan *chebulagic acid* (2,64).Ketiga senyawa tersebut diduga merupakan senyawa yang dapat memberikan efek hepatoprotektif pada tikus yang terinduksi karbon tetraklorida.

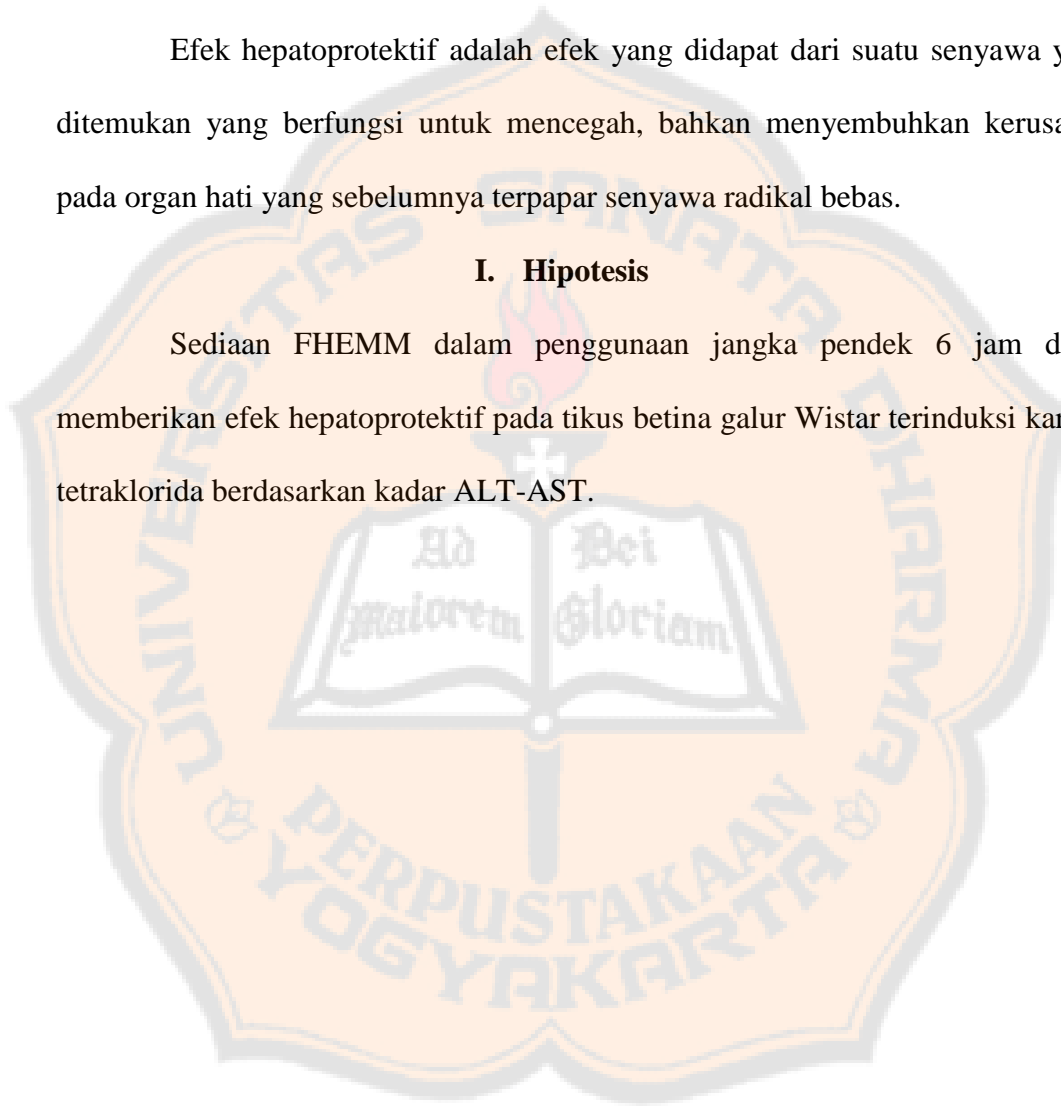
Enzim AST/SGOT dan ALT/SGPT sering dianggap sebagai enzim hati karena tingginya konsentrasi keduanya dalam hepatosit. Pada penyakit hati, kadar

AST dan ALT serum umumnya naik dan turun secara bersama-sama. Bila hepatitis cedera, enzim yang secara normal berada di intrasel ini akan masuk ke dalam aliran darah (North-Lewis, 2008).

Efek hepatoprotektif adalah efek yang didapat dari suatu senyawa yang ditemukan yang berfungsi untuk mencegah, bahkan menyembuhkan kerusakan pada organ hati yang sebelumnya terpapar senyawa radikal bebas.

I. Hipotesis

Sediaan FHEMM dalam penggunaan jangka pendek 6 jam dapat memberikan efek hepatoprotektif pada tikus betina galur Wistar terinduksi karbon tetraklorida berdasarkan kadar ALT-AST.



BAB III

METODE PENELITIAN

A. Jenis dan Rancangan penelitian

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

B. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

Variabel – variabel yang digunakan adalah sebagai berikut :

1. Variabel utama

- a. Variabel bebas. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah variasi dosis pemberian FHEMM.
- b. Variabel tergantung. Variabel tergantung penelitian ini adalah efek hepatoprotektif dari FHEMM pada tikus yang diinduksi karbon tetraklorida yang ditandai dengan penurunan aktivitas ALT-AST.

2. Variabel pengacau

- a. Variabel pengacau terkendali. Variabel pengacau terkendali dalam penelitian ini adalah kondisi hewan uji, yaitu tikus betina galur Wistar dengan berat badan 130-170 g dan umur 2-3 bulan, cara pemberian senyawa pada tikus dilakukan secara per oral dan intraperitoneal, dan bahan uji yang digunakan berupa daun *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg.yang diperoleh dari daerah sekitar Paingan, Yogyakarta.

- b. Variabel pengacau tak terkendali. Variabel pengacau tak terkendali dalam penelitian ini adalah kondisi patologis dari tikus betina galur Wistar yang digunakan.

3. Definisi operasional

- a. Daun *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg. Daun yang diambil adalah daun yang berwarna hijau, segar, dan tidak bercacat yang dipisahkan dari tulang dan tangkai daun.
- b. Ekstrak metanol-air daun *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg. Didefinisikan sebagai ekstrak dari 40 mg serbuk daun *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg. yang dimaserasi secara mekanis dalam campuran 100 ml metanol dan 100 ml air selama 24 jam, menggunakan alat *shaker rotational* putaran 140 rpm. Hasil maserasi dari serbuk daun *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg. disaring menggunakan corong *Buchner* yang dilapisi menggunakan kertas saring, dievaporasi. Setelah itu hasil penyaringan di simpan di oven bersuhu 45⁰C selama 24 jam hingga bobot tetap.
- c. Fraksi daun *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg. Fraksi *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg. diperoleh dari ekstrak pekat metanol-air *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg. yang dimaserasi menggunakan pelarut heksan : etanol dengan perbandingan 1:1 selama 24 jam menggunakan alat *shaker rotational* dengan putaran 140 rpm, kemudian disaring dengan corong *Buchner* yang dilapisi dengan kertas saring lalu di oven selama 24 jam pada suhu 45⁰C.
- d. Pemberian jangka pendek. Pemberian FHEMM satu kali dalam 6 jam.

- e. Efek hepatoprotektif.Efek hepatoprotektif adalah kemampuan FHEMM yang diberikan secara jangka pendek pada dosis tertentu dapat menunjukkan penurunan aktivitas ALT-AST tikus galur Wistar yang terinduksi karbon tetraklorida.

C. Bahan Penelitian

1. Bahan utama

- a. Hewan uji yang digunakan berupa tikus betina galur Wistar dengan umur 2-3 bulan dan berat badan 130-170 gram yang diperoleh dari Laboratorium Imono Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma Yogyakarta.
- b. Bahan uji yang digunakan adalah daun *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg.yang diperoleh dari daerah sekitar Paingan, Yogyakarta.

2. Bahan kimia

- a. Bahan hepatotoksin yang digunakan adalah karbon tetrakloridayang diperoleh dari Laboratorium Kimia Analisis Universitas Sanata Dharma Yogyakarta.
- b. Kontrol negatif yang digunakan adalah CMC-Na 1% yang diperoleh dari Laboratorium Famakologi-Toksikologi Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma Yogyakarta.
- c. *Olive oil* bertoli® sebagai pelarut hepatotoksin karbon tetraklorida yang diperoleh Laboratorium Farmakologi-Toksikologi Fakultas Farmasi Sanata Dharma Yogyakarta.
- d. CMC-Na 1% sebagai pelarut FHEMM yang diperoleh dari Laboratorium Farmakologi-Toksikologi Fakultas farmasi Sanata Dharma Yogyakarta.

- e. Pelarut ekstrak daun *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg. yang digunakan adalah metanol *technical-chemical reagent grade* dan aquadest yang diperoleh dari CV General Labora Yogyakarta.
- f. Pelarut fraksi daun *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg. yang digunakan adalah heksan *technical-chemical reagent graded* dan etanol *technical-chemical reagent grade* yang diperoleh dari CV General Labora Yogyakarta.
- g. Blanko pengukuran aktivitas ALT-AST menggunakan aquabidestilata yang diperoleh dari laboratorium Kimia Analisis dan Instrumental Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma Yogyakarta.
- h. Reagen serum ALT
Reagen serum yang digunakan adalah reagent ASL/GPT (*Thermo Scientific*).
- i. Reagen serum AST
Reagen serum yang digunakan adalah reagent AST/GOT (*Thermo Scientific*).

D. Alat Penelitian

1. Alat pembuatan serbuk kering daun *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg.

Alat untuk pembuatan serbuk kering daun *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg. adalah oven, mesin penyerbuk, ayakan, dan timbangan analitik (*Mettler Toledo*).

2. Alat pembuatan fraksi daun *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg.

Alat untuk pembuatan fraksi daun *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg. adalah erlenmeyer, *beaker glass*, gelas ukur, labu ukur, batang pengaduk, kertas saring, cawan porselen, labu alas bulat, pipet tetes, *rotary evaporator*, *shaker*, timbangan analitik (*Mettler toledo*), dan oven.

3. Alat uji hepatoprotektif

Alat yang digunakan untuk uji hepatoprotektif adalah *beaker glass*, labu ukur, gelas ukur, batang pengaduk, dan tabung reaksi, timbangan analitik, spuit injeksi per oral dan intraperitoneal, pipa kapiler, *microlab 200 Merck*, *vortex (Genie Wilten)*, dan *centifuge (centurium scientific)*.

E. Tata Cara Penelitian

1. Determinasi tanaman *Macaranga tanarius* (L.) Müll. Arg.

Determinasi dilakukan dengan mencocokkan ciri-ciri tanaman *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg. di Universitas Gadjah Mada Yogyakarta pada buku acuan determinasi.

2. Pengumpulan bahan uji

Bahan uji yang digunakan adalah daun *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg. yang terdapat di sekitar Paingan, Yogyakarta yang masih segar dan tidak busuk pada bulan Februari 2015.

3. Pembuatan serbuk daun *Macaranga tanarius* (L.) Müll. Arg.

Daun *Macaranga tanarius* (L.) Müll. Arg. dicuci bersih dengan air mengalir, kemudian diangin-anginkan. Setelah itu daun dikeringkan dalam oven pada suhu 30°C selama 3 hari. Setelah daun benar-benar kering, daun dipisahkan dari tulang daun dan dihaluskan, kemudian diayak dengan ayakan nomor 50.

4. Penetapan kadar air pada serbuk kering daun *Macaranga tanarius* (L.)

Müll. Arg.

Penetapan kadar air bertujuan mengetahui kadar air dalam serbuk agar memenuhi persyaratan serbuk yang baik yaitu kurang dari 10% (Dirjen POM, 1995). Serbuk kering daun *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg. yang sudah diayak, dimasukkan ke dalam alat *moisture balance* sebanyak ± 5 g kemudian diratakan. Bobot serbuk kering daun tersebut ditetapkan sebagai bobot sebelum pemanasan (bobot A), setelah itu dipanaskan pada suhu 110°C selama 15 menit. Serbuk kering daun *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg. yang sudah dipanaskan ditimbang kembali dan dihitung sebagai bobot setelah pemanasan (bobot B). Kemudian dilakukan perhitungan terhadap selisih bobot A terhadap bobot B yang merupakan kadar air serbuk daun *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg.

5. Pembuatan ekstrak metanol-air serbuk daun *Macaranga tanarius* (L.)

Müll. Arg.

Ekstraksi dilakukan dengan cara maserasi mekanis. Sebanyak 40 g serbuk daun *Macaranga tanarius* (L.) Müll. Arg. dimaserasi dalam campuran 100 mL pelarut metanol dan 100 mL air pada suhu kamar selama 24 jam dengan kecepatan 140 rpm. Setelah didapatkan hasil maserasi, difiltrasi menggunakan corong *Buchner* yang dilapisi dengan kertas saring. Filtrat tersebut akan dilakukan pemisahan cairan penyari menggunakan *rotary vaccum evaporator*. Sisa serbuk diremaserasi menggunakan campuran 100 mL metanol dan 100 mL air kemudian dilakukan penyaringan kembali. Remaserasi dilakukan beberapa kali sampai warna filtrat menjadi bening. Semua filtrat dimasukkan ke dalam cawan porselen

yang telah ditimbang sebelumnya. Setelah itu dimasukkan ke dalam oven bersuhu 45⁰C selama 24 jam hingga didapatkan ekstrak dengan bobot tetap.

Rendemen ekstrak merupakan selisih berat cawan berisi ekstrak kental dan berat cawan kosong. Rata-rata rendemen dihitung dari 6 replikasi rendemen ekstrak. Persentase rendemen ekstrak daun *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg.merupakan banyaknya ekstrak kental yang didapatkan dari 1 kg serbuk daun *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg.

6. Pembuatan FHEMM

Ekstrak pekat ditimbang dan dilarutkan menggunakan pelarut heksan:etanol (1:1) yang pemberiannya disesuaikan dengan bobot ekstrak, kemudian dimaserasi mekanik menggunakan alat *orbital shaker*.Setelah itu dilakukan penyaringan menggunakan corong *Buchner* yang telah dilapisi kertas saring. Sisa ekstrak diremaserasi dengan pelarut heksan:etanol (1:1) sampai menghasilkan filtrat yang bening. Filtrat dipisahkan dari cairan penyaringnya menggunakan *rotary vaccum evaporator* kemudian dimasukkan ke dalam cawan porselen yang telah ditimbang sebelumnya. Setelah itu, dimasukkan ke dalam oven bersuhu 45⁰C selama 24 jam hingga didapatkan fraksi kental.

7. Pembuatan larutan CMC-Na 1%

Ditimbang 5,0 gram CMC-Na 1%, kemudian dilarutkan menggunakan aquadest 400,0 mL dan didiamkan selama 24 jam hingga CMC-Na 1% mengembang dan di *add* sampai tanda batas pada labu takar 500,0 mL.

8. Pembuatan larutan karbon tetraklorida (CCl₄)

Larutan karbon tetraklorida (CCl₄) dibuat dengan melarutkan karbon tetraklorida dengan *olive oil*, dengan perbandingan volume 1:1.

9. Pembuatan larutan sediaan FHEMM600 mg/25 mL

Larutan sediaan FHEMM dibuat dengan melarutkan 600,0 mg FHEMM dengan 25,0 mL CMC.

10. Uji pendahuluan

a. Penetapan dosis hepatotoksik karbon tetraklorida. Menurut Janakat dan Merie (2002) dosis karbon tetrakloridasebesar 2 mL/Kg BB yang diberikan secara intraperitoneal menginduksi kerusakan hati pada tikus betina galur Wistar. Dosis tersebut mampu merusak sel-sel hati pada tikus betina yang ditunjukkan melalui peningkatan kadar ALT dan AST tetapi tidak menimbulkan kematian pada hewan uji.

b. Penetapan waktu pencuplikan darah. Penetapan waktu pencuplikan darah ditentukan melalui orientasi dengan tiga kelompok perlakuan waktu, yaitu pada jam ke-0, 24, dan 48 setelah pemejanaan karbon tetraklorida. Setiap kelompok perlakuan terdiri dari 5 hewan uji yang pengambilan darahnya dilakukan melalui pembuluh sinus orbitalis mata kemudian diukur kadar serum ALT dan AST.

11. Pengelompokan dan perlakuan hewan uji

Hewan uji tikus betina galur Wistar dibagi acak menjadi 6 kelompok, masing-masing 5 ekor. Pengelompokan hewan uji adalah sebagai berikut:

- a. Kelompok I (kelompok kontrol CMC-Na 1%). Perlakuan dilakukan secara peroral dan diberikan CMC-Na 1%. Pada jam ke-6 setelah perlakuan, diambil darahnya untuk penetapan kadar ALT-AST.
- b. Kelompok II (kelompok kontrol hepatotoksin karbon tetraklorida). Perlakuan dilakukan secara intraperitoneal dan diberikan larutan karbon tetraklorida yang telah dilarutkan *olive oil* dengan dosis 2 ml/kgBB. Pada jam ke-24 setelah perlakuan, diambil darahnya untuk penetapan kadar ALT-AST.
- c. Kelompok III (kelompok kontrol dosis III FHEMM (137,14 mg/kgBB) tanpa pemberian karbon tetraklorida). Perlakuan dilakukan peroral dan diberikan sediaan FHEMM dosis tertinggi yaitu 137,14 mg/kgBB. Pada jam ke-6 setelah pemberian FHEMM, diambil darahnya untuk penetapan kadar ALT-AST.
- d. Kelompok IV (kelompok dosis I FHEMM (34,28 mg/KgBB) yang diberi karbon tetraklorida yang dilarutkan dalam olive oil). Kelompok perlakuan dosis I FHEMM (34,28 mg/KgBB) diberikan secara peroral dan diberikan karbon tetraklorida (2 ml/kgBB) 6 jam setelah pemberian sediaan FHEMM. Pada jam ke-24 setelah pemberian karbon tetraklorida, diambil darahnya untuk penetapan kadar ALT-AST.
- e. Kelompok V (kelompok dosis II FHEMM (68,57 mg/KgBB) yang diberi karbon tetraklorida yang dilarutkan dalam olive oil). Kelompok perlakuan dosis II FHEMM (68,57 mg/KgBB) diberikan secara peroral dan diberikan karbon tetraklorida (2 ml/kgBB) 6 jam setelah pemberian sediaan

FHEMM. Pada jam ke-24 setelah pemberian karbon tetraklorida, diambil darahnya untuk penetapan kadar ALT-AST.

- f. Kelompok VI (kelompok dosis III FHEMM (137,14 mg/KgBB) yang diberi karbon tetraklorida yang dilarutkan dalam olive oil). Kelompok perlakuan dosis III FHEMM (137,14 mg/KgBB) diberikan secara peroral dan diberikan karbon tetraklorida (2 ml/kgBB) 6 jam setelah pemberian sediaan FHEMM. Pada jam ke-24 setelah pemberian karbon tetraklorida, diambil darahnya untuk penetapan kadar ALT-AST.

12. Pengukuran ALT

Alat yang digunakan untuk mengukur kadar ALT dalam serum adalah *Konelab Prime 30* dan *Cobas 501* (ROCHE) dengan metode *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC) dan reagen ALT adalah reagent ASL/GPT (*Thermo Scientific*). Pengukuran ALT dilakukan di Laboratorium Bethesda Yogyakarta.

13. Pengukuran AST

Alat yang digunakan untuk mengukur kadar AST dalam serum adalah *Konelab Prime 30* dan *Cobas 501* (ROCHE) dengan metode *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC) dan reagen AST adalah AST/GOT (*Thermo Scientific*). Pengukuran AST dilakukan di Laboratorium Bethesda Yogyakarta.

F. Tata Cara Analisis Hasil

Data aktivitas ALT-AST diuji dengan metode *Kolmogorov-Smirnov* untuk mengetahui distribusi data dan analisis varian untuk melihat homogenitas

varianantar kelompok hewan uji. Apabila didapat distribusi data yang normal maka analisis dilanjutkan dengan analisis pola searah (*One Way ANOVA*) dengan taraf kepercayaan 95% untuk mengetahui perbedaan masing-masing kelompok. Kemudian dilanjutkan dengan uji *Scheffe* untuk melihat perbedaan masing-masing antar kelompok bermakna (signifikan) ($p < 0,05$) atau tidak bermakna (tidak signifikan) ($p > 0,05$). Namun bila didapatkan distribusi tidak normal, maka dilakukan analisis dengan uji *Kruskal Wallis* untuk mengetahui perbedaan aktivitas ALT dan AST serum antar kelompok. Setelah itu dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney* untuk mengetahui kebermaknaan perbedaan tiap kelompok dan dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney* untuk melihat perbedaan antar kelompok bermakna. Uji statistika menggunakan IBM SPSS Statistic 22 lisinse UGM.

Perhitungan persen hepatoprotektif terhadap hepatotoksin karbon tetraklorida diperoleh dengan rumus :

$$\left[1 - \frac{(\text{Purata ALT perlakuan} - \text{Purata ALT kontrol negatif})}{(\text{Purata ALT kontrol karbon tetraklorida} - \text{Purata ALT kontrol negatif})} \right] \times 100\%$$

$$\left[1 - \frac{(\text{Purata AST perlakuan} - \text{Purata AST kontrol negatif})}{(\text{Purata AST kontrol karbon tetraklorida} - \text{Purata AST kontrol negatif})} \right] \times 100\%$$

(Wakchaure, Jain, Singhai, and Somani, 2011)

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini memiliki tujuan untuk mengetahui efek hepatoprotektif dari FHEMM terhadap kadar ALT-AST pada tikus putih betina galur Wistar yang terinduksi karbon tetraklorida. Penelitian ini merupakan pengembangan dari penelitian sebelumnya yang sudah menguji mengenai efek hepatoprotektif infusa daun *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg. terhadap tikus putih jantan galur Wistar terinduksi karbon tetraklorida. Pada penelitian ini digunakan indikator berupa kadar ALT dan AST pada serum darah tikus yang diamati secara kuantitatif yang dapat menunjukkan kerusakan hati yang terjadi.

A. Hasil Determinasi Tanaman

Penelitian mengenai efek hepatoprotektif ini menggunakan tanaman *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg. sebagai tanaman yang diuji aktivitasnya. Tanaman *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg. didapat di sekitaran daerah Paingan, Yogyakarta. Untuk menjamin kebenaran tanaman yang digunakan, dilakukan determinasi tanaman *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg. untuk memastikan bahwa daun tanaman yang digunakan benar-benar berasal dari daun tanaman *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg. Determinasi ini menggunakan tanaman *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg. kemudian dicocokkan dengan ciri-ciri morfologis daun *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg. pada buku acuan determinasi.

Determinasi dilakukan dengan mencocokkan ciri-ciri tanaman *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg.di Universitas Gadjah Mada Yogyakarta pada buku acuan determinasi dan disesuaikan dengan kunci determinasinya. Hasil determinasi menunjukkan bahwa tanaman tersebut benar tanaman *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg.

B. Penyiapan Bahan

1. Pembuatan serbuk kering

Daun *Macaranga tanarius* (L.) Müll. Arg.dibuat menjadi serbuk kering supaya dinding sel yang pada serbuk menjadi rusak sehingga pelarut dapat menembus dinding sel untuk mendapatkan kandungan fitokimia yang terdapat pada daun *Macaranga tanarius* (L.) Müll. Arg.Selain itu, senyawa yang diperoleh lebih banyak karena luas permukaan kontak dengan pelarutnya semakin besar. Hasilnya didapatkan serbuk halus daun *Macaranga tanarius* (L.) Müll. Arg.yang melewati ayakan dengan nomor mesh 50.

2. Penetapan kadar air serbuk daun *Macaranga tanarius* (L.) Müll. Arg.

Tujuan dilakukan penetapan kadar air adalah untuk memenuhi persyaratan serbuk yang baik, yakni kurang dari 10% (Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan RI, 1995). Penetapan kadar air serbuk daun *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg.dilakukan dengan metode gravimetri dengan menggunakan moisture balance karena tidak adanya senyawa *volatile* yang terkandung selain air sehingga hasil yang didapat merupakan kadar air dari daun *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg.Melalui pengujian yang dilakukan, hasil yang didapatkan menunjukkan bahwa serbuk daun *Macaranga tanarius* (L.) Müll.

Arg. memiliki kadar air sebesar 8,76%. Jadi, dari hasil yang didapatkan bahwa *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg. telah memenuhi persyaratan kadar air untuk serbuk yang baik, yaitu kurang dari 10% (Departemen Kesehatan RI, 1995).

C. Hasil Penimbangan Bobot Tetap dan Rendemen FHEMM

Pada standarisasi FHEMM, salah satu parameter yang diperhatikan adalah susut pengeringan tetap. Tujuan dari parameter susut pengeringan adalah untuk mengetahui berapa banyak sisa ekstrak dan fraksi setelah dilakukan pengeringan pada temperatur 50⁰C. Ekstrak yang berada dalam cawan porselen ditimbang 1 jam sekali selama 24 jam hingga berat menjadi konstan, tujuannya adalah untuk menentukan batasan atau rentang mengenai seberapa banyak senyawa yang hilang selama proses pengeringan.

Hasil dari pengeringan ekstrak diperoleh bobot tetap yaitu pada jam ke-24 dimana didapatkan hasil selisih dua kali penimbangan cawan yang berisi fraksi sebesar 0,47%. Dengan demikian, pada penelitian ini, waktu pengeringan 24 jam yang digunakan untuk memperoleh bobot pengeringan tetap FHEMM.

Langkah berikutnya dilakukan proses fraksinasi yang memiliki proses yang sama dengan proses ekstraksi. Penentuan bobot pengeringan fraksi yang sudah tetap sama seperti penentuan bobot tetap pada ekstrak. Susut pengeringan yang diperoleh selama 3 kali penimbangan berturut-turut tiap hari setelah 24 jam di oven sebesar 0% sehingga dapat dikatakan tidak ada sisa dari pelarut fraksi.

Pada pembuatan ekstrak, digunakan 863 g serbuk kering daun *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg., sehingga dapat dihasilkan 156 g ekstrak pekat. Pada pembuatan fraksi digunakan 156 g ekstrak pekat, sehingga dapat

dihasilkan 30 g fraksi. Berdasarkan hasil penimbangan bobot ekstrak didapatkan rendemen sebesar 18,03%, sementara bobot fraksi didapat rendemen FHEMM sebesar 19,46%.

D. Uji Pendahuluan

1. Penentuan dosis hepatotoksin karbontetraklorida

Pada penelitian ini digunakan karbon tetraklorida sebagai hepatotoksin. karbon tetrakloridadalama penggunaan dapat mengakibatkan perlemakan hati yang ditandai dengan kenaikan kadar ALT-AST sekitar 3-4 kali normal (Thapa dan Walia, 2007). Pemilihan dosis karbon tetrakloridadilakukan untuk mengetahui pada dosis berapakarbon tetraklorida dapat merusak hati dengan melihat dari terjadinya peningkatan kadar ALT-AST.

Pada penelitian ini, dosis karbon tetrakloridayang digunakan adalah 2 mL/kgBB dan menggunakan *olive oil* sebagai pelarut dengan perbandingan 1:1. Penetapan dosis ini berdasarkan penelitian Janakat dan Al-Merie (2002). Pemberian karbon tetrakloridapada tikus secara intraperitoneal yang dimaksudkan agar karbon tetrakloridadapat terlarut dalam cairan intraperitoneal dan langsung terabsorpsi pada pembuluh darah dalam rongga perut, tetapi jika melalui saluran cerna akan rusak akibat enzim pencernaan. Oleh sebab itu, diharapkan karbon tetrakloridadapat memberikan efek yang cepat.

2. Orientasi waktu pencuplikan darah hewan uji

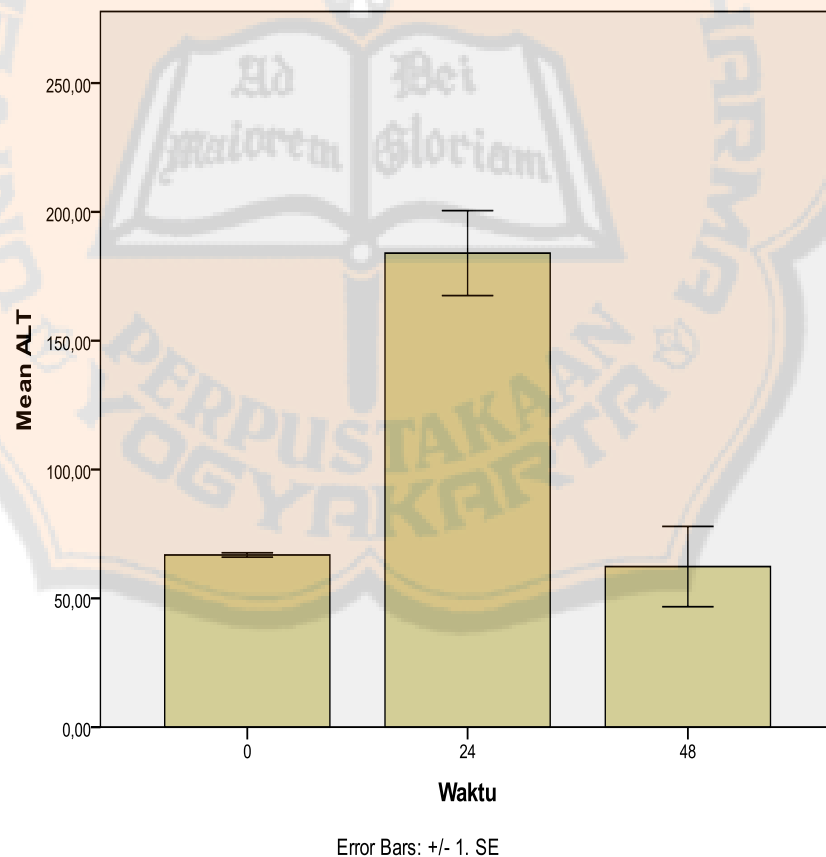
Pada penelitian ini, dilakukan orientasi waktu pencuplikan darah hewan uji untuk mengetahui waktu optimal kehepatotoksikan karbon tetrakloridayang ditunjukkan dengan peningkatan kadar ALT dan AST. Karbon

tetrakloridadiujikan pada tikus, kemudian dilakukan pencuplikan darah melalui *sinus orbitalis* mata dengan selang waktu tertentu yaitu jam ke-0, 24, dan 48. Berikut ini merupakan hasil orientasi waktu pencuplikan darah hewan uji yang disajikan dalam bentuk tabel dan diagram batang.

Tabel I. Kadar ALT setelah pemberian karbon tetraklorida dosis 2 mL/kgBB pada selang waktu 0, 24, dan 48 jam

Selang waktu (jam)	Purata Aktivitas serum ALT ± SE (U/I)
0	66,8 ± 0,8
24	184,0 ± 16,5
48	62,3 ± 15,6

Keterangan : SE = *Standard Error*



Gambar 7. Diagram batang rata-rata aktivitas serum ALT sel hati tikus setelah pemberian karbon tetraklorida dosis 2 mL/KgBB pada selang waktu 0, 24, dan 48 jam

Tabel II. Perbedaan kenaikan kadar ALT setelah pemberian karbon tetraklorida dosis 2 mL/kgBB pada waktu pencuplikan darah jam ke-0, 24, dan 48.

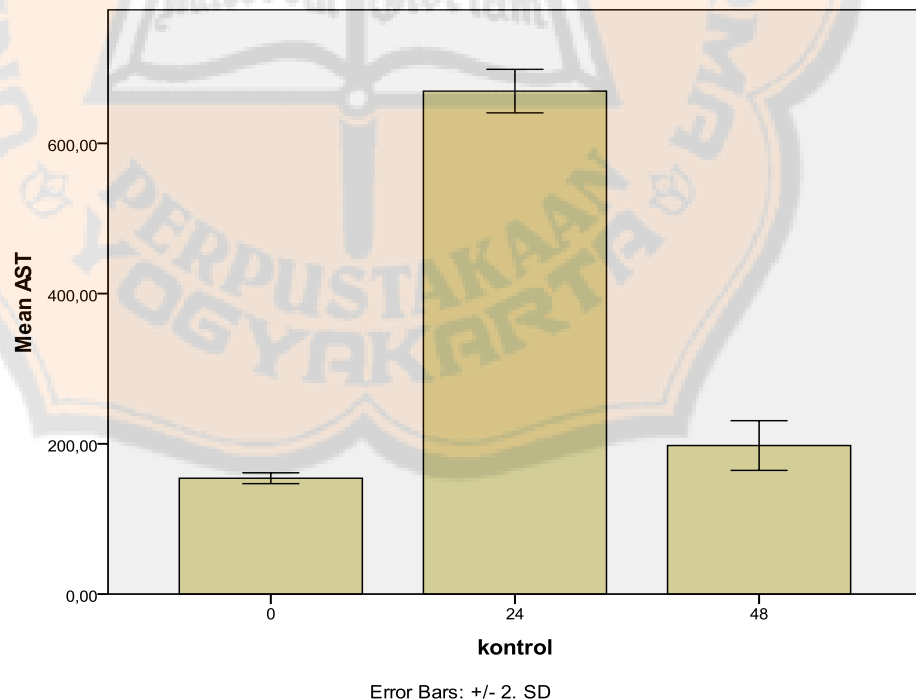
	Jam 0	Jam 24	Jam 48
Jam 0		BB	BTB
Jam 24	BB		BB
Jam 48	BTB	BB	

BB= Berbeda bermakna ($p < 0,05$) ; BTB = Berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$)

Tabel III. Aktivitas kadar AST setelah pemberian karbon tetraklorida dosis 2 mL/kgBB pada selang waktu 0, 24, dan 48 jam

Selang waktu (jam)	Purata Aktivitas serum AST \pm SE (U/I)
0	154,2 \pm 2,1
24	669,6 \pm 8,4
48	197,7 \pm 9,6

Keterangan : SE = *Standard Error*



Gambar 8. Diagram batang rata-rata aktivitas serum AST sel hati tikus setelah pemberian karbon tetraklorida dosis 2 mL/KgBB pada selang waktu 0, 24, dan 48 jam

Tabel IV. Perbedaan kenaikan kadar AST setelah pemberian karbon tetraklorida dosis 2 mL/kgBB pada waktu pencuplikan darah jam ke-0, 24, dan 48

	Jam 0	Jam 24	Jam 48
Jam 0		BB	BB
Jam 24	BB		BB
Jam 48	BB	BB	

BB= Berbeda bermakna ($p < 0,05$) ; BTB = Berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$)

Dari tabel I dan gambar 6 tersebut, terlihat bahwa kadar ALT pada pencuplikan darah 24 jam ($184,0 \pm 16,5$ U/I) dengan dosis karbon tetraklorida 2 mL/kgBB lebih tinggi dibandingkan dengan pencuplikan darah pada jam ke 0 ($66,8 \pm 0,8$ U/I) dan 48 ($62,3 \pm 15,6$ U/I). Begitu pula pada kadar AST serum yang paling tinggi terdapat pada kelompok pencuplikan 24 jam ($694,0 \pm 32,8$ U/I) dibandingkan dengan pencuplikan darah pada jam ke 0 ($150,9 \pm 4,3$ U/I) dan 48 ($207,0 \pm 18,7$ U/I). Berdasarkan uji statistik ANOVA *one way* pencuplikan darah jam ke-24 memberikan hasil yang berbeda bermakna dengan pencuplikan darah pada jam ke ke-0 dan 48, maka disimpulkan bahwa waktu hepatotoksin karbon tetraklorida 2 mL/kgBB pada tikus mencapai maksimal pada selang waktu 24 jam. Oleh karena itu, dalam penelitian ini dosis hepatotoksin karbon tetraklorida yang digunakan pada tikus betina adalah 2 mL/kgBB dengan selang waktu pengambilan cuplikan darah adalah 24 jam setelah pemberian hepatotoksin karbon tetraklorida.

3. Penetapan Dosis FHEMM

Pada penelitian ini dosis tertinggi yang ditetapkan adalah 137,14 mg/kgBB. Penentuan dosis II ditetapkan dengan menurunkan seperdua dari dosis tertinggi ($\frac{1}{2} \times 137,14 \text{ mg/kgBB} = 68,57 \text{ mg/kgBB}$), sementara penentuan dosis I ditetapkan dengan cara menurunkan seperdua dari peringkat dosis II ($\frac{1}{2} \times 68,57 \text{ mg/kgBB} = 34,28 \text{ mg/kgBB}$). Jadi, penentuan dosis FHEMM bersifat eksploratif.

E. Hasil Uji Hepatoprotektif Jangka Pendek 6 jam FHEMM Terhadap Kadar ALT-AST pada Tikus Terinduksi Karbon Tetraklorida

Penelitian ini dilakukan untuk membuktikan adanya efek hepatoprotektif dari FHEMM dengan perlakuan jangka pendek 6 jam. Jangka pendek merupakan pemberian hepatoprotektor dilakukan dalam rentang waktu tertentu, yaitu pemberian FHEMM dalam kurun waktu 6 jam sebelum pemberian karbon tetraklorida. Dalam penelitian ini FHEMM diberikan terlebih dahulu untuk melihat apakah FHEMM memiliki efek hepatoprotektif terhadap induksi karbon tetraklorida. Pada perlakuan ini digunakan tiga variasi dosis FHEMM, yaitu dosis rendah sebesar 34,28 mg/ KgBB, dosis sedang sebesar 68,57 mg/KgBB, dan dosis tertinggi sebesar 137,14 mg/KgBB dan dosis toksik karbon tetraklorida yang digunakan sebesar 2 mL/kgBB. Pencuplikan darah dilakukan setelah induksi karbon tetraklorida selama 24 jam.

Berikut merupakan hasil penelitian yang disajikan dalam tabel dan diagram batang :

Tabel V. Pengaruh perlakuan jangka pendek 6 jam FHEMM dilihat dari kadar ALT dan AST pada berbagai variasi dosis terhadap hepatotoksin karbon tetraklorida

Kelompok	Purata \pm SE (U/L) aktivitas ALT serum	Purata \pm SE (U/L) aktivitas AST serum	Persen Hepatoprotektif (serum ALT)	Persen Hepatoprotektif (serum AST)
I	55,3 \pm 2,0	144,0 \pm 2,9	-	-
II	156,1 \pm 7,7	674,3 \pm 5,5	-	-
III	60,3 \pm 3,2	123,2 \pm 3,1	-	-
IV	72,2 \pm 4,5	510,4 \pm 79,0	83%	31%
V	57,3 \pm 4,8	170,0 \pm 17,5	98%	95%
VI	157,4 \pm 9,1	639,4 \pm 15,9	-1%	7%

Keterangan : I : Kelompok kontrol negatif CMC dosis 2 mL/kgBB

II : Kelompok kontrol hepatotoksin karbon tetraklorida dosis 2 mL/kgBB

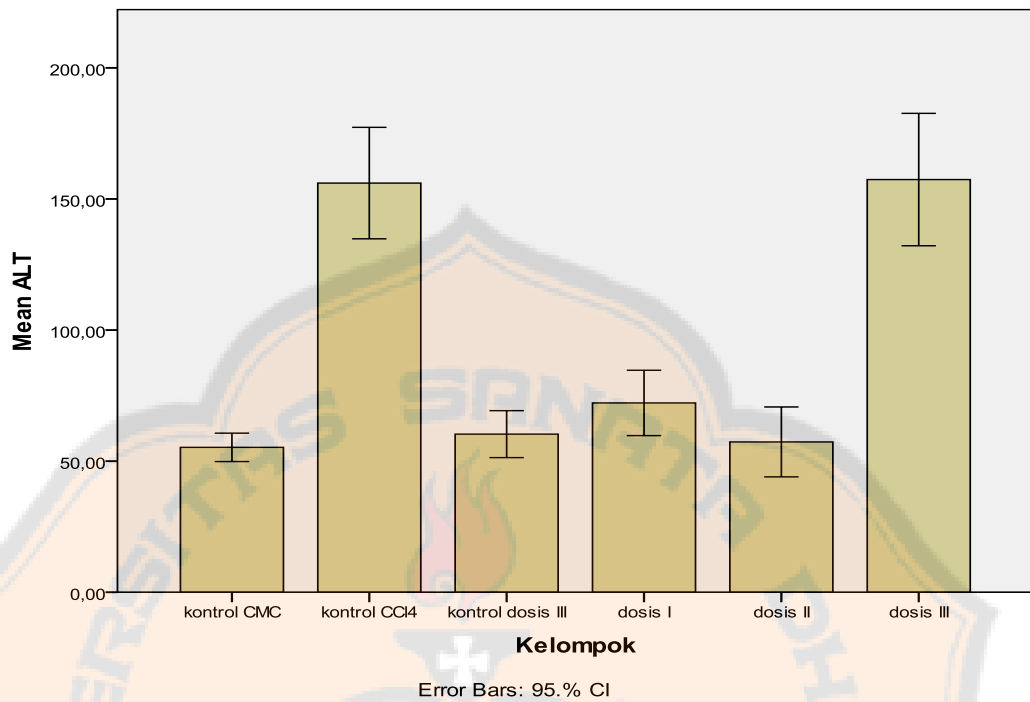
III : Kelompok kontrol perlakuan dosis III tanpa pemberian karbon tetraklorida

IV : Kelompok praperlakuan dosis I FHEMM 34,28 mg/ KgBB + karbon tetraklorida 2 mL/kgBB

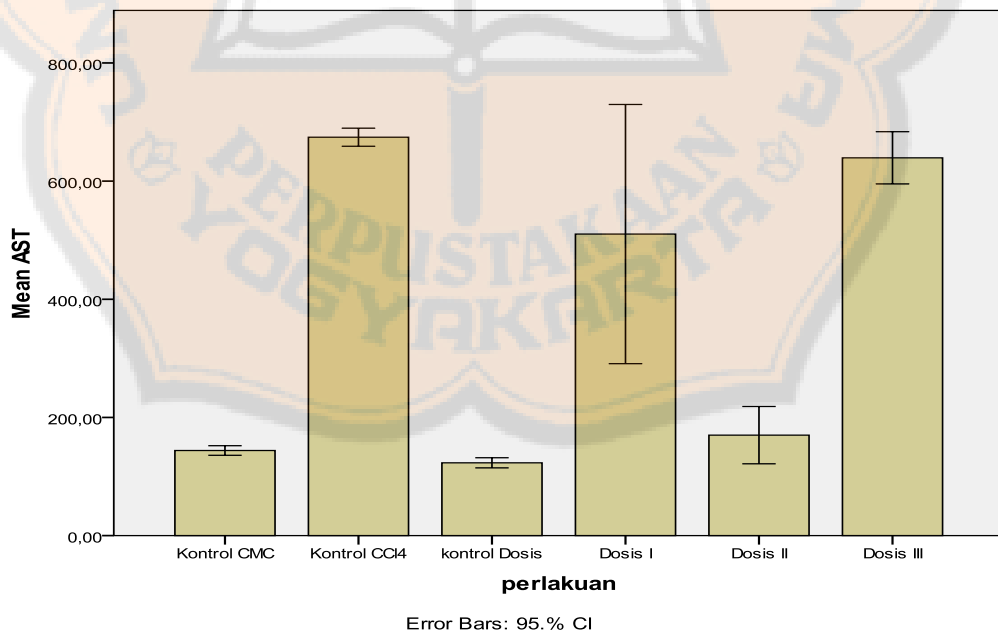
V : Kelompok praperlakuan dosis II FHEMM 68,57 mg/KgBB + karbon tetraklorida 2 mL/kgBB

VI : Kelompok praperlakuan dosis III FHEMM 137,14 mg/KgBB + karbon tetraklorida 2 mL/kgBB

FHEMM= Fraksi Heksan-etanol Ekstrak Metanol-air daun *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg.; SE= standar error



Gambar 9. Diagram batang aktivitas serum ALT pada tikus perlakuan FHEMM pada berbagai variasi dosis



Gambar 10. Diagram batang aktivitas serum AST pada tikus perlakuan FHEMM pada berbagai variasi dosis

Tabel VI. Hasil statistik jangka waktu 6 jam FHEMM dilihat dari aktivitas serum ALT pada berbagai variasi dosis terhadap hepatotoksin karbon tetraklorida

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

BB = Berbeda bermakna ($p < 0,05$) ; TB = Berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$)

Keterangan : I : Kelompok kontrol negatif CMC dosis 2 mL/kgBB

II : Kelompok kontrol hepatotoksin karbon tetraklorida dosis 2 mL/kgBB

III : Kelompok kontrol perlakuan dosis III tanpa pemberian karbon tetraklorida

IV : Kelompok praperlakuan dosis I FHEMM 34,28 mg/ KgBB + karbon tetraklorida 2 mL/kgBB

V : Kelompok praperlakuan dosis II FHEMM 68,57 mg/KgBB + karbon tetraklorida 2 mL/kgBB

VI : Kelompok praperlakuan dosis III FHEMM 137,14 mg/KgBB + karbon tetraklorida 2 mL/kgBB

FHEMM= Fraksi Heksan-etanol Ekstrak Metanol-air daun *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg.; SE= standar error

Tabel VII. Hasil statistik jangka waktu 6 jam FHEMM dilihat dari aktivitas serum AST pada berbagai variasi dosis terhadap hepatotoksin karbon tetraklorida

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

BB = Berbeda bermakna ($p < 0,05$) ; TB = Berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$)

Keterangan : I : Kelompok kontrol negatif CMC dosis 2 mL/kgBB

II : Kelompok kontrol hepatotoksin karbon tetraklorida dosis 2 mL/kgBB

III : Kelompok kontrol perlakuan dosis III tanpa pemberian karbon tetraklorida

IV : Kelompok praperlakuan dosis I FHEMM 34,28 mg/ KgBB + karbon tetraklorida 2 mL/kgBB

V : Kelompok praperlakuan dosis II FHEMM 68,57 mg/KgBB + karbon tetraklorida 2 mL/kgBB

VI : Kelompok praperlakuan dosis III FHEMM 137,14 mg/KgBB + karbon tetraklorida 2 mL/kgBB

FHEMM= Fraksi Heksan-etanol Ekstrak Metanol-air daun *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg.; SE= standar error

1. Kontrol negatif

Pada penelitian ini digunakan kontrol negatif berupa CMC-Na 1% dengan dosis 2 mL/KgBB. Kontrol negatif merupakan kontrol pelarut FHEMM untuk memastikan bahwa CMC-Na 1% sebagai pelarut FHEMM tidak memiliki pengaruh terhadap penurunan kadar ALT dan AST pada jam ke-24 sesuai waktu pencuplikan darah tikus.

Hasil pengukuran kadar ALT (tabel V) kontrol negatif pada jam ke-24 yaitu $55,3 \pm 2,0$ mg/dL. Sementara, hasil pengukuran kadar AST (tabel V) jam ke-24 pada kontrol negatif sebesar $144,0 \pm 2,9$ mg/dL.

Berdasarkan Su, Chen, Jiang, Wang, Wang, Zhang, *et al* (2012) disebutkan bahwa CMC-Na 1% tidak memiliki pengaruh terhadap kadar ALT dan AST. Jadi, dapat disimpulkan bahwa CMC-Na 1% yang digunakan pada penelitian ini tidak memiliki pengaruh terhadap penurunan kadar ALT dan AST.

2. Kontrol hepatotoksin

Tujuan dari kontrol hepatotoksin adalah untuk mengetahui pengaruh induksikarbon tetraklorida 2 mL/kgBB terhadap sel hati tikus yang ditunjukkan dengan peningkatan kadar ALT dan AST. Uji ini dilakukan dengan memejankan karbon tetraklorida 2 mL/kgBB pada tikus secara intraperitoneal, kemudian pada jam ke-6 diambil darahnya untuk diukur kadar ALT dan AST.

Hasil dari pengukuran ini terlihat pada tabel V dan VI, yaitu terjadi peningkatan kadar ALT pada perlakuan kontrol hepatotoksin hingga $156,1 \pm 7,7$ mg/dL, yang memberikan perbedaan bermakna ($p \leq 0,05$) terhadap kelompok kontrol negatif CMC ($55,3 \pm 2,0$ mg/dL). Sementara, pada hasil pengukuran

kadarAST (tabel V dan VII) pada perlakuan kontrol hepatotoksin, terjadi peningkatan sebesar $674,3 \pm 5,5$ mg/dL. Hasil ini memberikan perbedaan bermakna ($p \leq 0,05$) terhadap kontrol negatif CMC ($144,0 \pm 2,9$ mg/dL). Jadi, dari hasil yang didapatkan, kadar ALT meningkat 3 kali dan kadar AST meningkat 4 kali setelah pemberian karbon tetraklorida 2 mL/kgBB.

Berdasarkan Thapa dan Walia (2007) disebutkan bahwa peningkatan kadarALT dan AST sebesar 3 kali normal (kontrol negatif) menunjukkan adanya kerusakan akut pada organ hati. Salah satu kerusakan hati yang ditandai dengan kenaikan kadarALT dan AST sebesar 3 kali dari normal yaitu perlemakan hati. Jadi, hasil dari penelitian yang didapatkan telah sesuai dengan teori. Dengan adanya kenaikan rata-rata kadar ALT dan AST menegaskan bahwa karbon tetraklorida 2 mL/kgBB memiliki efek hepatotoksik pada tikus betina.

3. Kontrol perlakuan (FHEMM dosis 137,14 mg/KgBB)

Tujuan dilakukannya kontrol perlakuan FHEMM adalah untuk melihat pengaruh pemberian FHEEM pada dosis 137,14 mg/KgBB yang merupakan dosis tertinggi terhadap kadar ALT dan AST pada jam ke-6. Pada kontrol perlakuan ini digunakan dosis tertinggi karena apabila hasil yang didapatkan pada jam ke-6 tidak bisa meningkatkan kadarALT dan AST, maka dosis I dan II juga dapat dipastikan tidak akan memberikan pengaruh terhadap kenaikan kadar ALT dan AST.

Hasil pengukuran yang didapatkan ditunjukkan pada tabel V dan VI, kontrol perlakuan FHEMM 137,14 mg/KgBB memberikan nilai kadar ALT sebesar $60,3 \pm 3,2$ mg/dL, yang memiliki perbedaan tidak bermakna

($p > 0,05$) terhadap kelompok kontrol negatif CMC ($55,3 \pm 2,0$ mg/dL) dan jika dibandingkan secara statistik antara kelompok kontrol perlakuan dengan kelompok kontrol hepatotoksin ($156,1 \pm 7,7$ mg/dL) pada kadar ALT terdapat perbedaan bermakna ($p \leq 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa dosis III ($137,14$ mg/KgBB) sebagai kelompok kontrol perlakuan FHEEM tidak memberikan efek hepatotoksik.

Pada hasil pengukuran kadar AST (tabel V dan VII) pada kelompok kontrol perlakuan didapatkan nilai rata-rata $123,2 \pm 3,1$ mg/dL, kemudian dibandingkan antara kelompok kontrol perlakuan dengan kelompok kontrol negatif CMC ($144,0 \pm 2,9$ mg/dL) memberikan perbedaan bermakna ($p \leq 0,05$). Pada pengukuran kadar AST antara kelompok kontrol perlakuan dengan kelompok kontrol hepatotoksin ($674,3 \pm 5,5$ mg/dL) terdapat perbedaan bermakna ($p \leq 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa dosis III ($137,14$ mg/KgBB) sebagai kelompok kontrol perlakuan FHEEM tidak memberikan efek hepatotoksik.

Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa dengan pemberian dosis III ($137,14$ mg/KgBB) sebagai kelompok kontrol perlakuan FHEEM selama 6 jam tidak memberikan pengaruh terhadap kadar ALT, tetapi dapat memberikan pengaruh terhadap kadar AST dengan menurunkan kadar AST dibawah normalnya. Jadi, peningkatan kadar ALT dan AST merupakan akibat dari pemberian karbon tetraklorida.

Kadar AST yang mengalami penurunan dibawah normalnya setelah diberikan dosis III sebagai kontrol dosis, mungkin saja disebabkan karena dosis III ($137,14$ mg/KgBB) memiliki antioksidan yang terlalu banyak. Kadar

antioksidan yang terlalu banyak dapat menurunkan kadar AST dibawah dari kadar normalnya.

4. Kelompok perlakuan sediaan FHEMM jangka pendek 6 jam dosis 34,28 mg/ KgBB ; 68,57mg/KgBB, dan 137,14 mg/KgBB

Pada kelompok perlakuan ini dilakukan pengujian jangka pendek yaitu pemberian FHEMM 6 jam sebelum pemejanaan karbon tetraklorida 2 mL/kgBB pada tikus betina. Pada pemberian FHEMM dosis I (34,28 mg/ KgBB), didapatkan hasil (tabel V) kadar ALT sebesar $72,2 \pm 4,5$ mg/dL. Analisis secara statistik (tabel VI) membandingkan kelompok FHEMM dosis I ($72,2 \pm 4,5$ mg/dL) dengan kelompok kontrol hepatotoksin karbon tetraklorida ($156,1 \pm 7,7$ mg/dL) menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p \leq 0,05$). Selain itu, membandingkan kelompok FHEMM dosis I ($72,2 \pm 4,5$ mg/dL) terhadap kontrol negatif CMC ($55,3 \pm 2,0$ mg/dL) didapatkan hasil yang berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$). Hal ini dapat diartikan kerusakan yang terjadi sudah kembali ke keadaan normal dengan persen hepatoprotektif sebesar 83%.

Pada pengukuran kadar rata-rata AST pada kelompok perlakuan FHEMM dosis I (34,28 mg/ KgBB) diperoleh hasil (Tabel. V) $510,4 \pm 79,0$ mg/dL. Berdasarkan uji statistik (tabel VII) jika membandingkan kelompok perlakuan FHEMM dosis I ($510,4 \pm 79,0$ mg/dL) dengan kelompok kontrol hepatotoksin ($674,3 \pm 5,5$ mg/dL) diperoleh hasil, yaitu terdapat perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,05$). Selain itu, membandingkan kelompok perlakuan FHEMM dosis I ($510,4 \pm 79,0$ mg/dL) dengan kontrol negatif CMC ($144,0 \pm 2,9$ mg/dL), didapat hasil yang berbeda bermakna ($p > 0,05$). Oleh sebab itu, dapat diartikan

bahwa FHEMM dosis I (34,28 mg/ KgBB) dengan persen hepatoprotektif sebesar 31% tidak dapat menurunkan kadar AST pada tikus yang terinduksi karbon tetraklorida.

Jadi, dapat disimpulkan pemberian FHEMM dosis I (34,28 mg/ KgBB) tidak mampu memberikan efek hepatoprotektif terhadap hati tikus akibat induksi karbon tetraklorida 2 mL/kgBB. Hal ini ditandai dengan kadar AST yang tidak mengalami penurunan pada keadaan normal, meskipun kadar ALT sudah mencapai keadaan normal.

Pada kelompok perlakuan FHEMM dosis II (68,57mg/KgBB) pada tabel. V menunjukkan kadar rata-rata ALT sebesar $57,3 \pm 4,8$ mg/dL. Pada hasil analisis statistik, kelompok perlakuan dosis II ($57,3 \pm 4,8$ mg/dL) yang dibandingkan dengan kelompok kontrol hepatotoksin karbon tetraklorida ($156,1 \pm 7,7$ mg/dL) didapatkan hasil yang berbeda bermakna ($p \leq 0,05$). Selain itu jika dibandingkan antara kelompok perlakuan dosis II ($57,3 \pm 4,8$ mg/dL) dengan kelompok kontrol negatif CMC ($55,3 \pm 2,0$ mg/dL), menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,05$). Oleh sebab itu, dapat diartikan bahwa kerusakan yang terjadi sudah kembali ke keadaan normal dengan persen hepatoprotektif sebesar 98%.

Data kadar ALT tersebut didukung dengan pengukuran kadar AST (tabel VI) dengan hasil sebesar $170,0 \pm 17,5$ mg/dL. Secara statistik, pada kelompok perlakuan dosis II ($170,0 \pm 17,5$ mg/dL) yang dibandingkan dengan kelompok kontrol hepatotoksin karbon tetraklorida ($674,3 \pm 5,5$ mg/dL) menghasilkan perbedaan yang bermakna ($p \leq 0,05$). Selain itu, membandingkan kelompok perlakuan dosis II ($170,0 \pm 17,5$ mg/dL) dengan kelompok kontrol negatif

CMC($144,0 \pm 2,9$ mg/dL) menghasilkan perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,05$) sehingga dapat diketahui bahwa kerusakan yang terjadi sudah kembali ke keadaan normal dengan persen hepatoprotektif sebesar 95%.

Jadi, dapat disimpulkan pemberian FHEMM dosis II ($68,57$ mg/KgBB) mampu memberikan efek hepatoprotektif terhadap hati tikus akibat induksi karbon tetraklorida 2 mL/kgBB. Hal ini ditandai dengan penurunan kadar ALT dan AST pada keadaan normal.

Pada kelompok perlakuan FHEMM dosis III ($137,14$ mg/KgBB) menunjukkan hasil rata-rata kadar ALT sebesar $157,4 \pm 9,1$ mg/dL. Berdasarkan uji statistik (tabel. VI) kelompok perlakuan III ($157,4 \pm 9,1$ mg/dL) dibandingkan dengan kontrol hepatotoksin ($156,1 \pm 7,7$ mg/dL) memberikan hasil berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$). Apabila dibandingkan kelompok perlakuan dosis III ($157,4 \pm 9,1$ mg/dL) dengan kelompok kontrol negatif CMC ($55,3 \pm 2,0$ mg/dL), memberikan hasil berbeda bermakna ($p \leq 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa FHEMM dosis III ($137,14$ mg/KgBB) dengan persen hepatoprotektif sebesar -1% tidak dapat menurunkan kadar ALT pada tikus yang terinduksi karbon tetraklorida.

Pada pengukuran kadar AST pada kelompok perlakuan dosis III ($137,14$ mg/KgBB) menghasilkan nilai sebesar $639,4 \pm 15,9$ mg/dL. Uji statistik menunjukkan bahwa perbandingan kelompok perlakuan dosis III ($639,4 \pm 15,9$ mg/dL) dengan kelompok kontrol hepatotoksin ($674,3 \pm 5,5$ mg/dL) menghasilkan perbedaan tidak bermakna ($p > 0,05$), sementara jika dibandingkan kelompok perlakuan dosis III dengan kelompok kontrol negatif CMC ($144,0 \pm 2,9$

mg/dL) menunjukkan perbedaan bermakna ($p \leq 0,05$). Oleh sebab itu, dapat diartikan bahwa FHEMM dosis III (137,14 mg/KgBB) dengan persen hepatoprotektif sebesar 7% tidak mampu menurunkan kadar AST pada tikus yang terinduksi karbon tetraklorida.

Jadi, dapat disimpulkan bahwa pemberian dosis III (137,14 mg/KgBB) tidak mampu memberikan perlindungan terhadap hati tikus yang terinduksi karbon tetraklorida 2 mL/kgBB. Hal ini ditandai dengan tidak menurunnya kadar ALT dan AST pada keadaan normal.

Kandungan glikosida yang terdapat dalam *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg. memiliki peranan yang penting dalam efek hepatoprotektif karena dapat menangkap radikal bebas seperti triklorometil ($\text{CCl}_3\cdot$) yang merupakan metabolit aktif dari karbon tetraklorida. Senyawa glikosida yang dimiliki *Macaranga tanarius* (L.) Müll. Arg. memiliki gugus karbonil dengan ikatan rangkap terkonjugasi sehingga bisa menangkap radikal bebas yang dihasilkan karbon tetraklorida sehingga ikatan kovalen dengan molekul seluler (asam nukleat, protein, lemak) tidak dapat terjadi dan merusakkan proses seluler penting seperti metabolisme lipid, dengan kemungkinan terjadinya degenerasi melelemak (steatosis) dapat dicegah. Dengan penangkapan radikal bebas dapat mencegah reaksi dengan oksigen untuk membentuk radikal triklorometilperoksi ($\text{CCl}_3\text{OO}\cdot$) yaitu suatu senyawa yang sangat reaktif dimana CCl_3OO adalah senyawa utama yang memulai reaksi berantai peroksidasi lipid yang menyerang dan menghancurkan asam lemak tak jenuh ganda khususnya yang terkait dengan fosfolipid.

Dengan demikian, dari hasil yang didapatkan bahwa FHEMM dapat memberikan efek hepatoprotektif pada pemberian jangka pendek 6 jam terhadap tikus yang terinduksi karbon tetraklorida dengan menurunkan kadar ALT dan AST pada perlakuan dosis II (68,57 mg/kgBB). Pada dosis I dapat menurunkan kadar ALT, tetapi tidak dapat menurunkannya kadar AST. Dosis III menunjukkan tidak menurunkannya kadar ALT dan AST. Kadar AST lebih tinggi daripada kadar ALT dapat disebabkan karena karbon tetraklorida yang digunakan sebagai hepatotoksin tidak hanya merusak hati, tetapi juga merusak ginjal (Kalu, Ogugua, Ujowundu, and Nwaoguikpe, 2011). Oleh sebab itu, dapat dilakukan penelitian lebih lanjut menggunakan hepatotoksin lain seperti parasetamol. Harapannya dengan menggunakan hepatotoksin lain seperti parasetamol dapat memberikan efek hepatotoksik yang spesifik pada hati.

Selain itu, kadar AST yang tinggi mungkin saja disebabkan karena dosis III memiliki kadar antioksidan yang tinggi. Pada kadar antioksidan yang tinggi akan menyebabkan terganggunya fisiologis sel dan akhirnya bersifat toksik terhadap organ tubuh (Bouayed dan Bohn, 2010). Kelebihan antioksidan juga dapat mengakibatkan kejenuhan aktivitas antioksidan dalam menetralkan radikal bebas sehingga kecepatan reaksi penetralan menjadi tetap dan bahkan melambat. Kerusakan hati akan menyebabkan berkurangnya enzim *glutation S-transferase* (GSH) sebagai salah satu enzim penetral senyawa radikal bebas dan senyawa kimia yang berlebih termasuk antioksidan itu sendiri dengan menggunakan konjugasi glutation. Hal ini akan berdampak pada kerusakan hati yang semakin parah karena ketidakseimbangan dari mekanisme penetralan senyawa kimia yang

memasuki hati terhadap kecepatan senyawa tersebut meracuni hati, sehingga memicu terjadinya stress oksidatif (Rang, Dale, Ritter, Moore, 2003).

Setelah itu, dianalisis ada atau tidaknya kekerabatan dosis pemberian FHEMM terhadap penurunan kadar ALT dan AST pada tikus betina terinduksi karbon tetraklorida. Hal ini dilakukan dengan cara membandingkan antar kelompok perlakuan dosis I (34,28 mg/kgBB); dosis II (68,57 mg/kgBB); dan dosis III (137,14 mg/kgBB).

Pada perbandingan kadar ALT kelompok perlakuan dosis I (34,28 mg/kgBB) dengan rata-rata $72,2 \pm 4,5$ mg/dL dan kelompok perlakuan dosis II (68,57 mg/kgBB) dengan rata-rata $57,3 \pm 4,8$ mg/dL melalui analisis statistik, didapatkan hasil berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$). Pada perbandingan kadar AST kelompok perlakuan dosis I (34,28 mg/kgBB) dengan rata-rata $510,4 \pm 79,0$ mg/dL dan kelompok perlakuan dosis II (68,57 mg/kgBB) dengan rata-rata $170,0 \pm 17,5$ mg/dL, didapatkan hasil berbeda bermakna ($p \leq 0,05$).

Jadi, dapat disimpulkan bahwa kelompok perlakuan dosis I (34,28 mg/kgBB) dan kelompok perlakuan dosis II (68,57 mg/kgBB) memiliki kesamaan dalam menurunkan kadar ALT pada tikus yang terinduksi karbon tetraklorida, tetapi memiliki perbedaan dalam menurunkan kadar AST. Hal ini disebabkan karena AST kurang spesifik di hati dan ditemukan pada jaringan lain, sehingga kadar AST meningkat pada dosis I (34,28 mg/kgBB) karena kerusakan pada organ lain yang mempengaruhi peningkatan kadar AST (Vozarova, *et al*, 2002).

Pada perbandingan kadar ALT kelompok perlakuan dosis I (34,28 mg/kgBB) dengan rata-rata $72,2 \pm 4,5$ mg/dL dan kelompok perlakuan dosis III

(137,14 mg/kgBB) dengan rata-rata $157,4 \pm 9,1$ mg/dL melalui analisis statistik, didapatkan hasil berbeda bermakna ($p \leq 0,05$). Pada perbandingan kadar AST kelompok perlakuan dosis I (34,28 mg/kgBB) dengan rata-rata $510,4 \pm 79,0$ mg/dL dan kelompok perlakuan dosis III (137,14 mg/kgBB) dengan rata-rata $639,4 \pm 15,9$ mg/dL, didapatkan hasil perbedaan tidak bermakna ($p > 0,05$).

Jadi, dapat disimpulkan bahwa kelompok perlakuan dosis I (34,28 mg/kgBB) dan kelompok perlakuan dosis III (137,14 mg/kgBB) memiliki kesamaan tidak dapat menurunkan kadar AST pada tikus yang terinduksi karbon tetraklorida dan memiliki perbedaan dalam menurunkan kadar ALT. Hal ini disebabkan karena dosis I (34,28 mg/kgBB) dan dosis III (137,14 mg/kgBB) tidak dapat memberikan efek hepatoprotektif yang ditandai kadar AST yang tidak dapat menurun pada keadaan normal.

Pada perbandingan kadar ALT kelompok perlakuan dosis II (68,57 mg/kgBB) dengan rata-rata $57,3 \pm 4,8$ mg/dL dan kelompok perlakuan dosis III (137,14 mg/kgBB) dengan rata-rata $157,4 \pm 9,1$ mg/dL melalui analisis statistik, didapatkan hasil berbeda bermakna ($p \leq 0,05$). Hal ini juga didukung pada perbandingan kadar AST kelompok perlakuan dosis II (68,57 mg/kgBB) dengan rata-rata $170,0 \pm 17,5$ mg/dL dan kelompok perlakuan dosis III (137,14 mg/kgBB) dengan rata-rata $415,4 \pm 92,5$ mg/dL yang didapatkan hasil berbeda bermakna ($p \leq 0,05$).

Jadi, dapat disimpulkan bahwa kelompok perlakuan dosis II (68,57 mg/kgBB) dan kelompok perlakuan dosis III (137,14 mg/kgBB) memiliki perbedaan dalam menurunkan kadar ALT dan AST pada tikus yang terinduksi

karbon tetraklorida. Hal ini disebabkan karena dosis III tidak memiliki efek hepatoprotektif dengan menurunkan kadar ALT maupun AST.

Jadi, tidak adanya kekerabatan pemberian FHEMM dosis I (34,28 mg/kgBB), dosis II (68,57 mg/kgBB), maupun dosis III (137,14 mg/kgBB) pada tikus betina yang terinduksi karbon tetraklorida. Tidak adanya kekerabatan dosis ditunjukkan melalui kadar ALT dan AST pada dosis I (34,28 mg/kgBB), dosis II (68,57 mg/kgBB), dan dosis III (137,14 mg/kgBB) yang tidak menurun secara berurutan. Pada keadaan yang seharusnya, dosis I (34,28 mg/kgBB) dapat menurunkan kadar ALT dan AST, kemudian disusul dengan dosis II (68,57 mg/kgBB) yang harusnya lebih dapat menurunkan kadar ALT dan AST karena dosis II (6,57 mg/kgBB) memiliki antioksidan yang lebih banyak daripada dosis I (34,28 mg/kgBB). Hal ini juga seharusnya terjadi pada dosis III (137,14 mg/kgBB) yang lebih dapat menurunkan kadar ALT dan AST karena dosis III (137,14 mg/kgBB) memiliki antioksidan yang lebih banyak daripada dosis I (34,28 mg/kgBB) dan dosis II (68,57 mg/kgBB).

Oleh sebab itu, dapat dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai variasi antar dosis FHEMM. Dosis yang dapat digunakan pada penelitian lebih lanjut adalah dosis yang lebih rendah daripada dosis I (34,28 mg/kgBB) dan dosis II (68,57 mg/kgBB). Harapannya agar didapatkan kekerabatan antar variasi dosis.

F. Rangkuman

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan apakah pemberian FHEMM dalam penggunaan jangka pendek 6 jam dapat memberikan pengaruh terhadap kadar ALT dan AST pada tikus betina galur wistar yang telah terinduksi karbon

tetraklorida dan untuk mengetahui apakah ada hubungan kekerabatan antar variasi dosis dalam menurunkan kadar ALT dan AST pada tikus betina galur wistar yang telah terinduksi karbon tetraklorida. Dosis FHEMM yang digunakan adalah 34,28 mg/kgBB; 68,57 mg/kgBB; dan 137,14 mg/kgBB. Indikator kerusakan hati yang digunakan untuk mengkaji efek hepatoprotektif adalah kadar ALT dengan data pendukung menggunakan kadar AST yang diambil pada jam ke-24 setelah pemejanaan hepatotoksik karbon tetraklorida.

Hasil penelitian menyatakan bahwa pemberian CMC-Na 1% menunjukkan tidak meningkatnya kadar ALT dan AST, sehingga dapat disimpulkan CMC-Na 1% yang digunakan sebagai pelarut fraksi tidak memberikan efek apapun terhadap kadar ALT dan AST. Oleh sebab itu, dapat dinyatakan bahwa kadar ALT dan AST yang terukur merupakan hasil dari kemampuan karbon tetraklorida yang dapat merusak sel-sel hati dan menyebabkan perlemakan hati. Pada pemberian karbon tetraklorida 2 ml/kgBB menunjukkan meningkatnya kadar ALT dan AST lebih dari 3 kali normal, sehingga dapat disimpulkan bahwa karbon tetraklorida dapat memberikan efek hepatotoksin.

Dosis pemberian FHEMM yang paling baik adalah perlakuan dosis II (68,57 mg/kgBB). Hal ini didasarkan pada perbandingan terhadap kontrol negatif CMC-Na 1% yang memberikan hasil berbeda tidak bermakna ($p < 0,05$) dan dibandingkan juga terhadap kontrol hepatotoksin karbon tetraklorida yang berbeda bermakna ($p \leq 0,05$). Jadi, dapat diartikan bahwa kerusakan yang terjadi

sudah kembali ke keadaan normal yang ditunjukkan dengan penurunan kadar ALT dan AST pada tikus betina yang terinduksi karbon tetraklorida.

Pada analisis kekerabatan FHEMM dosis I (34,28 mg/kgBB), dosis II (68,57 mg/kgBB) dan dosis III (137,14 mg/kgBB) didapatkan bahwa tidak adanya kekerabatan antar dosis. Hal ini ditunjukkan dengan tidak menurunnya kadar ALT dan AST secara berurutan antar dosis I (34,28 mg/kgBB), dosis II (68,57 mg/kgBB) dan dosis III (137,14 mg/kgBB) yang menunjukkan tidak adanya kekerabatan.

Efek hepatoprotektif yang terjadi dapat disebabkan oleh beberapa faktor dari mekanisme kerja yang terkait dengan hepatotoksitas karbon tetraklorida. Hepatotoksitas karbon tetraklorida terjadi akibat aktivitas metabolitnya yang merupakan radikal bebas, yaitu triklorometil ($\text{CCl}_3\cdot$). Kemungkinan yang terjadi adalah adanya penangkapan radikal bebas oleh senyawa yang terkandung dalam *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg., sehingga kovalen dengan molekul seluler (asam nukleat, protein, lemak) tidak dapat terjadi dan merusak proses seluler penting seperti metabolisme lipid, dengan kemungkinan terjadinya degenerasi melemak (steatosis) dapat dicegah.

Mekanisme kerja antioksidan dalam melindungi sel hati yang mengalami kerusakan dapat ditunjukkan dengan penurunan kadar ALT dan AST. Penurunan kadar ALT dan AST disebabkan karena adanya proses penangkapan radikal bebas triklorometil ($\cdot\text{CCl}_3$) menjadi produk non toksik yang dilakukan oleh senyawa glikosida sehingga tidak sampai merusak retikulum endoplasma sel hati. Mekanisme kerja antioksidan yang lain adalah dengan memindahkan senyawa

oksigen reaktif yang ada di dalam tubuh menjadi produk non toksik sehingga tidak terbentuk peroksidasi lipid yang mengakibatkan terjadinya perlemakan hati.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil yang didapatkan dan analisis statistik yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan:

1. Pemberian jangka pendek 6 jam FHEMM memiliki efek hepatoprotektif pada tikus betina galur Wistar terinduksi karbon tetraklorida dengan menurunkan kadar ALT dan AST pada perlakuan dosis II (68,57 mg/KgBB). Sementara, tidak memiliki efek hepatoprotektif pada dosis I (34,28 mg/ KgBB) dan dosis III (137,14 mg/KgBB).
2. Tidak adanya kekerabatan antara dosis dengan penurunan kadar ALT dan AST.

B. Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai :

1. Dapat menggunakan model hepatotoksin lain, seperti parasetamol sebagai hepatotoksin untuk mendapatkan efek nekrosis.
2. Variasi antar dosis dapat menggunakan dosis dibawah dosis I (34,28 mg/kgBB) dan dosis II (68,57 mg/kgBB) agar didapatkan kekerabatan antar dosis.

Daftar Pustaka

- Adijwana., Nur, M.A., 1989, *Teknik Spektroskopi dalam Analisis Biologi*, Pusat Antar Universitas IPB, Bogor, pp. 201.
- Adrianto, E.E., 2011, Efek Hepatoprotektif Ekstrak Metanol:Air Daun *Macaranga tanarius* L. pada Tikus jantan terinduksi Parasetamol, *Skripsi*, Fakultas Farmasi USD, Yogyakarta.
- Akers, R.M., Denbow, D.M., 2008, *Anatomy and Physiology of Domestic Animals*, Blackwell Publishing, USA, p. 468.
- Amarapurkar, D., 2010, NAFLD Current Concepts, *International Journal of Hepatology vol.1*, pp.4.
- Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia*, Edisi III, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, hal.8.
- Anonim, 1986, *Sediaan Galenik*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, hal. 25.
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, hal. 7.
- Ansel, H.C., 1989, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, diterjemahkan oleh Ibrahim, Farid, Edisi 4, Universitas Indonesia Press, Jakarta, hal. 607-608.
- Asian Plant, 2012, *Macaranga tanarius*, http://www.asianplant.net/Euphorbiaceae/Macaranga_tanarius.htm, diakses tanggal 9 Agustus 2015.
- Bevelander, G., and Ramaley, J. A., 1988, *Dasar-Dasar Histologi*, Terj. Dari *Basics Histology* oleh Gunarsso, W., Penerbit Erlangga, Jakarta, pp. 460.
- Bouayed, J., dan Bohn, T., 2010, Exogenous antioxidants Double-edged swords in cellular redox state : Health beneficial effects at physiologic doses versus deleterious effects at high doses, *Oxid Med Cell Longev*, 3(4): 228–237.
- Chaudari, B.P., Chaware, V.J., Joshi, Y.R., Biyani, K.R., 2009, Hepatoprotective Activity of Hydroalcoholic Extract of *Momordica charantia* Linn Leaves Against Carbon Tetrachloride, *IJCRGG* 1 pp. 335-358.
- Corwin, E. Z., 2000, *Buku Saku Patofisiologi*. Terj. Ari *Handbook of Patophysiology* oleh Brahm, U., Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, pp. 696.

- Dalimartha, S., 2005, *Ramuan Tradisional untuk Pengobatan Hepatitis*, Swadaya, Jakarta, hal. 58, 86.
- Dancygier, H., 2010, *Clinical Hepatology: Principles and Practice of Hepatobiliary Diseases*, Springer, Berlin, pp. 15-18, 208.
- Dellmann, H. D., and Brown E. M., 1992, *Buku Teks Histologi Veteriner II*. Terj. Dari *Textbook of Veterinary Histology* oleh Hartono, R., Penerbit Universitas Indonesia (UI-Press), Jakarta, pp. 718.
- Depkes RI, 1979, *Farmakope Indonesia*, Edisi III, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, pp. 695.
- Direktorat Jenderal Pengawas Obat dan Makanan, 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Departemen Kesehatan RI, Jakarta, pp. 7, 410.
- Forest, E., 2006, *Hepatic Disorders*, Edisi 2, Pharmaceutical Press, London, pp. 201-202.
- Gandjar, G.I., Rohman, A., 2012, *Kimia Farmasi Analisis*, Pustaka Pelajar, Yogyakarta, pp. 46, 323.
- Gene DL, 1999, Acute carbon tetrachloride feeding induces damage of large, *I. Med*, G 1289-301.
- Goodman., Gilman., 2001, *The Pharmacological Basic of Therapeutics*, 6th, ed. MacMilan Publishing Co, Inc, pp.701-704.
- Greep, R. O., 1953, *Histology*, The Blackiston Company, Inc., New York, pp. 953.
- Gregus dan Klaaseen, C. D., 2001, Mechanism of Toxicity, in Klaaseen, C. D., *Cassarett and Doull's Toxicology : the Basic Science Poisons*, 6th edition, McGraw-Hill, New York, pp. 57-64.
- Guyton, A. C., and Hall, J. E., 2008, *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, Edisi 11, Jakarta: EGC, pp. 324-6, 331-2, 369-75.
- Handayani, M.T., 2012, Pengaruh Pemberian Ekstrak Metanol-Air Daun *Macaranga tanarius* L. Terhadap Penurunan kadar Glukosa darah pada Tikus yang terbebani Glukos, *Skripsi*, 47, Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta.

- Hodgson, E., Levi, P. E., 2002, *A Textbook of Modern Toxicology*, 2nd edition, McGraw-Hill Companies Inc., USA, pp. 20, 199-203.
- Huriawati, H., 2002, *Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium*, edisi 11, EGC, Jakarta, hal. 341-71.
- Janakat, S., dan Al-Merie, H., 2002, Optimization of the dose and route of injection and characterization of the time course of carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in the rat, *J. Pharm. Tox. Methods*, hal. 48, 41-44.
- Junguiera, L. C., and Caerheiro, J., 1980, *Basic Histology*, Huntsmen Offset Priting Pte Ltd, Singapore, pp. 504.
- Kalu F.N., Ogugua V.N., Ujowundu C.O., and Nwaoguikpe R.N., 2011, Aqueous Extract of *Combretum dolichopentalum* Leaf - a Potent Inhibitor of Carbon Tetrachloride Induced Hepatotoxicity in Rats, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, pp. 114-117.
- Kawakami, S., Harinantenaina, L., Matsunami, K., Otsuka, H., Shinzato, T., and Takeda, Y., 2008, Macaflavanones A-G, Prenylated Flavanones from the Leaves of *Macaranga tanarius*, *J. Nat. Prod*, 71, pp. 1872-1876.
- Khavita, B.T., Shruti, S.D., Rai, S.P., Ramachandra, Y.L., 2011, Phytochemical Analysis and Hepatoprotective Properties of *Tinospora cordifolia* Against Carbon Tetrachloride-Induced Hepatic Damaged in Rats, *JBCP*, pp. 139-142.
- Klaassen, C. D., and Watkins III, J. B., 1999, *Cassaret and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*, McGraw-Hill Companies, Inc., USA, p. 861.
- Kumar, V., Abbas, A., Fausto, N., 2010, *Robbins Pathologic Basis of Disease*, 8th Edition, Elsevier Saunders, Philadelphia, pp. 93-95.
- Kumar, V., Cotran, R.S, and Robbins, S.L., 2007. *Buku Ajar Patologi* .7 nd ed, Vol. 2. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC, : 860-1.
- Kurniawati, A.Y., Adrianto, E.E., dan Hendra, P., 2011, Uji Praklinik Ekstrak Metanol-Air *Macaranga tanarius* L. Kajian: Aktivitas Antiinflamasi dan hepatoprotektif, *Kongres Ilmiah dan Rapat Kerja nasional IAI 2011*, IAI, Manado.
- Lee, Y.C., Hyun, E., Yimam, M., Brownell, L., and Jia, Q., 2013, Acute and 26-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of UP446, a Combination of *Scutellaria* Extract and *Acacia* Extract in Rats, *Food and Nutrition Science*, 4, 14-27.

- Lestari, D., 2008, *EfekProtektif dari Lecitin Terhadap Hepatotoksisitas Akibat Induksi Karbon Tertraklorida pada Tikus Putih (Rattus norvegicus)*, pp. 1-2.
- Long, R.G., & Scott, B.B., 2005, *Specialist training in gastroenterology and liver disease*, Elsevier Mosby, Philadelphia, p. 184.
- Lu, F.C., 1995, *Toksikologi dasar: Asas, organ sasaran, dan penilaian risiko*, Terj. Dari *Basic toxicology: fundamental, target organs, and risk assesment* oleh Nugroho, E., Penerbit Universitas Indonesia, Jakarta, p. 210.
- Mahendra, A. A., 2011, *Efek Hepatoprotektif Infusa Daun Macaranga tanarius L. pada Tikus Jantan Galur Wistar Terinduksi Parasetamol*, *Skripsi*, Fakultas Farmasi USD, Yogyakarta.
- Matini, F.H., 2004, *Fundamentals of Anatomy and Physiology*, 8th dition, Pearson Education inc, San Fransisco, pp. 903-907.
- Matsunami, K., Takamori, I., Shinzato, T., Aramoto, M., Kondo, K., Otsuka, H., dan Takeda, Y., 2006, Radical-Scavenging Activities of New Megastigmane Glucosides from *Macaranga tanarius* .MULL.-ARG., *Cnem.Pharm. Bull.*, 54(10), 1403-1406.
- Matsunami, K., Otsuka, H., Kondo, K., Shinzato, T., Kawahata, M., Yamaguchi, K., dan Takeda, Y., 2009, Absolute configuration of (+)-pinoresinol 4-O-[600-Ogalloyl]- b-D glucopyranoside, macarangiosides E, and F isolated from the leaves of *Macaranga tanarius*, *Phytochemistry*, 70, 1277-1285.
- McPhee, S. J., Lingappa, V. R., Ganong, W. F., and Lange, J. D., 2000, *Pathophysiology of Disease*, 3rd edition, McGraw-Hill Companies, Inc., USA, pp.662.
- North-Lewis, P., 2008, *Drugs and The Liver, A Guide to Drug Handling in Liver Dysfunction*, Pharmaceutical Press, London, pp. 12, 17, 18.
- Nseir, W., Hellou, E., Assy, N., 2014, Role of diet and lifestyle changes in nonalcoholic fatty liver disease, *World Journal of Gastroenterology*, 20(28): 9338-9344.
- Nugraha, A. W., 2011, *Efek hepatoprotektif jangka Pendek Infusa Daun Macaranga tanarius L. pada Tikus Jantan Galur Wistar Terinduksi Parasetamol*, *Skripsi*, Fakultas Farmasi USD, Yogyakarta.

- Plantamor, 2008, *Informasi Spesies- Mara Macaranga tanarius L. M.A.* <http://www.plantamor.com/index.php?plant=804>, diakses tanggal 9 Agustus 2015.
- Price, S.A., dan Wilson, L.M., 2005, *PATOFISIOLOGI : Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*, Edisi 6, Vol 1, penerbit EGC, Jakarta, pp. 473-476.
- Puteri, M.G., dan Kawabata, J., 2010, Novel α -glucosidase inhibitors from *Macaranga tanarius* leaves, *Food Chemistry*, pp. 123, 384-389.
- Rahmamurti, B.A., 2012, Efek Hepatoprotektif Ekstrak Etanol-Air daun *Macaranga tanarius L.* Pada Tikus Terinduksi Karbon Tetraklorida: Kajian Terhadap Praperlakuan Jangka panjang, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta.
- Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., Moore, P.K., 2003, *Pharmacology*, 5th edition, Churchill Livingstone, New York, p. 427.
- Robbins S. L. and Kumar V., 1995, *Buku Ajar Patologi II*, Edisi 4. Jakarta : EGC, pp : 8 – 9 ; 203 - 204.
- Rogers, A.B., Dintzis, R. Z., 2012, *Comparative Anatomy and Histology*, Elsevier, USA, pp. 193-201.
- Sartono, 2002, *Racundan Keracunan*, Widya Medika, pp. 241-243.
- Setiabudi, R., 1979, *Hepatitis karena Obat*, Bagian Farmakologi FK-UI, Cermin Dunia Kedokteran, pp. 15, 10-12. (<http://hepatitisobat>, diakses 19 September 2015).
- Sherwood, L., 2004, *Human Physiology*, Thomson Learning, Inc., USA, pp. 760.
- Shier, D., Butler, J., and Lewis, R., 2002, *Hole's Human Anatomy and Physiology*, 9th edition, McGraw-Hill Companies, Inc., New York, pp. 1094.
- Silli, A. M, I., 2012, Efek Hepatoprotektif Jangka pendek Ekstrak Etanol-air Daun *M. tanarius L.* pada Tikus Jantan Terinduksi Karbon Tetraklorida : Kajian terhadap Praperlakuan Jangka Panjang, *Skripsi*, Fakultas Farmasi USD, Yogyakarta.
- Sherwood, L., 2004, *Human physiology*, Thomson Learning, Inc., USA, p. 618.
- Sloane, E., 2004, *Anatomi dan Fisiologi untuk Pemula*, Jakarta: EGC, pp. 291-389.

- Su, Y.W., Chen, X., Jiang, Z.Z., Wang, T., Wang, C., Zhang, Y., Wen, J., Xue, Mei., Zhu, D., Zhang, Y., Su, Y.J., Xing, T.Y., Zhang, C.Y., Zhang, L.Y., 2012, A Panel Of Serum MicroRNAs as Specific Biomarkers for Diagnosis of Compound and Herb Induced Liver Injury in Rats, *PLoS ONE*, 7(5): e37395.
- Telford, I. R., and Bridman, C.F., 1990, *Introduction to Functional Histology*, Harper and Row Publisher, New York, pp. 598.
- Thapa, B.R., Walia, A., 2007, Liver Function Tests and Their Interpretation, *Indian Journal of Pediatrics*, vol. 74.
- Voight, R., 1984, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, diterjemahkan oleh Soewandi, S.N., Edisi 5, Gajah Mada University Press, Yogyakarta, pp. 564.
- Vozarova, B., Stefan, N., Lindsay, R. S., Saremi, A., Pratley, R. E., Bogardus, C., and Tataranni, P. A., 2002, High Alanine Aminotransferase Is Associated With Decreased Hepatic Insulin Sensitivity and Predicts the Development of Type 2 Diabetes, *Diabetes*, 51:1889–1895.
- Wahyuni, S., 2005, Pengaruh Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata*, Ness) Terhadap Kadar ALT dan AST Tikus Putih, *GAMMA*, 1(1), 45-53.
- Wakchaure, D., Jain, D., Singhai, A.K., and Somani, R., 2011, Hepatoprotective Activity of *Symplocos racemos* bark on Carbon Tetrachloride-Induced Hepatic Damage in Rats, *J Ayurveda Integr Med.*, 2(3), 137-143.
- Wardiyono, 2012, *Prosea-Macaranganarius*, <http://www.proseanet.org/prohati4/browser/php?docsid=162>, diakses tanggal 9 Agustus 2015.
- 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*, Fakultas Farmasi USD, Yogyakarta.
- Zimmerman, H.J., 1999, *Hepatotoxicity*, 2nd edition, The Adverse Effect of Drugs and Others Chemical on the Liver, Appleton Century Crofts, New York, pp. 210, 260-263.



LAMPIRAN



Lampiran 1. Foto daun *Macaranga tanarius* (L.) Müll. Arg.



Lampiran 2. Foto serbuk *Macaranga tanarius* (L.) Müll. Arg.



Lampiran 3. Foto ekstrak metanol-air *Macaranga tanarius* (L.) Müll. Arg.



Lampiran 4. Foto fraksi heksan-etanol dari ekstrak metanol-air *Macaranga tanarius* (L.) Müll. Arg.



Lampiran 5. Foto alat yang digunakan dalam proses fraksinasi daun *Macaranga tanarius* (L.) Müll. Arg.

Lampiran 6. Surat determinasi tanaman *Macaranga tanarius* (L.) Müll. Arg.



BAGIAN BIOLOGI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS GADJAH MADA YOGYAKARTA
Alamat: Sekip Utara Jl. Kaliurang Km 4, Yogyakarta 55281
 Telp. , 0274.542738, 0274.649.2568 Fax. +274-543120

SURAT KETERANGAN
 No.: BF/348/ Ident/Det/VII/2015

Kepada Yth. :
 Sdr/Sdr. Penina Kurnia Uly
 NIM. 128114142
 Fakultas Farmasi USD
 Di Yogyakarta

Dengan hormat,

Bersama ini kami sampaikan hasil identifikasi/determinasi sampel yang Saudara kirimkan ke Bagian Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi UGM, adalah :

No.Pendaftaran	Jenis	Suku
348	<i>Macaranga tanarius</i> (L.) Müll. Arg.	Euphorbiaceae



Demikian, semoga dapat digunakan sebagaimana mestinya.

Yogyakarta, 28 Juli 2015
 Ketua



Prof. Dr. Wahyono, SU., Apt.
 NIP. 195007011977021001

Lampiran 7. Surat *ethical clearance*

MEDICAL AND HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE (MHREC)
FACULTY OF MEDICINE GADJAH MADA UNIVERSITY
- DR. SARDJITO GENERAL HOSPITAL

ETHICS COMMITTEE APPROVAL

Ref : KE/FK/1098/EC/2015

Title of the Research Protocol : Efek Hepatoprotektif Fraksi Heksan-Etanol Ekstrak Metanol *Macaranga tanarius* L, pada Tikus Terinduksi Karbon Tetraklorida (CCl4)

Documents Approved : Study Protocol versi 02 2015

Principle Investigator : Penina Kurnia Uly

Participating Investigator(s) : 1. Novita
 2. Cyndi Yulanda Putri
 3. Cintya Anggarini
 4. Oktariani Aurelia Jamil
 5. Dian Ayu Maharani
 6. Maria Angelika Suhadi
 7. Rahayu Triwanti
 8. Sona Karisnata Inriano

Name of supervisor : Phebe Hendra, M.Si, PhD, Apt

Date of Approval : **01 SEP 2015**

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

Institution(s)/place(s) of research : Lab Imono Fakultas Farmasi USD

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.

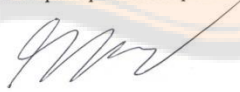
The Medical and Health Research Ethics Committee (MHREC) has the right to monitor the research activities at any time.


The investigator(s) is/are obliged to submit:

Progress report as a continuing review : Annually

Report of any serious adverse events (SAE)

Final report upon the completion of the study


 Prof. Dr. dr. Sri Sutarni, Sp.S(K)
 Chairperson


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

Attachments:

Continuing review submission form (AF 4.3.01-014.2013-03)

Serious adverse events (SAE) report form (AF 6.1.01- 019.2013-03)

Recognized by Forum for Ethical Review Committees in Asia and the Western Pacific (FERCAP)
 27-Aug-15

Lampiran 8. Analisis statistik aktivitas serum ALT pada uji penentuan waktu pencuplikan darah tikus terinduksi karbon tetraklorida dosis 2 mL/kg BB

Case Processing Summary

Waktu	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
ALT 0	3	100,0%	0	,0%	3	100,0%
24	3	100,0%	0	,0%	3	100,0%
48	3	100,0%	0	,0%	3	100,0%

Descriptives

Waktu	Statistic	Std. Error	
ALT 0	Mean	,84525	
	95% Confidence Interval for Lower Bound	63,1965	
	Mean Upper Bound	70,4701	
	5% Trimmed Mean	.	
	Median	66,6000	
	Variance	2,143	
	Std. Deviation	1,46401	
	Minimum	65,50	
	Maximum	68,40	
	Range	2,90	
	Interquartile Range	.	
	Skewness	,699	1,225
	Kurtosis	.	.
24	Mean	16,48949	
	95% Confidence Interval for Lower Bound	113,0514	
	Mean Upper Bound	254,9486	
	5% Trimmed Mean	.	
	Median	181,1000	
	Variance	815,710	
	Std. Deviation	28,56064	
	Minimum	157,00	

[Type text]

	Maximum		213,90	
	Range		56,90	
	Interquartile Range		.	
	Skewness		,452	1,225
	Kurtosis		.	
48	Mean		62,3333	15,58518
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	-4,7243	
		Upper Bound	129,3909	
	5% Trimmed Mean		.	
	Median		49,0000	
	Variance		728,693	
	Std. Deviation		26,99432	
	Minimum		44,60	
	Maximum		93,40	
	Range		48,80	
	Interquartile Range		.	
	Skewness		1,680	1,225
	Kurtosis		.	

Tests of Normality

	Waktu	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
ALT	0	,230	3	.	,981	3	,736
	24	,207	3	.	,992	3	,832
	48	,356	3	.	,817	3	,156

a. Lilliefors Significance Correction

ANOVA

ALT

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	28551,056	2	14275,528	27,692	,001
Within Groups	3093,093	6	515,516		
Total	31644,149	8			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

ALT

Scheffe

(I) Waktu	(J) Waktu	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
0	24	-117,16667*	18,53853	,002	-176,6245	-57,7088
	48	4,50000	18,53853	,971	-54,9578	63,9578
24	0	117,16667*	18,53853	,002	57,7088	176,6245
	48	121,66667*	18,53853	,002	62,2088	181,1245
48	0	-4,50000	18,53853	,971	-63,9578	54,9578
	24	-121,66667*	18,53853	,002	-181,1245	-62,2088

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

Homogeneous Subsets

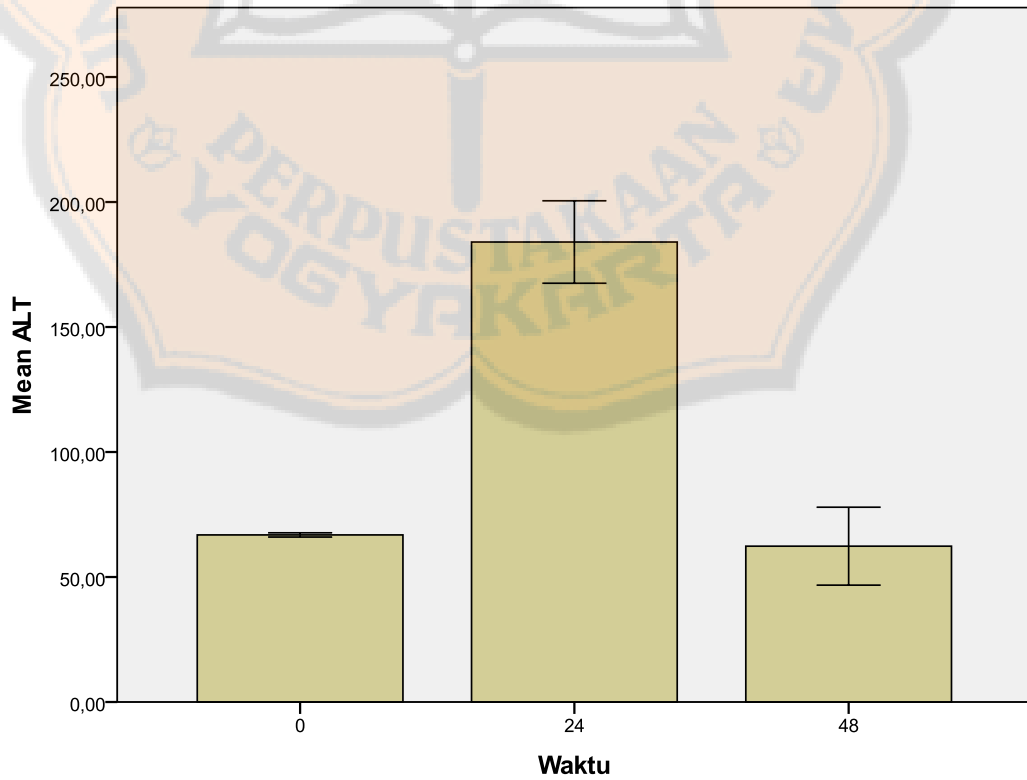
ALT

Scheffe^a

Waktu	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
48	3	62,3333	
0	3	66,8333	
24	3		184,0000
Sig.		,971	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.



Error Bars: +/- 1. SE

Lampiran 9. Analisis statistik aktivitas serum AST pada uji penentuan waktu pencuplikan darah tikus terinduksi karbon tetraklorida dosis 2 ml/kg BB

Case Processing Summary

kontrol	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
AST 0	3	100,0%	0	,0%	3	100,0%
24	3	100,0%	0	,0%	3	100,0%
48	3	100,0%	0	,0%	3	100,0%

Descriptives

kontrol	Statistic	Std. Error
AST 0 Mean	154,2000	2,08167
95% Confidence Interval for Lower Bound Mean	145,2433	
Upper Bound Mean	163,1567	
5% Trimmed Mean	.	
Median	153,2000	
Variance	13,000	
Std. Deviation	3,60555	
Minimum	151,20	
Maximum	158,20	
Range	7,00	
Interquartile Range	.	
Skewness	1,152	1,225
Kurtosis	.	
24 Mean	669,5667	8,36985
95% Confidence Interval for Lower Bound	633,5541	

	Mean	Upper Bound	705,5792	
	5% Trimmed Mean		.	
	Median		661,6000	
	Variance		210,163	
	Std. Deviation		14,49701	
	Minimum		660,80	
	Maximum		686,30	
	Range		25,50	
	Interquartile Range		.	
	Skewness		1,726	1,225
	Kurtosis		.	.
48	Mean		197,7333	9,55167
	95% Confidence Interval for	Lower Bound	156,6358	
	Mean	Upper Bound	238,8309	
	5% Trimmed Mean		.	
	Median		193,1000	
	Variance		273,703	
	Std. Deviation		16,54398	
	Minimum		184,00	
	Maximum		216,10	
	Range		32,10	
	Interquartile Range		.	
	Skewness		1,161	1,225
	Kurtosis		.	.

Tests of Normality

kontrol	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
AST 0	,276	3	.	,942	3	,537
24	,375	3	.	,774	3	,053
48	,277	3	.	,941	3	,532

a. Lilliefors Significance Correction

Oneway

Descriptives

AST

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
					0	3		
24	3	669,5667	14,49701	8,36985	633,5541	705,5792	660,80	686,30
48	3	197,7333	16,54398	9,55167	156,6358	238,8309	184,00	216,10
Total	9	340,5000	247,76965	82,58988	150,0474	530,9526	151,20	686,30

Test of Homogeneity of Variances

AST

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3,315	2	6	,107

ANOVA

AST

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	490124,647	2	245062,323	1479,646	,000
Within Groups	993,733	6	165,622		
Total	491118,380	8			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

AST

Scheffe

(I) kontrol	(J) kontrol	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
0	24	-515,36667*	10,50785	,000	-549,0680	-481,6653
	48	-43,53333*	10,50785	,017	-77,2347	-9,8320
24	0	515,36667*	10,50785	,000	481,6653	549,0680
	48	471,83333*	10,50785	,000	438,1320	505,5347
48	0	43,53333*	10,50785	,017	9,8320	77,2347
	24	-471,83333*	10,50785	,000	-505,5347	-438,1320

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

Homogeneous Subsets

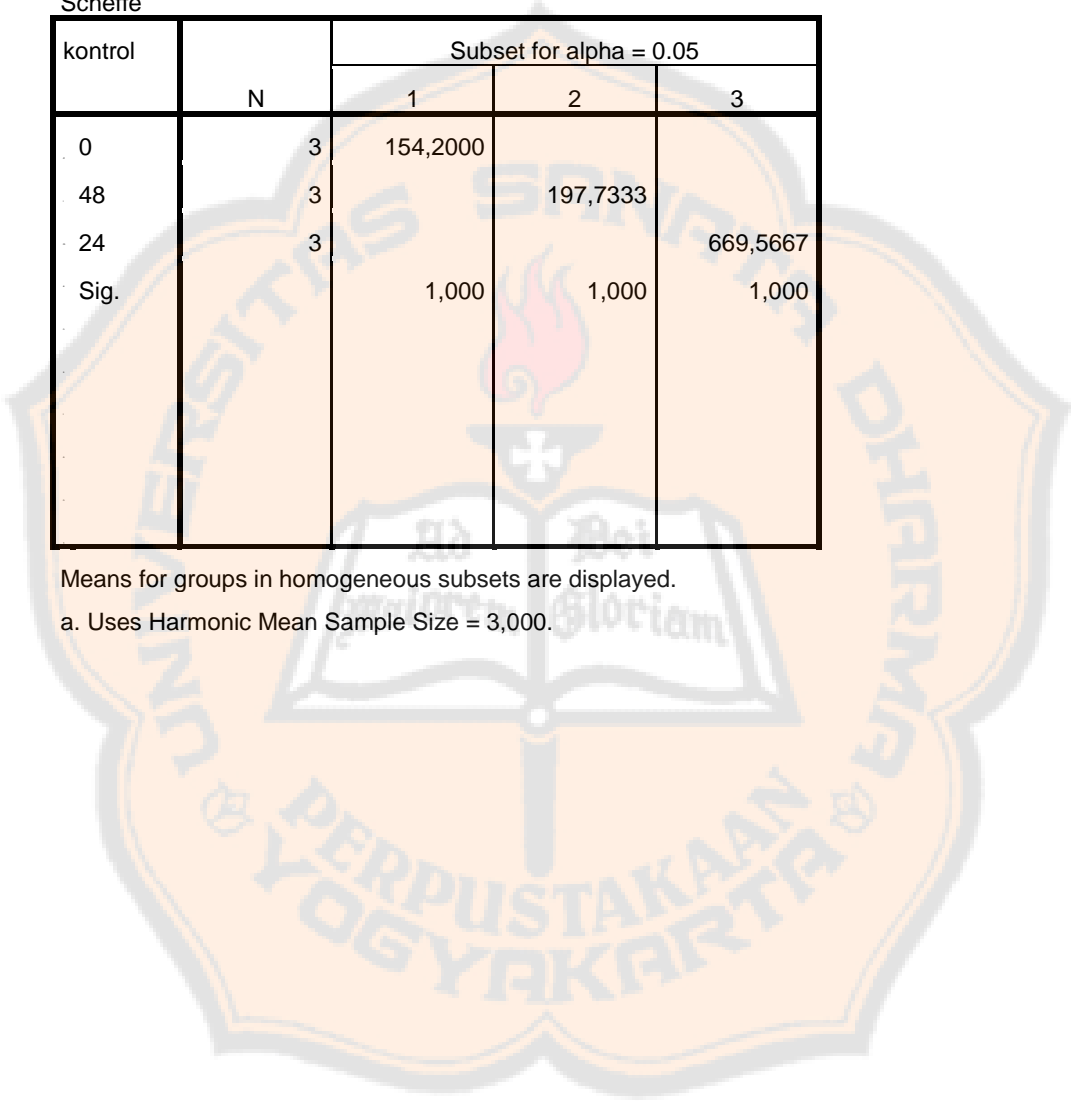
AST

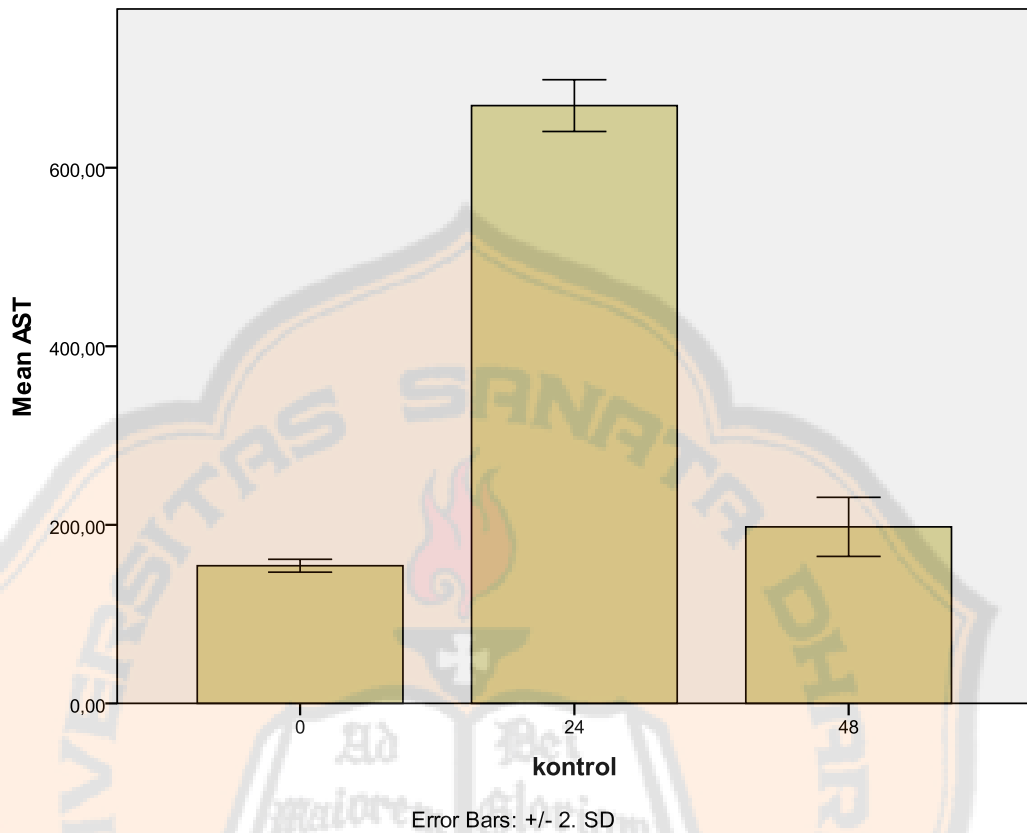
Scheffe^a

kontrol	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
0	3	154,2000		
48	3		197,7333	
24	3			669,5667
Sig.		1,000	1,000	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.





Lampiran 10. Analisis statistik jangka pendek 6 jam aktivitas serum ALT pada berbagai variasi dosis terhadap hepatotoksin karbon tetraklorida 2 mL/kgBB

Case Processing Summary

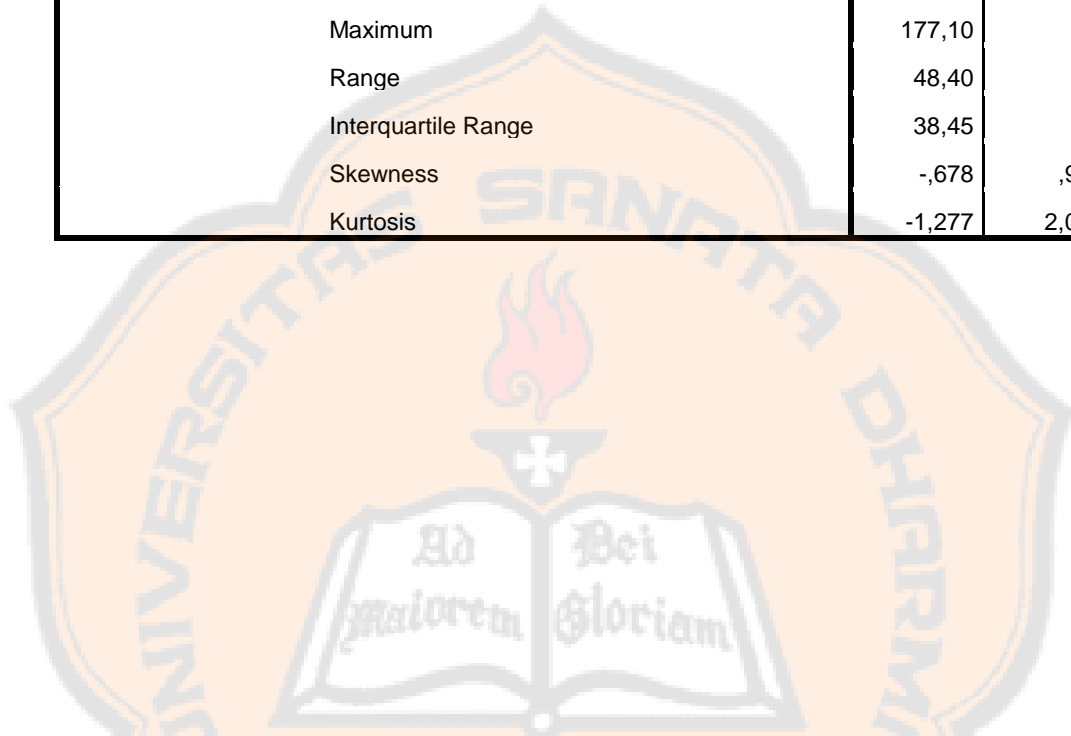
Kelompok	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
ALT kontrol CMC	5	100,0%	0	,0%	5	100,0%
kontrol CCl4	5	100,0%	0	,0%	5	100,0%
kontrol dosis III	5	100,0%	0	,0%	5	100,0%
dosis I	5	100,0%	0	,0%	5	100,0%
dosis II	5	100,0%	0	,0%	5	100,0%
dosis III	5	100,0%	0	,0%	5	100,0%

Descriptives

Kelompok			Statistic	Std. Error
ALT kontrol CMC	Mean		55,2600	1,95310
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	49,8373	
		Upper Bound	60,6827	
	5% Trimmed Mean		55,0833	
	Median		54,7000	
	Variance		19,073	
	Std. Deviation		4,36726	
	Minimum		51,20	
	Maximum		62,50	
	Range		11,30	
	Interquartile Range		7,00	
	Skewness		1,469	,913
	Kurtosis		2,547	2,000
kontrol CCI4	Mean		156,0600	7,65713
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	134,8004	
		Upper Bound	177,3196	
	5% Trimmed Mean		155,5611	
	Median		157,0000	
	Variance		293,158	
	Std. Deviation		17,12186	
	Minimum		140,00	
	Maximum		181,10	
	Range		41,10	
	Interquartile Range		31,45	
	Skewness		,646	,913
	Kurtosis		-,376	2,000
kontrol dosis III	Mean		60,3000	3,22552
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	51,3445	
		Upper Bound	69,2555	
	5% Trimmed Mean		60,1667	
	Median		60,3000	
	Variance		52,020	
	Std. Deviation		7,21249	
	Minimum		51,90	

	Maximum		71,10	
	Range		19,20	
	Interquartile Range		12,60	
	Skewness		,665	,913
	Kurtosis		,733	2,000
dosis I	Mean		72,2000	4,49010
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	59,7335	
		Upper Bound	84,6665	
	5% Trimmed Mean		72,1833	
	Median		72,5000	
	Variance		100,805	
	Std. Deviation		10,04017	
	Minimum		60,30	
	Maximum		84,40	
	Range		24,10	
	Interquartile Range		19,55	
	Skewness		,012	,913
	Kurtosis		-2,022	2,000
dosis II	Mean		57,3200	4,80077
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	43,9909	
		Upper Bound	70,6491	
	5% Trimmed Mean		57,2944	
	Median		55,8000	
	Variance		115,237	
	Std. Deviation		10,73485	
	Minimum		44,80	
	Maximum		70,30	
	Range		25,50	
	Interquartile Range		20,90	
	Skewness		,146	,913
	Kurtosis		-2,163	2,000
dosis III	Mean		157,4000	9,09472
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	132,1490	
		Upper Bound	182,6510	
	5% Trimmed Mean		157,9000	

Median	162,9000	
Variance	413,570	
Std. Deviation	20,33642	
Minimum	128,70	
Maximum	177,10	
Range	48,40	
Interquartile Range	38,45	
Skewness	-,678	,913
Kurtosis	-1,277	2,000



Tests of Normality

Kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
ALT kontrol CMC	,296	5	,174	,873	5	,280
kontrol CCl4	,223	5	,200*	,905	5	,439
kontrol dosis III	,201	5	,200*	,970	5	,877
dosis I	,181	5	,200*	,956	5	,783
dosis II	,191	5	,200*	,946	5	,709
dosis III	,207	5	,200*	,922	5	,541

a. Lilliefors Significance Correction

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

Oneway

Descriptives

ALT

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
kontrol CMC	5	55,2600	4,36726	1,95310	49,8373	60,6827	51,20	62,50
kontrol CCl4	5	156,0600	17,12186	7,65713	134,8004	177,3196	140,00	181,10
kontrol dosis III	5	60,3000	7,21249	3,22552	51,3445	69,2555	51,90	71,10
dosis I	5	72,2000	10,04017	4,49010	59,7335	84,6665	60,30	84,40
dosis II	5	57,3200	10,73485	4,80077	43,9909	70,6491	44,80	70,30
dosis III	5	157,4000	20,33642	9,09472	132,1490	182,6510	128,70	177,10
Total	30	93,0900	47,55807	8,68288	75,3315	110,8485	44,80	181,10

Test of Homogeneity of Variances

ALT

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3,148	5	24	,025

ANOVA

ALT

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	61615,875	5	12323,175	74,396	,000
Within Groups	3975,452	24	165,644		
Total	65591,327	29			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

ALT

Games-Howell

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
kontrol CMC	kontrol CCl4	-100,80000*	7,90229	,001	-136,0579	-65,5421
	kontrol dosis III	-5,04000	3,77076	,760	-19,5952	9,5152
	dosis I	-16,94000	4,89649	,097	-37,1036	3,2236
	dosis II	-2,06000	5,18286	,998	-23,6703	19,5503
	dosis III	-102,14000*	9,30208	,002	-144,3171	-59,9629
kontrol CCl4	kontrol CMC	100,80000*	7,90229	,001	65,5421	136,0579
	kontrol dosis III	95,76000*	8,30877	,000	61,3375	130,1825
	dosis I	83,86000*	8,87652	,000	49,3876	118,3324
	dosis II	98,74000*	9,03764	,000	64,0776	133,4024
	dosis III	-1,34000	11,88889	1,000	-45,1010	42,4210
kontrol dosis III	kontrol CMC	5,04000	3,77076	,760	-9,5152	19,5952
	kontrol CCl4	-95,76000*	8,30877	,000	-130,1825	-61,3375
	dosis I	-11,90000	5,52856	,357	-32,6317	8,8317
	dosis II	2,98000	5,78372	,994	-18,9371	24,8971
	dosis III	-97,10000*	9,64977	,001	-138,2976	-55,9024
dosis I	kontrol CMC	16,94000	4,89649	,097	-3,2236	37,1036
	kontrol CCl4	-83,86000*	8,87652	,000	-118,3324	-49,3876
	kontrol dosis III	11,90000	5,52856	,357	-8,8317	32,6317
	dosis II	14,88000	6,57331	,307	-9,1644	38,9244
	dosis III	-85,20000*	10,14273	,001	-125,9485	-44,4515
dosis II	kontrol CMC	2,06000	5,18286	,998	-19,5503	23,6703
	kontrol CCl4	-98,74000*	9,03764	,000	-133,4024	-64,0776
	kontrol dosis III	-2,98000	5,78372	,994	-24,8971	18,9371
	dosis I	-14,88000	6,57331	,307	-38,9244	9,1644
	dosis III	-100,08000*	10,28404	,001	-140,8499	-59,3101
dosis III	kontrol CMC	102,14000*	9,30208	,002	59,9629	144,3171
	kontrol CCl4	1,34000	11,88889	1,000	-42,4210	45,1010
	kontrol dosis III	97,10000*	9,64977	,001	55,9024	138,2976

dosis I	85,20000*	10,14273	,001	44,4515	125,9485
dosis II	100,08000*	10,28404	,001	59,3101	140,8499

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

Homogeneous Subsets

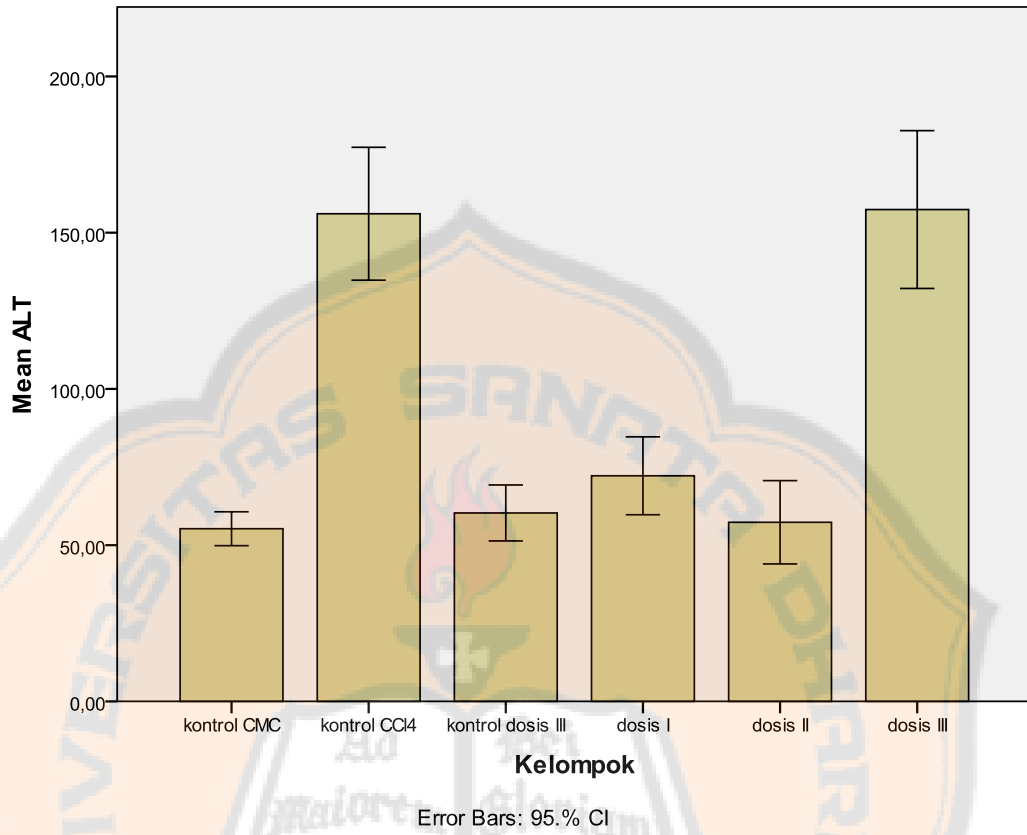
ALT

Scheffe^a

Kelompok	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
kontrol CMC	5	55,2600	
dosis II	5	57,3200	
kontrol dosis III	5	60,3000	
dosis I	5	72,2000	
kontrol CCl4	5		156,0600
dosis III	5		157,4000
Sig.		,518	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5,000.



Lampiran 11. Analisis statistik jangka pendek 6 jam aktivitas serum AST pada berbagai variasi dosis terhadap hepatotoksin karbon tetraklorida 2 mL/kgBB

Case Processing Summary

Perlakuan	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
AST kontrol CMC	5	100,0%	0	,0%	5	100,0%
kontrol CCl4	5	100,0%	0	,0%	5	100,0%
kontrol dosis III	5	100,0%	0	,0%	5	100,0%
dosis I	5	100,0%	0	,0%	5	100,0%
dosis II	5	100,0%	0	,0%	5	100,0%
dosis III	5	100,0%	0	,0%	5	100,0%

Descriptives

Perlakuan	Statistic	Std. Error	
AST kontrol CMC	Mean	144,0200	
	95% Confidence Interval for Mean	2,92051	
	Lower Bound	135,9114	
	Upper Bound	152,1286	
	5% Trimmed Mean	143,9611	
	Median	144,5000	
	Variance	42,647	
	Std. Deviation	6,53047	
	Minimum	135,60	
	Maximum	153,50	
	Range	17,90	
	Interquartile Range	11,00	
	Skewness	,351	,913
	Kurtosis	1,051	2,000
kontrol CCl4	Mean	674,3200	
	95% Confidence Interval for Mean	5,51538	
	Lower Bound	659,0069	
	Upper Bound	689,6331	
	5% Trimmed Mean	674,4056	
Median	678,4000		

	Variance		152,097	
	Std. Deviation		12,33276	
	Minimum		660,80	
	Maximum		686,30	
	Range		25,50	
	Interquartile Range		24,20	
	Skewness		-,375	,913
	Kurtosis		-3,072	2,000
kontrol dosis III	Mean		123,1800	3,09377
	95% Confidence Interval for	Lower Bound	114,5903	
	Mean	Upper Bound	131,7697	
	5% Trimmed Mean		123,0500	
	Median		119,0000	
	Variance		47,857	
	Std. Deviation		6,91788	
	Minimum		117,20	
	Maximum		131,50	
	Range		14,30	
	Interquartile Range		12,95	
	Skewness		,599	,913
	Kurtosis		-3,098	2,000
	dosis I	Mean		510,3600
95% Confidence Interval for		Lower Bound	290,9989	
Mean		Upper Bound	729,7211	
5% Trimmed Mean			510,4056	
Median			482,6000	
Variance			31211,25	
			3	
Std. Deviation			176,6670	
			7	
Minimum			321,00	
Maximum			698,90	
Range			377,90	
Interquartile Range			350,60	
Skewness		,161	,913	

	Kurtosis		-2,893	2,000
dosis II	Mean		170,0200	17,47416
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	121,5039	
		Upper Bound	218,5361	
	5% Trimmed Mean		169,5444	
	Median		153,4000	
	Variance		1526,732	
	Std. Deviation		39,07342	
	Minimum		134,00	
	Maximum		214,60	
	Range		80,60	
	Interquartile Range		75,75	
	Skewness		,473	,913
	Kurtosis		-3,113	2,000
dosis III	Mean		639,4000	15,92294
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	595,1908	
		Upper Bound	683,6092	
	5% Trimmed Mean		639,4889	
	Median		634,7000	
	Variance		1267,700	
	Std. Deviation		35,60477	
	Minimum		590,30	
	Maximum		686,90	
	Range		96,60	
	Interquartile Range		61,75	
	Skewness		-,072	,913
	Kurtosis		,548	2,000

Tests of Normality

Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
AST kontrol CMC	,222	5	,200*	,973	5	,897
kontrol CCl4	,249	5	,200*	,830	5	,140
kontrol dosis III	,327	5	,086	,791	5	,068
dosis I	,240	5	,200*	,868	5	,259
dosis II	,265	5	,200*	,818	5	,113
dosis III	,186	5	,200*	,986	5	,962

a. Lilliefors Significance Correction

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

Kruskal-Wallis Test

Ranks		
Perlakuan	N	Mean Rank
AST kontrol CMC	5	10,00
kontrol CCl4	5	25,10
kontrol dosis III	5	3,00
dosis I	5	21,70
dosis II	5	11,00
dosis III	5	22,20
Total	30	

Test Statistics^{a,b}

	AST
Chi-square	24,666
df	5
Asymp. Sig.	,000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:

Perlakuan

Mann-Whitney Test

Ranks			
Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
AST kontrol CMC	5	3,00	15,00
kontrol CCI4	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: Perlakuan

Mann-Whitney Test

Ranks			
Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
AST kontrol CMC	5	8,00	40,00
kontrol dosis III	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: Perlakuan

Mann-Whitney Test

Ranks			
Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
AST kontrol CMC	5	3,00	15,00
dosis I	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: Perlakuan

Mann-Whitney Test

Ranks			
Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
AST kontrol CMC	5	5,00	25,00
dosis II	5	6,00	30,00
Total	10		

Test Statistics ^b	
	AST
Mann-Whitney U	10,000
Wilcoxon W	25,000
Z	-,522
Asymp. Sig. (2-tailed)	,602
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,690 ^a

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

Mann-Whitney Test

Ranks			
Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
AST kontrol CMC	5	3,00	15,00
dosis III	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: Perlakuan

Mann-Whitney Test

Ranks			
Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
AST kontrol CCI4	5	8,00	40,00
kontrol dosis III	5	3,00	15,00

Ranks

Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
AST kontrol CCl4	5	8,00	40,00
kontrol dosis III	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: Perlakuan

Mann-Whitney Test

Ranks

Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
AST kontrol CCl4	5	6,10	30,50
dosis I	5	4,90	24,50
Total	10		

Test Statistics^b

	AST
Mann-Whitney U	9,500
Wilcoxon W	24,500
Z	-,629
Asymp. Sig. (2-tailed)	,530
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,548 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Perlakuan

Mann-Whitney Test

Ranks

	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
AST	kontrol CCl4	5	8,00	40,00
	dosis II	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: Perlakuan

Mann-Whitney Test

Ranks			
Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
AST kontrol CCl4	5	7,00	35,00
dosis III	5	4,00	20,00
Total	10		

Test Statistics ^b	
	AST
Mann-Whitney U	5,000
Wilcoxon W	20,000
Z	-1,567
Asymp. Sig. (2-tailed)	,117
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,151 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Perlakuan

Mann-Whitney Test

Ranks			
Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
AST kontrol dosis III	5	3,00	15,00
dosis I	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: Perlakuan

Mann-Whitney Test

Ranks

Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
AST kontrol dosis III	5	3,00	15,00
dosis II	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: Perlakuan

Mann-Whitney Test

Ranks			
Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
AST kontrol dosis III	5	3,00	15,00
dosis III	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: Perlakuan

Mann-Whitney Test

Ranks			
Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
AST dosis I	5	8,00	40,00
dosis II	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: Perlakuan

Mann-Whitney Test

Ranks

	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
AST	dosis I	5	4,80	24,00
	dosis III	5	6,20	31,00
	Total	10		

Test Statistics^b

	AST
Mann-Whitney U	9,000
Wilcoxon W	24,000
Z	-,731
Asymp. Sig. (2-tailed)	,465
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,548 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Perlakuan

Mann-Whitney Test

Ranks

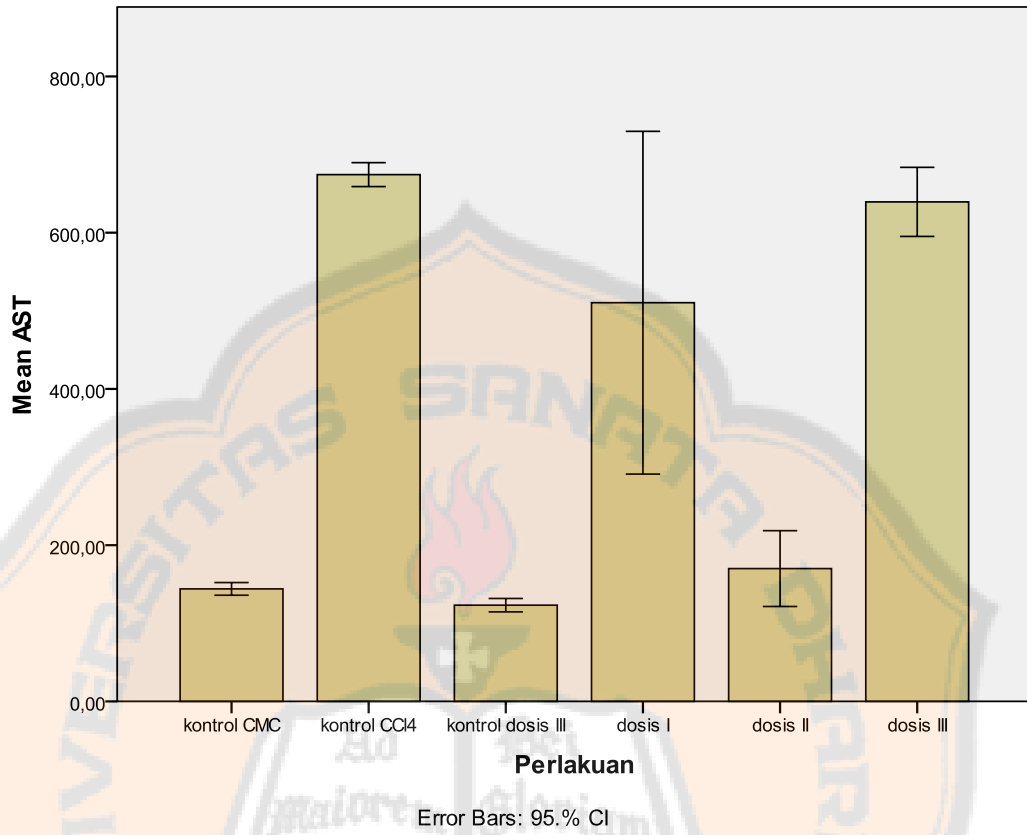
Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
AST dosis II	5	3,00	15,00
AST dosis III	5	8,00	40,00
Total	10		

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: Perlakuan



Lampiran 12. Perhitungan penetapan peringkat dosis FHEMM pada kelompok perlakuan

- Bobot maksimal tikus = 350 g
- Konsentrasi FHEMM yang digunakan = 600mg/25mL

Dengan dasar tersebut maka ditetapkan dosis pemberian FHEMM

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

Dosis x Berat Badan Tikus = Konsentrasi x Volume Pemberian

a. Dosis rendah

$$V = \frac{1}{2} \times 1 \text{ mL} = 0,5 \text{ mL}$$

$$D = \frac{0,5 \text{ mL} \times 600 \text{ mg} / 25 \text{ mL}}{350 \text{ g}}$$

$$= \frac{0,5 \text{ mL} \times 600 \text{ mg}}{25 \text{ mL} \times 350 \text{ g}}$$

$$= 0,03428 \text{ mg/gBB}$$

$$= 34,28 \text{ mg/kgBB}$$

b. Dosis tengah

$$V = 1 \text{ mL}$$

$$D = \frac{1 \text{ mL} \times 600 \text{ mg} / 25 \text{ mL}}{350 \text{ g}}$$

$$= \frac{1 \text{ mL} \times 600 \text{ mg}}{25 \text{ mL} \times 350 \text{ g}}$$

$$= 0,06857 \text{ mg/gBB}$$

$$= 68,57 \text{ mg/kgBB}$$

c. Dosis tinggi

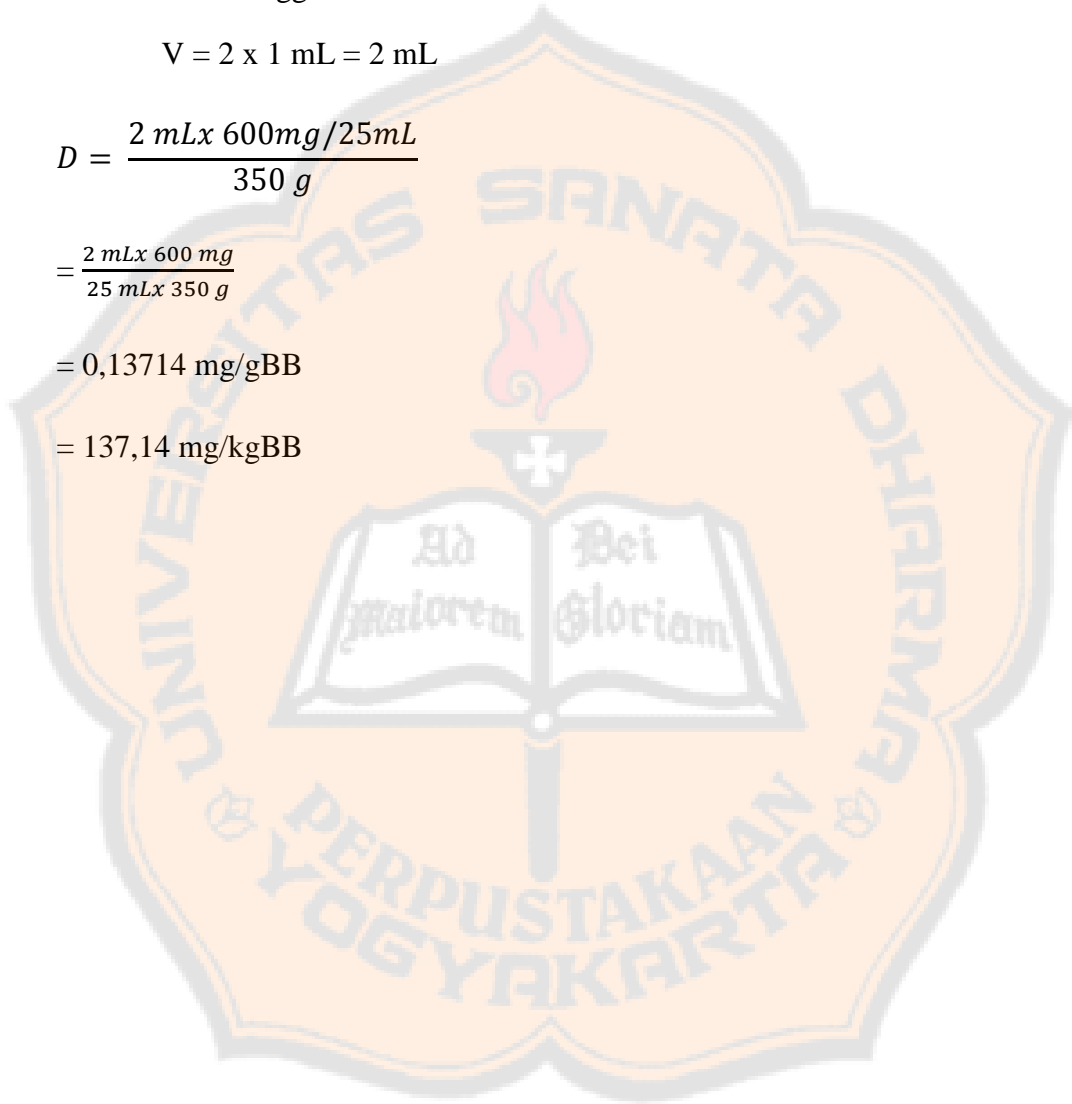
$$V = 2 \times 1 \text{ mL} = 2 \text{ mL}$$

$$D = \frac{2 \text{ mL} \times 600 \text{ mg} / 25 \text{ mL}}{350 \text{ g}}$$

$$= \frac{2 \text{ mL} \times 600 \text{ mg}}{25 \text{ mL} \times 350 \text{ g}}$$

$$= 0,13714 \text{ mg/gBB}$$

$$= 137,14 \text{ mg/kgBB}$$



Lampiran 13. Perhitungan konversi dosis untuk manusia

Konversi perhitungan dosis tikus 200 g ke manusia 70 kg = 56,0

Dosis untuk manusia 70 kg = dosis untuk tikus 200 g x nilai konversi

Sehingga dapat diketahui dosis FHEMM untuk manusia adalah sebagai berikut :

1. FHEMM dosis 34,28 mg/kgBB tikus

$$\text{Dosis untuk tikus 200 g} = 34,28 \text{ mg/kgBB} = 6,856 \text{ mg}$$

$$\text{Dosis untuk manusia 70 kg} = 6,856 \text{ mg} \times 56,0$$

$$= 383,94 \text{ mg}$$

$$\text{Dosis untuk manusia} = 383,94 \text{ mg}/70 \text{ kgBB}$$

$$= 5,49 \text{ mg/kgBB}$$

2. FHEMM dosis 68,57 mg/kgBB tikus

$$\text{Dosis untuk tikus 200 g} = 68,57 \text{ mg/kgBB} = 13,714 \text{ mg}$$

$$\text{Dosis untuk manusia 70 kg} = 13,714 \text{ mg} \times 56,0$$

$$= 767,984 \text{ mg}$$

$$\text{Dosis untuk manusia} = 767,984 \text{ mg}/70 \text{ kgBB}$$

$$= 10,97 \text{ mg/kgBB}$$

3. FHEMM dosis 137,14 mg/kgBB tikus

$$\text{Dosis untuk tikus 200 g} = 137,14 \text{ mg/kgBB} = 27,428 \text{ mg}$$

$$\text{Dosis untuk manusia 70 kg} = 27,428 \text{ mg} \times 56,0$$

$$= 1535,97 \text{ mg}$$

Dosis untuk manusia = 1535,97 mg/70kgBB

= 21,94 mg/kgBB

Lampiran 14. Penetapan kadar air serbuk daun *Macaranga tanarius* (L.) Müll.

Arg.

Penetapan kadar air dilakukan menggunakan alat *moisture balance* dengan metode Gravimetri. Pemanasan serbuk daun *Macaranga tanarius* (L.) Müll. Arg. dilakukan pada suhu 110°C dalam waktu 15 menit.

Hasil penetapan kadar air serbuk daun *Macaranga tanarius* (L.) Müll. Arg.

Bobot	Replikasi I	Replikasi II	Replikasi III
Sebelum pemanasan	5,014 g	5,027 g	5,022 g
Sesudah pemanasan	4,561 g	4,589 g	4,593 g
Kadar air	0,453 g	0,438 g	0,429 g
Rata-rata kadar air	0,440 g		

$$Kadar\ air = \frac{bobot\ sebelum\ pemanasan - bobot\ setelah\ pemanasan}{bobot\ sebelum\ pemanasan} \times 100\%$$

$$Replikasi\ I = \frac{0,453\ g}{5,014\ g} \times 100\%$$

$$= 9,03\ \%$$

$$Replikasi\ II = \frac{0,438\ g}{5,027\ g} \times 100\%$$

$$= 8,71\ \%$$

$$Replikasi\ III = \frac{0,429\ g}{5,022\ g} \times 100\%$$

$$= 8,54\%$$

$$\text{Rata – rata replikasi} = \frac{9,03 + 8,71 + 8,54\%}{3}$$

$$= 8,765$$

Kadar air serbuk yang dipersyaratkan adalah kurang dari 10%. Kadar air serbuk daun *M. tanarius* L. sebesar 8,76%, sehingga memenuhi persyaratan.

Lampiran 15. Perhitungan persen rendemen FHEMM

- Bobot total FHEMM = $\frac{\text{Rep 1} + \dots + \text{Rep 14}}{14}$

$$= (2,0589 \text{ g} + 1,3414 \text{ g} + 0,5518 \text{ g} + 2,401 \text{ g} + 2,1897 \text{ g} + 0,7377 \text{ g} + 0,3938 \text{ g} + 1,4510 \text{ g} + 0,1592 \text{ g} + 4,4791 \text{ g} + 2,1923 \text{ g} + 1,7528 \text{ g} + 5,3613 \text{ g} + 1,8711 \text{ g}) : 14$$

$$= 30,2727 \text{ g}$$

- Bobot total FHEMM = $\frac{\text{Rep 1} + \dots + \text{Rep 8}}{8}$

$$= (37,2885 \text{ g} + 20,3613 \text{ g} + 15,8970 \text{ g} + 28,6314 \text{ g} + 7,2300 \text{ g} + 10,9442 \text{ g} + 23,4058 \text{ g} + 11,8083 \text{ g}) : 8$$

$$= 155,5665 \text{ g}$$

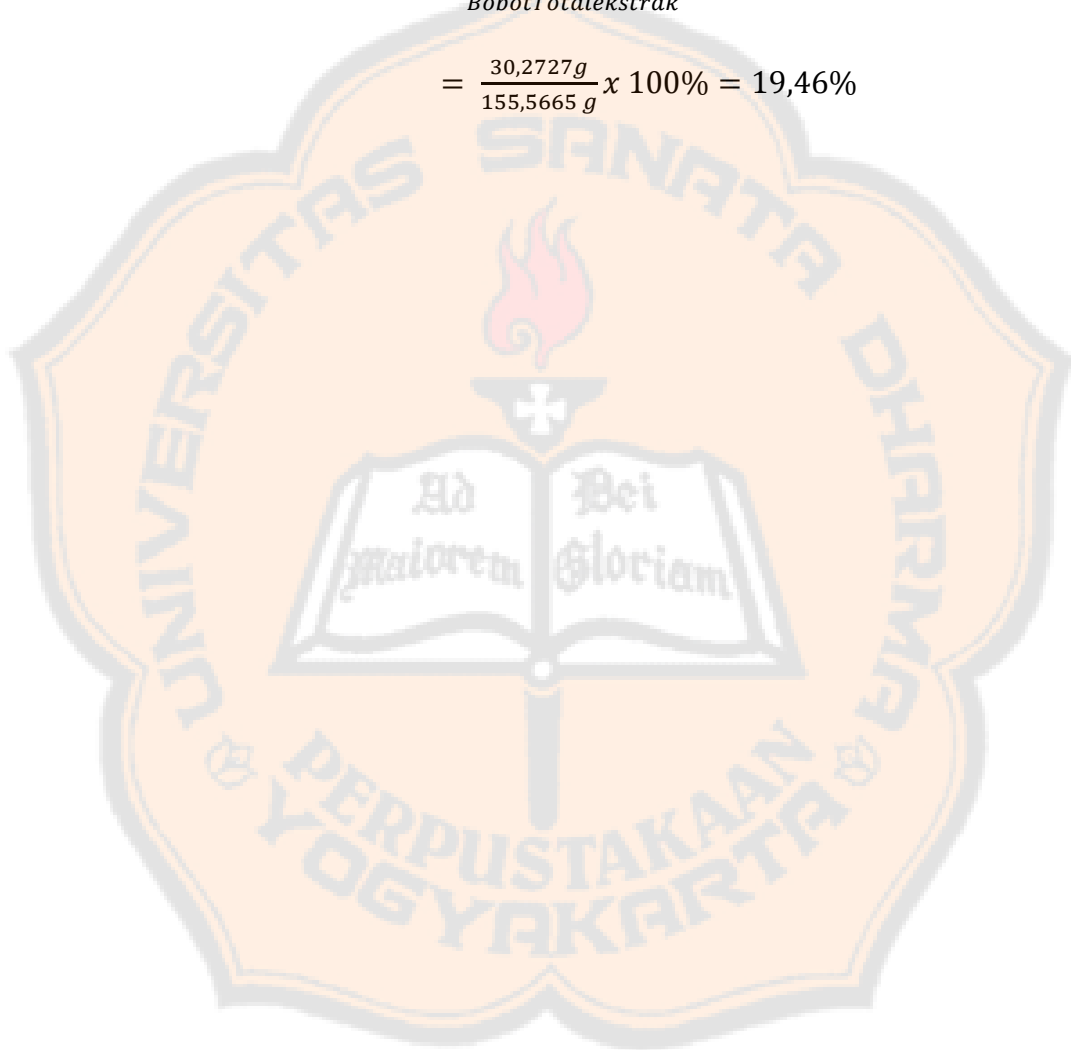
- Bobot total serbuk daun = $\frac{\text{Rep 1} + \dots + \text{Rep 18}}{18}$

$$= (40,01 \text{ g} + 40,16 \text{ g} + 40,3423 \text{ g} + 40,2263 \text{ g} + 40,3297 \text{ g} + 40,10 \text{ g} + 40,25 \text{ g} + 20,39 \text{ g} + 40,00 \text{ g} + 40,03 \text{ g} + 40,03 \text{ g} + 40,02 \text{ g} + 40,09 \text{ g} + 40,03 \text{ g} + 40,03 \text{ g} + 40,50 \text{ g} + 40,05 \text{ g} + 40,03 \text{ g} + 40,04 \text{ g} + 40,02 \text{ g} + 40,00 \text{ g} + 40,02 \text{ g}) : 18$$

$$= 862,6983 \text{ g}$$

$$\begin{aligned}\text{Persen Rendemen ekstrak} &= \frac{\text{BobotTotalEkstrak}}{\text{BobotTotalSerbukDaun}} \times 100\% \\ &= \frac{155,5665 \text{ g}}{862,6983 \text{ g}} \times 100\% = 18,03\%\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Persen Rendemen FHEMM} &= \frac{\text{BobotTotalFHEMM}}{\text{BobotTotalEkstrak}} \times 100\% \\ &= \frac{30,2727 \text{ g}}{155,5665 \text{ g}} \times 100\% = 19,46\%\end{aligned}$$



BIOGRAFI PENULIS

Penulis Skripsi dengan judul **“EFEK HEPATOPROTEKTIF PEMBERIAN JANGKA PENDEK 6 JAM FRAKSI HEKSAN-ETANOL DARI EKSTRAK METANOL-AIR *Macaranga tanarius*(L.) Müll. Arg.TERHADAP KADAR ALT-AST PADA TIKUS TERINDUKSI KARBON TERINDUKSI KARBON TETRAKLORIDA”** dengan nama lengkap Oktariani Aurelia Jamil, merupak putri bungsu dari

pasangan Yulius Jamil dan Ancela Delima Aseng. Penulis dilahirkan di Pontianak, 15 Oktober 1994. Pendidikan formal yang telah ditempuh penulis yaitu TK Suster Pontianak (1998-2000), tingkat Sekolah Dasar di SD Suster Pontianak (2000-2006), tingkat Sekolah Menengah Pertama di SMP Gembala Baik Pontianak (2006-2009), tingkat Sekolah Menengah Atas di SMA Negeri 3 Pontianak (2009-2012). Pada tahun 2012, penulis melanjutkan pendidikan sarjana di Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma Yogyakarta.

Selama masa perkuliahan, penulis aktif dalam kegiatan kepanitiaan di dalam dan luar kampus. Kegiatan dalam kampus yang diikuti seperti panitia Pharmacy Performance 2013 dan Pharmacy Performance 2014. Kegiatan kepanitiaan di luar kampus yang diikuti adalah Organisasi Asrama syantikara, Panitia Pekan Orientasi Mahasiswa baru Asrama Syantikara dan Ketua panitia Dies Natalis Asrama Syantikara.