

**EFEK HEPATOPROTEKTIF EKSTRAK ETANOL
DAUN KERSEN (*Muntingia Calabura*) PADA TIKUS
(*rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI DENGAN
MINUMAN RINGAN**

SKRIPSI



Oleh :

RAFIKA AURELIA
NIM : 1904010

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS PERINTIS INDONESIA
2022**

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hati adalah organ penting yang fungsinya meliputi dekomposisi sel darah merah, sintesis protein plasma, produksi hormon, sekresi empedu, dan konversi gula menjadi glikogen. Hati juga bertanggung jawab untuk memproses banyak vitamin dan nutrisi menjadi bentuk yang dapat dimanfaatkan oleh tubuh, serta detoksifikasi berbagai zat. Dengan demikian gangguan pada hati akan menyebabkan gangguan yang serius pada aktivitas metabolisme (Ozougwu, 2017; Thompson et al., 2017). Salah satu fungsi hati adalah metabolisme dan detoksifikasi, karena itu sel-sel hati sangat rentan terhadap kerusakan. Gangguan fungsi hati merupakan ancaman kesehatan yang serius di Indonesia. Gangguan fungsi hati dapat disebabkan oleh gangguan metabolisme, alkohol, suplemen makanan, infeksi virus dan paparan senyawa-senyawa toksik (Bell et al., 2016; Thompson et al., 2017).

Kerusakan hati dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti diantaranya obat, infeksi, alkohol, autoimun, atau virus (Wahyuningsih & Sutjiatmo, 2015). Jika organ ini mengalami kerusakan, maka fungsi-fungsi hati akan terhambat. Penyakit gangguan hati menduduki urutan kedelapan penyebab kematian di Indonesia (Zohan Nazarudin et al., 2017). Jenis-jenis kelainan fungsi hati yang umum antara lain yaitu hepatitis, sirosis, kanker hati atau hepatoma, abses hati, kolesistitis dan perlemakan hati non alkoholik. Berdasarkan data dari WHO, penyakit yang memiliki kasus paling banyak menyerang hati manusia adalah Hepatitis dan Sirosis.

Zat yang memiliki efek toksik terhadap hati disebut hepatotoksin yang dapat menyebabkan kerusakan hati akut, sub kronik, dan kronik. Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mencegah atau mengobati penyakit kerusakan hati. Pengobatan secara klinis memerlukan biaya yang mahal dan harga obat sintetik yang mahal menyebabkan tidak dapat dijangkau oleh semua kalangan rakyat Indonesia. Kerusakan hati terjadi karena adanya radikal bebas. Cara untuk mengidentifikasi kerusakan hati dengan tes faal hepar dengan mengukur kadar Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT) dan Serum Glutamic Piruvic Transaminase (SGPT) bertujuan untuk mengetahui inflamasi yang terjadi dalam tubuh dan biasanya menjadi indikasi adanya gangguan (inflamasi) pada hati (Gaze D.C., 2007).

SGPT mencerminkan keutuhan atau intergrasi sel-sel hati, sehingga adanya peningkatan enzim ini dapat mencerminkan tingkat kerusakan sel-sel hati. SGPT lebih dipilih sebagai indikator kerusakan hati, karena merupakan suatu enzim yang secara spesifik dihasilkan pada sel-sel hepar (hepatosit) jadi lebih spesifik untuk penyakit hati dibandingkan dengan enzim lain. Sedangkan enzim transaminase lainnya seperti SGOT adalah enzim yang hanya sebagian terdapat pada hati, serta sebagiannya lagi ditemukan dalam otot rangka, ginjal, dan pankreas Sehingga enzim ini kurang spesifik untuk penyakit hati (Gaze, 2007). Dengan adanya hal ini maka diperlukanlah pertimbangan terhadap penggunaan zat ataupun bahan yang dapat melindungi atau mencegah kerusakan hati akibat paparan zat-zat toksik tertentu yang dapat menyebabkan hepatotoksisitas.

Pemanfaatan bahan-bahan alam sebagai obat tradisional mulai dikembangkan. Hal ini disebabkan masyarakat menyadari efek samping yang ditimbulkan oleh obat-obat sintetis lebih besar, selain itu juga karena cepat meramunya (mudah dibuat) dan mudah untuk memperolehnya. Oleh karena itu obat tradisional merupakan bidang yang masih banyak diminati untuk diteliti. Perkembangan penelitian berjalan cepat sekali, antara lain dipacu oleh beberapa hal seperti diperlukannya senyawa-senyawa untuk mengatasi berbagai macam penyakit salah satunya penyakit Hepar, dengan menggunakan bahan alam yang bersifat hepatoprotektif. Maka dari itu, peneliti tertarik menguji efek hepatoprotektif ekstrak daun kersen pada tikus yang diinduksi dengan minuman ringan. Minuman ringan yang digunakan peneliti yaitu Coca Cola. dengan mengonsumsi soft drink yang juga dikaitkan dengan resiko penyakit hati, Penelitian terbaru menunjukkan bahwa peningkatan konsumsi soft drink berkaitan dengan Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). Soft drink mengandung gula tambahan yang tinggi, seperti fruktosa dan aspartam yang dapat meningkatkan peroksidasi lipid yang menyebabkan banyaknya lipid mengendap dan terakumulasi di hepatosit, kelainan pada enzim dan akhirnya menyebabkan perlemakan hati atau berlanjut menjadi kerusakan hati. (Murti FK, Amarwati S, Wijayahadi N).

Pada dasarnya, Hepar memiliki antioksidan untuk menangkal radikal bebas yang ditimbulkan oleh obat, zat toksik, zat metabolit toksik atau agen non-infeksius lainnya. Apabila jumlah radikal bebas berlebihan diantaranya diakibatkan oleh minuman ringan, maka fungsi hepar akan terganggu dan antioksidan alami hepar tidak mampu lagi melawan oksidan tersebut sehingga

hepar membutuhkan antioksidan eksogen. Soft drink adalah minuman yang tidak mengandung alkohol. Berdasarkan pemanisnya, ada dua jenis soft drink yang beredar yaitu soft drink reguler dengan pemanis fruktosa (High Corn Fructose Syrup, HCFS) dan soft drink diet dengan pemanis non kalori (aspartam).

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia Calabura*) dapat memberikan efek hepatoprotektif pada tikus putih jantan yang diinduksi dengan minuman ringan?
2. Apakah Perbedaan dosis mempengaruhi efek hepatoprotektif ekstrak daun kersen (*Muntingia Calabura*) ?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui efek hepatoprotektif ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia Calabura*) Pada tikus putih jantan yang diinduksi dengan minuman ringan
2. Mengetahui perbedaan dosis yang mempengaruhi efek hepatoprotektif ekstrak daun kersen (*Muntingia Calabura*)

1.4 Manfaat Penelitian

1. Dapat menjadi dasar atau pelengkap informasi mengenai khasiat Ekstrak Etanol daun kersen sebagai hepatoprotektif dari paparan senyawa kimia yang dapat merusak sel hepar
2. Dapat menjadi referensi pengguna ekstrak daun kersen dengan dosis yang sesuai dalam menurunkan kerusakan pada sel hepar.

1.5 Hipotesis Penelitian

A. H0 : Tidak ada pengaruh pemberian efek hepatoprotektif ekstrak etanol daun kersen pada tikus (*rattus novergicus*) yang diinduksi minuman ringan.

H1 : Adanya pengaruh pemberian ekstrak etanol daun kersen terhadap sel hepar tikus yang diinduksi minuman ringan.

B. H0 : tidak ada pengaruh yang berbeda dari pemberian berbagai variasi dosis pada efek hepatoprotektif ekstrak etanol daun kersen yang diinduksi dengan minuman ringan.

H1 : adanya pengaruh yang berbeda dari pemberian berbagai variasi dosis pada efek hepatoprotektif ekstrak etanol daun kersen yang diinduksi dengan minuman ringan.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 TANAMAN KERSEN (*Muntingia Calabura*)

2.1.1 Taksonomi Tanaman Kersen

Tanaman Kersen Mempunyai nama latin *Muntingia Calabura* Linn.

Dalam sistematik (taksonomi) tumbuhan, kedudukan tanaman kersen diklasifikasikan sebagai berikut :

Kingdom : Plantae (Tumbuhan)

Subkingdom : Tracheobionta (Tumbuhan berpembuluh)

Super Divisi : Spermatophyta (Menghasilkan biji)

Divisi : Magnoliophyta (Tumbuhan berbunga)

Kelas : Magnoliopsida (berkeping dua/dikotil)

Sub Kelas : Dilleniidae

Ordo : Malvales

Famili : Elaeocarpaceae

Genus : *Muntingia*

Spesies : *Muntingia calabura* L. (Sari, 2012).

2.1.2 Morfologi Tanaman Kersen

Kersen merupakan tanaman buah tropis yang mudah dijumpai di pinggir jalan. Nama tanaman ini beragam di beberapa daerah, antara lain kerukup siam (Malaysia), jamaican cherry (Inggris), talok (Jawa), ceri (Kalimantan) dan lain-lain. Kersen biasanya ditemui dengan ukuran kecil, pohonnya selalu hijau terus menerus, berbunga dan berbuah sepanjang

tahun. Tanaman kersen mempunyai ketinggian 3-12 meter. Percabangannya mendatar, menggantung ke arah ujung, berbulu halus, daunnya tunggal, berbentuk bulat telur sampai berbentuk lanset, pangkal lembaran daun yang nyata tidak simetris, dengan ukuran (4-14) cm x (1-4) cm, tepi daun bergerigi, lembaran daun bagian bawah berbulu kelabu. Bunga tumbuhan kersen terletak pada satu berkas yang letaknya supra-aksilar dari daun bersifat hemaprodit. Buahnya mempunyai tipe buah buni, berwarna merah kusam bila masak, dengan diameter 15 mm, berisi beberapa ribu biji yang kecil, terkubur dalam daging buah yang lembut (Haki,2009).



Gambar 2.2 Daun Kersen (Kosasih, 2013)

2.1.3 Kandungan Senyawa Daun Kersen

Ekstrak Daun kersen mengandung alkaloid, tanin, saponin, flavonoid, polifenol, flavonol (kaemferol dan kuersetin) serta proantosianidin dan sianidin, Serta setiap 100 gram tanaman ini memiliki kandungan : 76,3 g air, 2,1 g protein, 2,3 g lemak, 17,9 g karbohidrat, 4,6 g serat, 125 mg kalsium, 94 mg fosfor, 0,015 mg vitamin A, 90 mg vitamin C. Nilai energinya 380 kJ/100 g, air (77,8 g), protein (0,38 g), lemak (1,56 g), karbohidrat (17,9 g), serat (4,6 g), kalsium (124,6g), fosfor (84 mg), besi (1,18 g), tanin (0,55 g) dan kandungan vitamin (80,5 mg) (Lim. 2012). Flavonoid yang

terkandung dalam ekstrak daun kersen memiliki aktivitas biologi seperti antimikroba, antihipertensi, antidiabetes, antivirus, antioksidan, merangsang pembentukan estrogen, dan mengobati gangguan fungsi hati (Binawati dan Amilah, 2013).

2.1.4 Kegunaan Daun Kersen

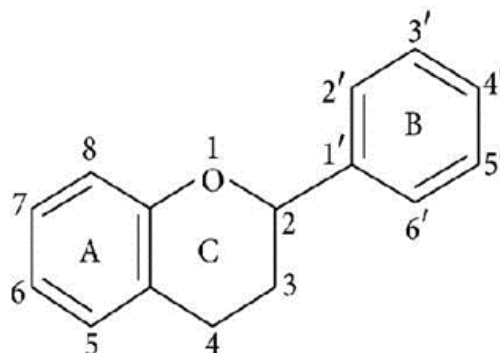
Manfaat daun kersen telah lama digunakan oleh masyarakat untuk berbagai keperluan pengobatan, antara lain batuk, sakit kuning, dan asam urat (Isnarianti et al., 2013). Daun kersen secara ilmiah memiliki sifat antipiretik, antiinflamasi, antibakteri, dan antiseptik alami (Mahardika, 2014). Saponin dan flavonoid dalam daun kersen berperan sebagai antioksidan yang dapat mensekresi insulin. Manfaat ilmiah daun kersen dapat dimanfaatkan dalam pengobatan antihipertensi dan antikolesterol (Andareto, 2015). Ekstrak daun kersen dapat berperan sebagai antibakteri sebab memiliki zat aktif yang mampu menghambat pertumbuhan dari bakteri. Zat aktif yang berperan sebagai antibakteri dalam daun kersen adalah flavonoid, saponin, dan tannin (Prasetyo, 2015).

Daun kersen digunakan sebagai obat sakit kepala dan anti radang dikarenakan kandungan senyawa kimianya yang beragam yaitu; flavonoid, tannin, triterpenoid, saponin dan polifenol yang menunjukkan aktivitas antioksidatif dan antimikroba. Selain itu tumbuhan kersen sangat bermanfaat sebagai obat batuk, obat sakit kepala, antiinflamasi, antioksidan, antikanker, antinosiseptik, antibakteri dan kardioprotektif. (Lim., 2012).

2.1.5 Senyawa Kimia Daun Kersen (*Muntingia Calabura*)

1. Flavonoid

A. Monografi



Gambar 2.5 Struktur Umum Flavonoid (Kumar et al., 2013)

Flavonoid memiliki kerangka dasar 15 atom karbon yang terdiri dari dua cincin benzen (C_6) terikat pada suatu rantai propana (C_3) sehingga membentuk suatu susunan $C_6-C_3-C_6$ susunan ini dapat menghasilkan 3 jenis senyawa flavonoid, yaitu : flavonoid atau ,3-diaril propana, isoflavonoid atau 1,2-diaril propana dan neoflavonoid atau 1,1 diaril propana (Ishak, 2018). flavonoid adalah metabolit sekunder yang banyak dijumpai di berbagai tumbuhan hijau sehingga dapat ditemukan pada setiap ekstrak tumbuhan.

Cheng et al (2006) dan Zakaria et al (2007) melaporkan bahwa kersen yang mengandung flavonoid mempunyai khasiat hipotensi, antinosiseptik, antioksidan, antiproliferatif dan antimikroba melalui isolasi staphylococcus. Flavonoid dalam daun kersen memiliki potensi sebagai antioksidan, hepatoprotektor, analgesik, antiinflamasi, anti kanker dan antiplatelet. Daun kersen mengandung senyawa

flavonoid, saponin, polifenol dan tannin sehingga dapat digunakan sebagai antioksidan (Mintowati, Setya dan Maria, 2013). Terdapat penelitian bahwa tumbuhan yang mengandung senyawa metabolit sekunder berupa flavonoid dan fenol berguna sebagai penangkap radikal bebas, sebagai antioksidan (Nishantini, et al., 2012). Senyawa flavonoid pada daun kersen melepaskan energi transduksi terhadap membran sitoplasma bakteri serta menghambat motilitas bakteri. Mekanisme kerjanya dengan cara mempengaruhi fungsi sel yaitu mendenaturasi protein sel yang terdapat pada dinding sel bakteri akan terhambat (Zakaria et al., 2010).

B. Isolasi

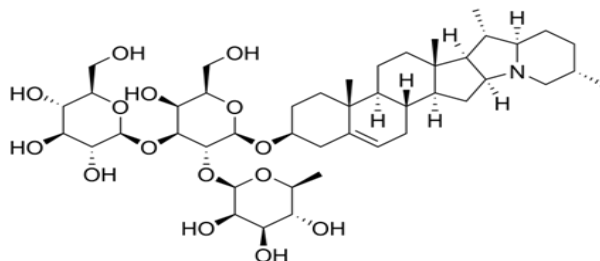
Proses diawali dengan ekstraksi. Ekstraksi adalah pemisahan kandungan senyawa kimia dari jaringan tumbuhan ataupun hewan dengan menggunakan pelarut tertentu. Prinsip dari metode ekstraksi ini adalah didasarkan pada distribusi zat terlarut dengan perbandingan tertentu dua pelarut yang tidak saling bercampur. Batasannya adalah zat terlarut dapat ditransfer pada jumlah yang berbeda dalam kedua fase pelarut (Departemen Kesehatan RI, 2008).

C. Identifikasi Senyawa Flavonoid

Dilakukan dengan metode uji sianidin. Prinsip reaksi ini adalah reaksi reduksi yaitu dengan penambahan logam Mg dalam suasana asam. Jika positif flavonoid dan memberikan warna merah sampai ungu. Warna yang terbentuk dapat bervariasi tergantung pada jenis yang ada.

2. Saponin

A. Monografi



Gambar 2.5 Struktur Umum Saponin (Harbone, 1987)

Saponin adalah glikosida tripena dan sterol yang telah terdeteksi dalam lebih 90 suku tumbuhan. Saponin adalah senyawa aktif permukaan yang bersifat seperti sabun dan dapat diidentifikasi kemampuannya membentuk busa dan menghemolisis sel darah (Harborne 1987).

B. Identifikasi Saponin

Pada uji saponin positif bila ditambahkan dengan aquadest panas akan terbentuk busa atau buih selama 15 menit. Timbulnya busa menunjukkan adanya glikosida yang mempunyai kemampuan membentuk buih dalam air yang terhidrolisis menjadi glukosa dan senyawa lainnya.

C. Penetapan Kadar Saponin

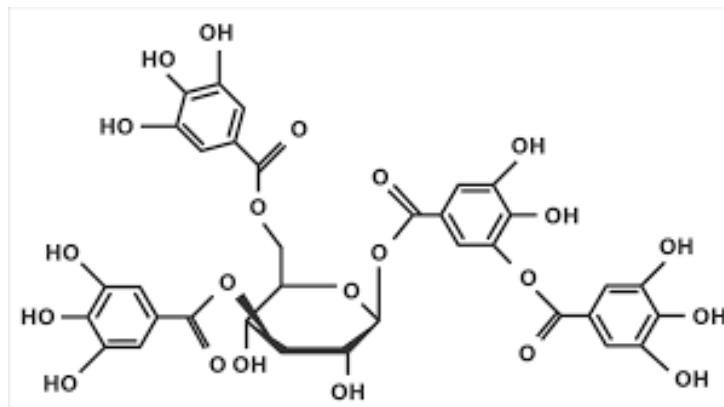
Buat standar saponin 100 ppm dan menotolkannya sebanyak 5 mL, mengemulsi campuran tersebut dengan eluen dengan CHCl_3 , etanol, etil asetat selama 45 menit, ukur dengan scanner TLC pada panjang gelombang 301 nm.

D. Isolasi Saponin

Dapat dilakukan dengan cara menimbang, mencuci, dan mengeringkan terlebih dahulu, kemudian diekstraksi. Ekstraksi dapat dilakukan dengan cara maserasi, perkolasi dan sokletasi menggunakan pelarut dan dibebaskan dari senyawa-senyawa non polar menggunakan N-heksan dan Kloroform, lalu difraksinasi dengan pelarut yang cocok dan selanjutnya dilakukan tahap kromatografi (Harbone, 1987).

3. Tanin

A. Monografi



Gambar 2.5 Struktur Umum Tanin (Harborne, 1987)

Tanin merupakan salah satu jenis senyawa yang termasuk ke dalam golongan polifenol yang terdapat pada tumbuhan. Secara terapeutik, tanin berfungsi untuk mengobati diare, menghentikan pendarahan, dan mengobati ambien (Lenny, 2006). Tanin dapat bereaksi dengan protein mukosa dan sel epitel usus untuk menghambat penyerapan lemak (Harborne, 1987). Tanin memiliki sifat seperti kemampuan membentuk larutan koloidal yang bereaksi

asam dalam air, mengendapkan larutan gelatin dan larutan alkaloid, tidak dapat mengkristal, larutan alkali mampu mengoksidasi oksigen, dan mengendapkan protein dari larutannya dan bersenyawa dengan protein tersebut sehingga tidak dipengaruhi oleh enzim proteolitik (Harborne, 1987)

B. Isolasi

Isolasi dengan menggunakan kromatografi kolom terbuka dengan eluen campuran metanol, etil asetat, asam asetat. Gelatin ditambahkan untuk memilih fraksi mana yang kaya akan senyawa tanin.

C. Identifikasi

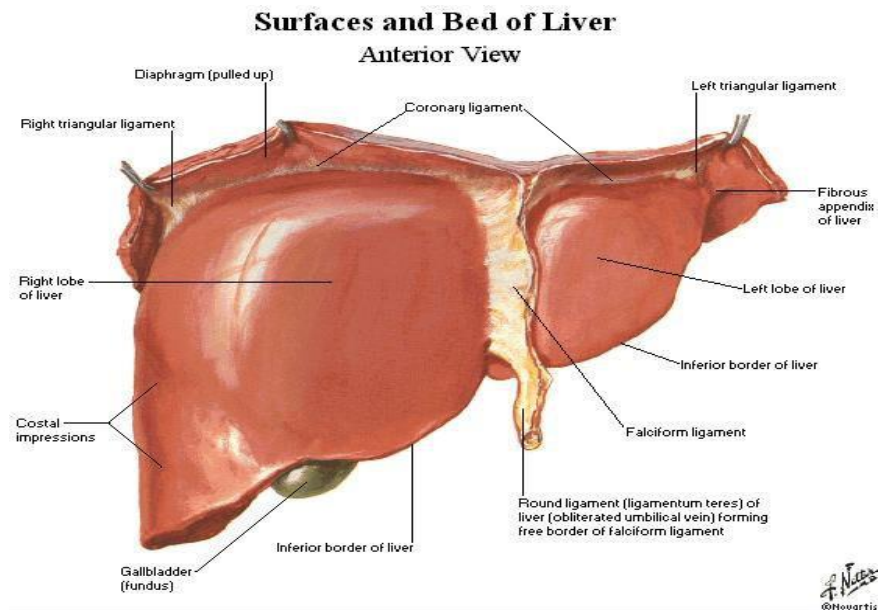
Untuk identifikasi adanya tanin menggunakan larutan uji FeCl_3 , gelatin test, uji penambahan kalium ferisianida, dan uji untuk asam klorogenik. Jika menunjukkan warna biru tinta atau hitam maka positif mengandung senyawa tanin.

D. Penetapan Kadar

Penetapan kadar tanin dapat dilakukan dengan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 190 nm-380 nm (pada daerah ultraviolet) atau panjang gelombang 380 nm-780 nm (pada daerah cahaya tampak).

2.2 HATI

2.2.1 Anatomi Dan Fisiologi Hati



Gambar 2.2. Anatomi Hepar (Netter, 2006)

Hepar atau hati adalah organ terbesar yang terletak di sebelah kanan atas rongga abdomen. Pada kondisi hidup hati berwarna merah tua karena kaya akan persediaan darah (Sloane, 2004). Hati merupakan kelenjar terbesar dalam tubuh manusia dengan berat kurang lebih 1,5 kg (Junqueira & Carneiro, 2007). Sebagian besar hepar terletak di profunda arcus costalis dextra dan hemidiaphragma dextra memisahkan hepar dari pleura, pulmo, pericardium, dan cor. Hepar terbentang ke sebelah kiri untuk mencapai hemidiaphragma sinistra (Snell, 2006).

Hepar terbagi menjadi empat lobus, yakni lobus dextra, lobus caudatus, lobus sinistra, dan lobus caudatus. Terdapat lapisan jaringan ikat yang tipis, disebut dengan kapsula Glisson, dan pada bagian luar ditutupi oleh peritoneum. Darah arteria dan vena berjalan di antara

sel-sel hepar melalui sinusoid dan dialirkan ke vena centralis. Vena centralis pada masing-masing lobulus bermuara ke venae hepaticae. Dalam ruangan antara lobulus-lobulus terdapat canalis hepatis yang berisi cabang-cabang arteria hepatica, vena portae hepatis, dan sebuah cabang ductus choledochus (trias 12 hepatis). Darah arteri dan vena berjalan di antara sel-hepatosit melalui sinusoid dan dialirkan ke vena sentralis (Snell, 2012).

Unsur utama struktur hepar adalah sel-hepatosit atau hepatosit. Hepatosit saling bertumpukan dan membentuk lapisan sel, mempunyai satu atau dua inti yang bulat dengan satu atau lebih nukleolus. Hepatosit berkelompok dalam susunan-susunan saling berhubungan sedemikian rupa sehingga membentuk suatu unit struktural, yang dinamakan lobulus hepar. Struktur lobulus dapat dikelompokkan dalam 3 golongan yang berbeda. Pertama yaitu lobulus klasik yang merupakan suatu bangun berbentuk heksagonal dengan vena sentralis sebagai pusat. Kedua, saluran portal, merupakan bangunan berbentuk segitiga dengan vena sentralis sebagai sudut-sudutnya dan segitiga Kiernan atau saluran portal sebagai pusat. Ketiga, asinus hepar yang merupakan unit terkecil hepar (Junquiera & Carneiro, 2012).

Hepatosit tersusun atas ribuan lobulus kecil dan setiap lobulus memiliki 3 sampai 6 area portal di bagian perifer dan suatu venula yang disebut vena centralis di bagian pusatnya. Taut celah juga terdapat di antara hepatosit, yang memungkinkan tempat komunikasi antar sel dan koordinasi aktivasi sel-sel. Zona portal di sudut lobulus terdiri atas trias

porta, yaitu jaringan ikat dengan suatu venula (cabang vena porta), arteriol (cabang arteri hepatica), dan ductus epitel kuboid (cabang sistem ductus biliaris) (Junqueira & Carneiro, 2012).

Hepatosit memiliki banyak retikulum endoplasma (RE) kasar dan halus. Retikulum endoplasma (RE) kasar untuk sintesis protein plasma yang menimbulkan sifat basofilia sitoplasma serta sering lebih jelas di hepatosit dekat area portal, sedangkan RE halus terdistribusi difus di seluruh sitoplasma. Organel ini bertanggung jawab atas proses oksidasi, metilasi, dan konjugasi yang diperlukan untuk menginaktifkan atau mendetoksifikasi berbagai zat sebelum diekskresi. Retikulum endoplasma (RE) halus merupakan suatu sistem labil yang segera bereaksi terhadap molekul yang diterima hepatosit (Junqueira & Carneiro, 2012).

Hepatosit mengeluarkan empedu ke dalam saluran yang halus disebut kanalikulus biliaris (canaliculus bilier) yang terletak di antara hepatosit. Kanalikulus menyatu di tepi lobulus hepar di daerah porta sebagai ductus biliaris. Ductus biliaris kemudian mengalir ke dalam ductus hepaticus yang lebih besar yang membawa empedu keluar dari hepar. Di dalam lobulus hepar, empedu mengalir di dalam kanalikulus biliaris dari hepar. Di dalam lobulus hepar, empedu mengalir di dalam kanalikulus biliaris ke ductus biliaris di daerah porta, sementara darah dalam sinusoid mengalir ke vena centralis, sehingga empedu dan darah tidak bercampur (Eroschenko, 2012).

2.2.2 Fungsi Hati

Menurut Guyton & Hall (2008), hati mempunyai beberapa fungsi yaitu:

A. Metabolisme Karbohidrat

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

B. Metabolisme Lemak

Fungsi hati yang berkaitan dengan metabolisme lemak, antara lain: mengoksidasi asam lemak untuk menyuplai energi bagi fungsi tubuh yang lain, membentuk sebagian besar kolesterol, fosfolipid dan lipoprotein, membentuk lemak dari protein dan karbohidrat.

C. Metabolisme Protein

Fungsi hati dalam metabolisme protein adalah deaminasi asam amino, pembentukan ureum untuk mengeluarkan amonia dari cairan tubuh, pembentukan protein plasma, dan interkonversi beragam asam amino dan membentuk senyawa lain dari asam amino.

D. Lain- Lain

Fungsi hati yang lain diantaranya hati merupakan tempat penyimpanan vitamin, hati sebagai tempat menyimpan besi dalam bentuk feritin, hati membentuk zat-zat yang digunakan untuk koagulasi darah dalam jumlah banyak hormon dan zat lain.

2.2.3 Kerusakan Pada Hati

1. Perlemakan hati (Steatosis)

Steatosis hepatosit terjadi pada jejas hipoksik dan berbagai

bentuk jejas toksik atau metabolik (Kumar et al., 2009). Steatosis dapat disebabkan oleh peningkatan jumlah lemak yang mencapai hepar melalui aliran darah atau limfatik, peningkatan sintesis atau penurunan oksidasi lemak dalam hepar, dan penurunan transportasi very low density lipoprotein (VLDL) dari hepar (Dienstag & Isselbacher, 2000). Steatosis dapat berupa steatosis mikrovesikuler dan makrovesikuler. Steatosis mikrovesikuler bila terbentuk vakuola kecil namun tidak mendesak inti, sedangkan steatosis makrovesikuler terjadi bila vakuola-vakuola bergabung membentuk vakuola besar dan hampir semua hepatosit terisi butiran lemak berukuran besar.

2. Nekrosis Hati

Nekrosis merupakan kematian sel hati yang ditandai dengan rusaknya struktur lobulus hati. Manifestasi dari toksikan yang berbahaya dapat menimbulkan nekrosis. Perubahan biokimia yang terjadi bersifat kompleks dan berbagai hepatotoksikan bekerja melalui berbagai mekanisme. Mekanisme terjadinya nekrosis diantaranya hepatotoksikan secara kovalen mengikat protein dan lipid tidak jenuh dan menyebabkan peroksidasi lipid.

3. Kolestasis

Kolestasis merupakan kerusakan hati yang bersifat akut disebabkan karena aktivitas ekskresi empedu pada membrane kanalikuli biliaris. Penyakit kolestatis lebih jarang ditemukan dibandingkan dengan perlemakan hati dan nekrosis.

4. Sirosis Hati

Sirosis ditandai oleh adanya septa kolagen yang tersebar di sebagian hati. Kumpulan hepatosit muncul sebagai nodul yang dipisahkan oleh lapisan seberat ini.

2.2.4 Hubungan SGOT, SGPT dengan kerusakan hati

Serum Glutamic Pyruvate Transaminase (SGOT) adalah enzim yang terdapat di dalam sel hati. Fungsinya adalah mengkonversi senyawa aspartat dan alfa-ketoglutarat menjadi oksaloasetat dan glutamat, dan sebaliknya. SGOT disebut juga dengan AST atau aspartate aminotransferase. Jika sel hati normal, maka SGOT dan SGPT tetap berada di dalam sel. Tidak ada atau hanya sedikit yang keluar dari sel dan masuk ke pembuluh darah. Lain halnya jika sel hati rusak dan dindingnya pecah, SGOT dan SGPT akan keluar sel dan masuk ke aliran darah. Akibatnya, kadar SGOT dan SGPT yang harusnya tidak ada atau rendah dalam darah, menjadi tinggi. Keadaan-keadaan yang dapat menyebabkan kerusakan sel hati antara lain penyakit hepatitis virus, perlemakan hati, keracunan obat, dan lain sebagainya. Keadaan ini, seringkali menyebabkan kadar SGOT dan SGPT tinggi (Candra, 2013)

Hati berperan dalam metabolisme beberapa obat eksogen dan hormon endogen. Metabolisme terjadi melalui beberapa sistem enzim yang terlibat dalam transformasi biokimiawi seperti efek lintas pertama dalam aliran darah dari keseluruhan saluran pencernaan yang melewati hati melalui sirkulasi portal (Batticaca, 2009).

Transaminase atau aminotransaminase merupakan suatu enzim intraseluler yang terlibat dalam metabolisme karbohidrat dan asam amino.

Kelompok enzim ini bekerja sebagai katalisator dalam proses pemindahan gugus amino, yang melibatkan asam alfa amino (asam aspartat, asam alanin) dan asam alfa keto (asam ketoglutarat) Fong (2005) dalam Umniyah (2007). Enzim ini akan mengkatalisis pembebasan gugus α -amino dari kebanyakan L-amino yang dikenal dengan transaminasi. Gugus α -amino dipindahkan secara enzimatik ke atom karbon α pada α -ketoglutarat sehingga dihasilkan asam α keto. Reaksi ini menyebabkan amino α ketoglutarat membentuk L-glutamat. Tujuan dari transaminasi adalah mengumpulkan gugus amino dari berbagai asam amino dalam bentuk hanya satu asam amino, yakni L-glutamat (Lehninger, 1982).

Beberapa transaminase yang paling penting berdasarkan dengan molekul pemberi aminonya adalah :

(1) Glutamat Piruvat Transaminase (GPT) merupakan enzim yang banyak ditemukan pada organ hati terutama pada mitokondria. GPT memiliki fungsi yang sangat penting dalam pengiriman karbon dan nitrogen dari otot ke hati. Dalam otot rangka, piruvat ditransaminasi menjadi alanin sehingga menghasilkan penambahan rute transport nitrogen dari otot ke hati (King, 2006). Enzim GPT ini lebih spesifik ditemukan pada hati terutama di sitoplasma sel-sel parenkim hati.

(2) Glutamat Oksaloasetat Transaminase (GOT) merupakan enzim yang banyak ditemukan pada organ hati terutama pada sitosol. GOT diperlukan oleh tubuh untuk mengurangi kelebihan amonia (Miles,

2003). Enzim GOT ini lebih spesifik ditemukan pada organ jantung, otot, pankreas, paru-paru dan juga otot skelet (Ganong, 1980).

Seperti yang telah dijelaskan di atas bahwa GOT yang sekarang lebih dikenal dengan Aspartat Transaminase (AST) maupun GPT atau Alanin Transaminase (ALT) merupakan enzim yang banyak terdapat dalam organ hati. Karena itu peningkatan kadar enzim ini pada serum dapat dijadikan indikasi terjadinya kerusakan jaringan yang akut. Ketika terjadi kerusakan pada hati, maka sel-sel hepatositnya akan lebih permeabel sehingga enzim ini bocor ke dalam pembuluh darah sehingga menyebabkan kadarnya meningkat pada serum (Sherlock, 1993). Peningkatan kadar SGPT terjadi jika adanya pelepasan enzim secara intraseluler ke dalam darah yang disebabkan nekrosis sel-sel hati atau adanya kerusakan hati akut (Wibowo, 2008). Ahmed et al., (2008), menyatakan bahwa kebocoran enzim seluler ke dalam plasma merupakan penanda terjadinya kerusakan sel hati. Ketika membran plasma rusak akibat senyawa toksik atau radikal bebas, berbagai macam enzim yang berada di sitosol akan masuk ke dalam peredaran darah diakibatkan adanya perbedaan permeabilitas membran sel sehingga kadar enzim aminotransferase dalam darah meningkat. Sel-sel yang mati dan nekrotik melepaskan isinya ke dalam aliran darah sehingga konsentrasi SGOT dan SGPT serum meningkat. (Suyono, 1996).

Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT) dalam keadaan normal memiliki kadar yang tinggi dalam sel hati. Jika terjadi peningkatan yang dominan dari kadar enzim ini, maka ada kemungkinan

terjadi suatu proses yang mengganggu sel hati. Apabila hati mengalami kerusakan, enzim GPT akan dilepas ke dalam darah sehingga terjadi peningkatan kadar enzim GPT dalam darah (Handoko, 2003).

Serum Glutamic Oksaloasetic Transaminase (SGOT), dalam keadaan normal memiliki kadar yang tinggi dalam jantung. Jika terjadi peningkatan kadar enzim ini dalam darah, maka dapat diduga bahwa telah terjadi kelainan (Handoko, 2003).

Mayes et al., (1991) mengungkapkan bahwa, enzim SGPT lebih banyak terdapat pada hati dari pada enzim SGOT. Enzim SGPT lebih spesifik untuk mendeteksi kerusakan hati. Enzim SGPT terletak di dalam sitosol/sitoplasma yang berperan dalam metabolisme asam amino, dan mengkatalis pemindahan gugus NH_2 dari asam amino alanin ke asam amino α -keto glutarat. Sehingga, terbentuk α -keto yang lain yang berasal dari alanin yaitu glutarat dan α -keto piruvat berupa asam glutamate (Sodikin, 2002).

2.3 HEPATOPROTEKTOR

Hepatoprotektor adalah suatu senyawa atau zat yang berkhasiat melindungi sel sekaligus memperbaiki jaringan hati yang rusak akibat

pengaruh zat toksik Mekanisme kerja dari hepatoprotektor adalah dengan mendetoksifikasi senyawa racun baik yang masuk dari luar maupun yang terbentuk di dalam tubuh. Beberapa tanaman alami telah diketahui memiliki fungsi sebagai hepatoprotektor. Hal ini berkaitan dengan komponen dari tanaman yang kaya akan antioksidan yang dapat melindungi hati dari kerusakan akibat induksi hepatoksin (Hadi, 2000).

Hepatosit mengeluarkan empedu ke dalam saluran yang halus disebut dengan kanalikulus biliaris (canaliculuc bilifer) yang terletak diantara hepatosit kanalikulus menyatu di lobulus hepar di daerah porta sebagai duktus biliaris. Duktus biliaris kemudian mengalir ke duktus hepatikus yang lebih besar yang membawa eempedu keluar dari hepar. Di dalam lobulus hepar empedu mengalir di dalam kanalikulus biliaris ke duktus biliaris ke daerah porta, sememntara darah dalam sinusoid ke vena sentralis. Akibatnya, empedu dan darah tidak bercampur. (Arthawani, 2021)

Sel-sel hepar berbentuk polihedral dengan 6 atau lebih permukaan dan garis tengah lebih kurang 20-30 μm . sitoplasma hepatosit bersifat eosinofili terutama karena banyak mengandung mitokondria dan sejumlah retikulum endoplasma licin. Permukaan setiap sel hepar berhubungan dengan dinding sunusoid melalui celah Disse dan dengan permukaan sel hepatosit lainnya. Tempat dua hepatosit saling bertemu terbentuk celah tubular diantaranya yang dikenal dengan kanalikulus billiaris. Aliran empedu berjalan berlawanan arah dengan aliran darah, yaitu dari pusat lobulus klasik ke tepiannya. Di tepi, empedu memasuki duktulus biliaris atau saluran Hering yang terdiri atas sel-sel kuboid dengan sitoplasma bening dan sedikit organel.

Setelah menempuh jarak yang pendek, duktulus ini melintasi hepatosit pembatas lobulus dan berakhir dalam duktus biliaris dalam triad portal. Duktulus biliaris dilapisi oleh epitel kuboid atau silinder dan memiliki selubung jaringan ikat jelas. Duktulus ini berangsur-angsur akan membesar dan bergabung membentuk duktus hepatikus kiri dan kanan (Arthawani, 2021)

Hepatosit memiliki banyak retikulum endoplasma kasar maupun licin. Dalam hepatosit, retikulum endoplasma kasar membentuk kelompokan tersebar dalam sitoplasma disebut badan basofilik. Beberapa protein seperti albumin darah dan fibrinogen disintesis pada polisom dalam retikulum endoplasma kasar (Arthawani, 2021). Setiap sel hepar mengandung lebih kurang 2000 mitokondria. Unsur sel lain yang bisa dijumpai adalah tetes lipid yang sangat bervariasi jumlahnya. Lisism hepatosit penting pada pergantian dan perombakan organel intraselular. Peroksikom banyak terdapat dalam hepatosit. Selain itu, juga banyak kompleks golgi yang dijumpai pada sel hepar sekitar 50 per sel. Setiap kompleks terdiri atas sisterna gepeng, vesikel kecil, dan vakuol lebih besar yang terletak dalam kanalikuli biliaris. Fungsi organel ini mencakup pembentukan lisosom dan sekresi protein plasma misalnya albumin, glikoprotein misalnya transferin, dan lipoprotein misalnya very low density lipoprotein. (Arthawani, 2021).

BAB III. METODE PENELITIAN

3.1 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan mulai Januari sampai dengan Mei 2023 di

laboratorium Farmasi Universitas Perintis Indonesia dan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas.

3.2 Alat, Bahan Penelitian dan Hewan Uji

3.2.1 Alat

Kandang mencit, Rak tabung reaksi, spuit, objek glass, kaca arloji, Timbangan analitik, timbangan hewan, lumpang dan stamper, beaker glass, corong Buchner, *rotary evaporator*, oven, tanur, desikator, batang pengaduk, krus porselen, tabung reaksi, *waterbath chamber*, erlenmeyer, gelas ukur, labu ukur, neraca hewan, sonde oral 1 ml, alat bedah, tabung sentrifus, pipet mikro, Mikroskop, *centrifuge*.

3.2.2 BAHAN

Daun Kersen (*Muntingia Calabura*), minuman *soft drink*, Aquadest, etanol 70% , HCl 2N, pereaksi Mayer, pereaksi Dragendorf, serbuk Mg, FeCl₃, kloroform, CH₃COOH anhidrat, H₂SO₄ pekat, reagen SGPT, reagen SGOT (Diasys), NaCl 0,9%, Formalin 10%, Xilol, dan paraffin.

3.3 PROSEDUR KERJA

3.3.1 Pengambilan Sampel

Sampel yang digunakan dalam penelitian adalah daun kersen (*Muntingia Calabura*) yang berasal dari Lubuk Alung, Kabupaten Padang Pariaman, Sumatera Barat.

3.4.2 Pembuatan Simplisia

Daun kersen segar yang telah diambil kemudian dibersihkan dengan air, dan ditiriskan. Kemudian daun kersen dikering anginkan tanpa sinar matahari langsung selama 5 hari. Setelah kering sampel

dihaluskan dengan menggunakan blender. Daun kersen ini diambil dan dicuci bersih, kemudian dikeringkan diudara terbuka pada suhu ruangan dan tidak terkena cahaya matahari langsung. Setelah kering, daun kersen dihaluskan dengan menggunakan blender hingga menjadi serbuk simplisia. Simplisia daun kersen diekstraksi secara maserasi dengan menggunakan etanol 96 % dilakukan sesekali pengadukan. Ekstrak tersebut disaring menggunakan kapas lalu dilakukan maserasi sampai beberapa kali pengulangan maserat dikumpulkan. Selanjutnya uapkan maserat menggunakan rotary evaporator hingga didapatkan ekstrak kental (Departemen Kesehatan RI, 2000)

3.4.3 Penyiapan Hewan Coba

Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus Novergicus*), Berat Badan 20-30 gr, umur 2-3 bulan. Kondisi hewan adalah sehat. Jumlah Tikus putih (*Rattus Novergicus*) yang digunakan sebanyak 25 ekor yang dibagi menjadi 5 kelompok dan tiap kelompok terdiri atas 5 ekor.

3.4 PENETAPAN DOSIS

1. Dosis Penginduksi

Pada perhitungan dosis minuman ringan berkarbonasi yang digunakan dengan menentukan dosis berdasarkan dosis manusia dengan berat badan 70 kg dikonverasikan kepada tikus berat badan 200 g menggunakan tabel konversi Laurence-Bacarch (1964) dengan faktor konversi 0,018. Jika dosis minuman berkarbonasi dalam satu botol Coca-cola adalah 350 ml pada manusia yang diperkirakan dikonsumsi, maka konversi dosis minuman

berkarbonasi yang diberikan pada tikus adalah $0,018 \times 350 \text{ ml/hari} = 6,13 \text{ ml/hari}$ dibulatkan menjadi 6 ml (Laurence and Bacharach, 1964). Volume cairan yang dapat diberikan per oral tikus adalah 5 ml/200 g BB.

2. Dosis Ekstrak

Dosis 1 : 25 mg/kg BB

$$VAO = \frac{1}{100} \times 200 \text{ g} = 2 \text{ ml}$$

$$\begin{aligned} \text{Konsentrasi} &= \frac{\text{dosis gram BB} \times \text{gram BB}}{VAO} = \frac{25 \text{ mg}}{1000} \times 200 \text{ g} / 2 \text{ ml} \\ &= 2,5 \text{ mg/ml} \\ &= \frac{0,025}{100 \text{ ml}} \text{ g} \\ &= 0,25 \% \text{ b/v} \end{aligned}$$

Dosis 2 : 50 mg/kg BB

$$VAO = \frac{1}{100} \times 200 \text{ g} = 2 \text{ ml}$$

$$\begin{aligned} \text{Konsentrasi} &= \frac{\text{dosis gram BB} \times \text{gram BB}}{VAO} = \frac{50 \text{ mg}}{1000} \times 200 \text{ g} / 2 \text{ ml} \\ &= 5 \text{ mg/ml} \\ &= \frac{0,05}{100 \text{ ml}} \text{ g} \\ &= 0,5 \% \text{ b/v} \end{aligned}$$

Dosis 3 : 100 mg/kg BB

$$VAO = \frac{1}{100} \times 200 \text{ g} = 2 \text{ ml}$$

$$\begin{aligned}
\text{Konsentrasi} &= \frac{\text{dosis gram BB} \times \text{gram BB}}{VAO} = \frac{100 \text{ mg}}{1000} \times 200 \text{ g} / 2 \text{ ml} \\
&= 10 \text{ mg/ml} \\
&= \frac{0,1}{100 \text{ ml}} \text{ g} \\
&= 0,1 \% \text{ b/v}
\end{aligned}$$

3. Pembuatan Na CMC 0,5 %

Menurut Farmakope Indonesia edisi IV 1 gram Na CMC larut dalam 50 ml air panas. Timbang 0,5 g Na CMC, taburkan diatas 100 ml air panas, setelah 15 menit aduk kuat-kuat dalam lumpang sampai terbentuk suspensi yang homogen.

3.5 Pengelompokkan Hewan Uji dan Pengujian Hepatoprotektor

Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih jantan dengan berat badan 160-200 gram. Hewan uji diaklimatisasi di Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Perintis Indonesia selama 7 hari dengan pemberian makan dan minum yang cukup. Tikus yang digunakan adalah tikus yang sehat, selama waktu aklimatisasi berat badan naik atau menurun tidak lebih dari 10% serta menunjukkan tingkah laku normal. Tikus yang digunakan untuk penelitian ini dikelompokkan menjadi 5 kelompok, tiap kelompok dibagi menjadi 5 ekor Tikus putih, pengelompokannya sebagai berikut :

- a) Kontrol Negatif : Makan Biasa
- b) Kontrol Positif : Makan Biasa + Soft Drink
- c) Kelompok I : dosis ekstrak 25 mg/kgBB + soft drink 6 ml/hari
- d) Perlakuan II : dosis ekstrak 50 mg/kgBB + soft drink 6 ml/hari

e) Perlakuan III : dosis ekstrak 100 mg/kgBB + soft drink 6 ml/hari

Tikus dipelihara selama 14 Hari, pada Hari ke 15 dieutanasi menggunakan ketamin dan xylazin dengan dosis 0,2 ml lalu hati Tikus diambil untuk dibuat preparat.

3.6 Pemeriksaan Serum Darah SGOT dan SGPT

Pada hari ke-15 dilanjutkan dengan pemeriksaan kadar SGOT dan SGPT dilakukan di Laboratorium Fakultas Farmasi UPERTIS. Sampel yang digunakan yaitu (1) Serum, (2) Plasma dari seluruh tikus berjumlah 18 ekor. Pengambilan darah dilakukan melalui sinus orbitalis, canthus medialis mata ditusuk dengan menggunakan tabung mikrohematokrit sampai mengenai vena retro orbitalis. Darah ditampung dengan tabung Eppendorf sebanyak 3 ml dan disentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 15 menit. Cairan bening pada bagian atas dipipet dan dipindahkan ke tabung Eppendorf, selanjutnya serum digunakan untuk pemeriksaan uji SGOT dan SGPT dengan menggunakan alat fotometer 5010 V5. (Meisyayati et al., 2017). Pengukuran kadar SGPT dan SGOT dilakukan di Laboratorium Farmakologi Farmasi Universitas Perintis Indonesia. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah serum darah tikus putih jantan, Reagen SGPT 1 dan Reagen 2 Reagen SGOT 1 dan Reagen 2. Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah tabung reaksi, rak tabung, mikro pipet, yellow tip, blue tip, Fotometer 5010 V5. Alat Fotometer dikalibrasi untuk Pengukuran SGPT, mono-reagen SGPT dibuat dari campuran reagen 1 dan reagen 2 dengan perbandingan 1:4. Sebanyak 250 μ L mono reagen SGPT ditambahkan dengan 25 μ L standar SGPT, diaduk sampai homogen dan didiamkan selama 50 detik, kemudian

larutan diukur menggunakan alat fotometer 5010 V5 dan baca absorbansinya tiap menit ($\Delta A/\text{menit}$) selama 150 detik dalam panjang gelombang 340 nm dan temperature 37°C, setelah itu hitung selisih serapan tiap menit($\Delta A/\text{menit}$). Kemudian dimasukan ke dalam rentang SGPT yang telah ditetapkan, jika memenuhi syarat sesuai data pada petunjuk penggunaan alat maka alat microlab dapat digunakan untuk pengukuran SGPT (Rahayu et al., 2018).

Alat fotometer dikalibrasi untuk Pengukuran SGOT, mono reagen SGOT dibuat dari campuran reagen 1 dan reagen 2 dengan perbandingan 1:4. Sebanyak 250 μL mono reagen SGOT ditambahkan dengan 25 μL standar SGOT, diaduk sampai homogen dan didiamkan selama 50 detik, kemudian larutan diukur menggunakan alat fotometer portable Microlab 300 LX dan baca absorbansinya tiap menit ($\Delta A/\text{menit}$) selama 150 detik dalam panjang gelombang 340 nm dan temperature 37 °C, setelah itu, hitung selisih serapan tiap menit ($\Delta A/\text{menit}$). Kemudian dimasukkan ke dalam rentang SGOT yang telah ditetapkan, jika memenuhi syarat sesuai data pada petunjuk penggunaan alat maka alat microlab dapat digunakan untuk pengukuran SGOT (Rahayu et al., 2018). Selanjutnya pengukuran kadar SGPT dan SGOT, serum darah tikus beku dicairkan terlebih dahulu untuk dipreparasi dalam rangka penentuan kadar SGPT

dan SGOT menggunakan metode fotometri. Selanjutnya, sebanyak 250 μL mono reagen SGPT/SGOT ditambahkan dengan 25 μL serum sampel, diaduk sampai homogen dan didiamkan selama 50 detik, kemudian larutan diukur menggunakan alat fotometer 5010 V5 dan dibaca serapannya tiap menit ($\Delta A/\text{menit}$) selama 150 detik dalam panjang gelombang 340 nm dan

temperature 37 °C, setelah itu dihitung selisih serapan tiap menit ($\Delta A/\text{menit}$) (Rahayu et al., 2018).

3.7 Pembuatan Preparat Histopatologi

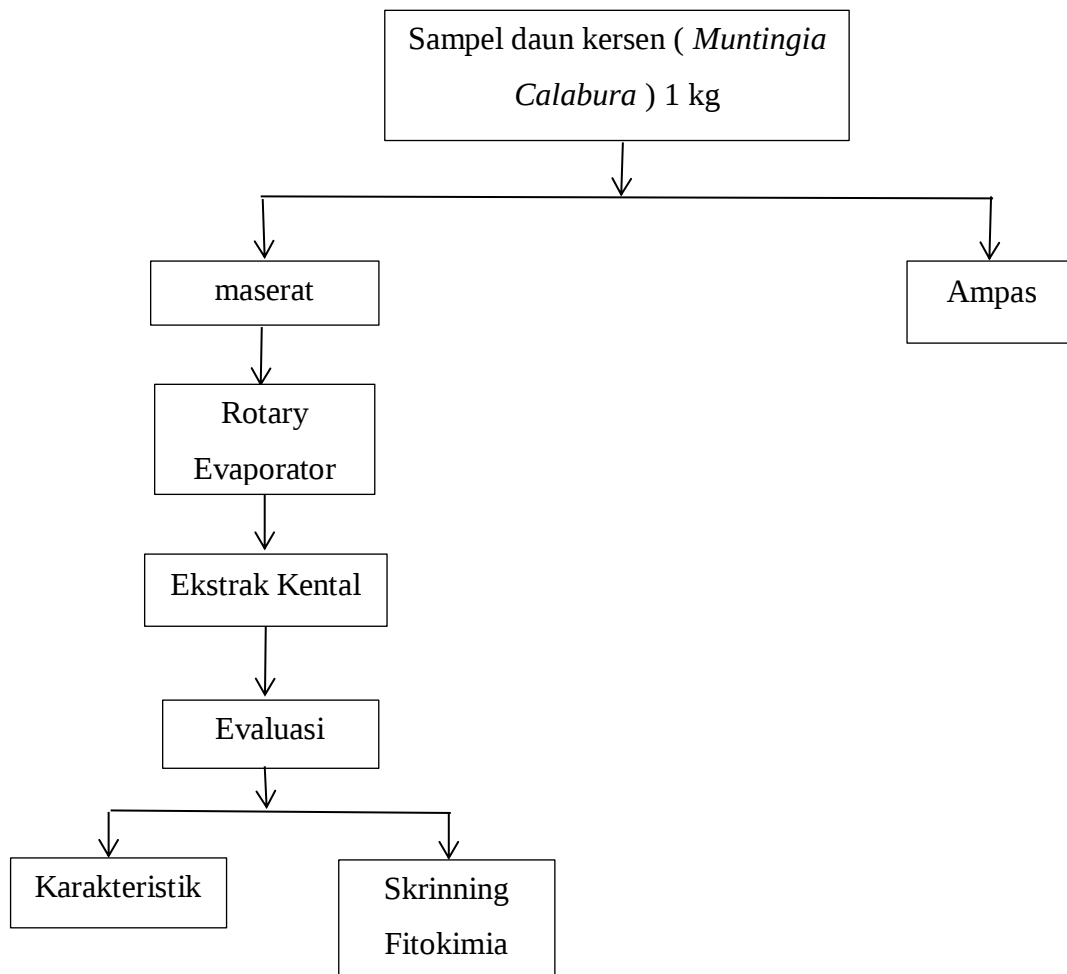
Tikus dibedah dimulai dari perut (abdomen) dan diteruskan hingga ke bagian dada (thorax). Selanjutnya diambil organ hati kemudian dicuci dengan NaCl fisiologis dan ditimbang bobotnya, kemudian difiksasi dengan 10% buffer formalin selama 24 jam. Selanjutnya organ hati dibawa ke Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran UNAND untuk dibuat preparat histopatologi dan langsung dilakukan pengamatan.

3.8 Analisis Data

Pengamatan makroskopis hati dianalisis secara deskriptif. Data kuantitatif hasil pemeriksaan konsentrasi SGPT, SGOT, dan skoring histopatologi hati mencit diuji homogenitas dan normalitas. Data yang didapatkan terbukti homogen dan terdistribusi normal kemudian dilanjutkan analisis data menggunakan uji statistik ANOVA (Analysis of Varians). Hasil uji menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan maka dilanjutkan analisis data dengan uji lanjut Duncan menggunakan taraf kepercayaan 95%.

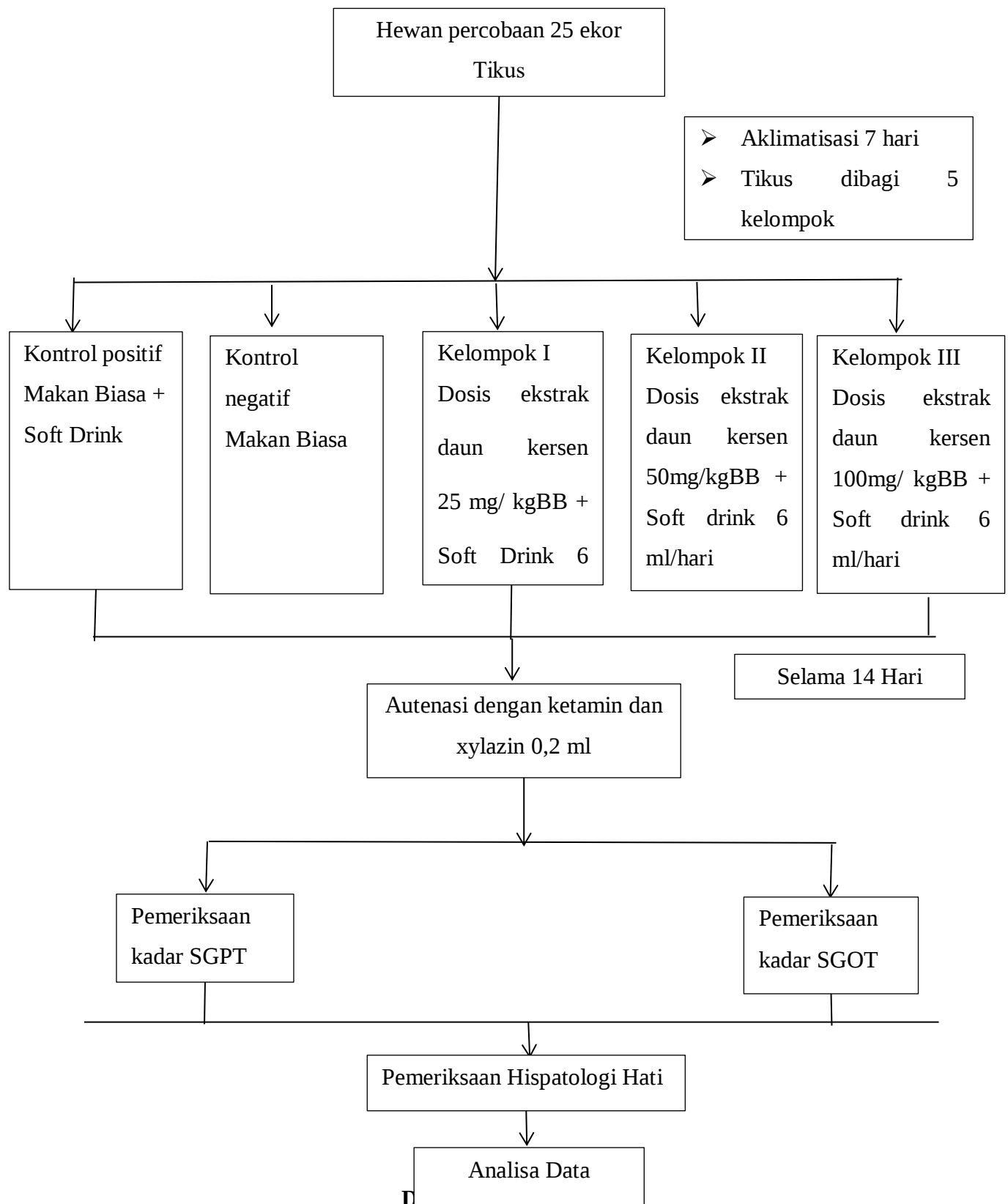
Lampiran 1. Skema Kerja Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Kersen

(*Muntingia Calabura*)



- Dicuci bersih dan dirajang dikeringkan pada suhu ruangan.
- Maserasi dengan etanol 70% selama ± 5 hari sekali diaduk dan diamkan, ulangi maserasi sampai jernih.

Lampiran 2. Skema Kerja Penelitian



- Anonim, (2012) *Instruksi Kerja Pengambilan Darah, Perlakuan, dan Injeksi Hewan Coba*. Malang: Laboratorium Biosains Universitas Brawijaya.
- Anonimus. 2000. *Acuan Sediaan Herbal*. Ditjen POM. Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Amirudin R. 2006. Fisiologi dan Biokimiawi Hati. Dalam: *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid II. Edisi IV*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI.
- Arifin, B., & Ibrahim, S. (2018). *Struktur, Bioaktivitas Dan Antioksidan Flavonoid*. Jurnal Zarah, 6(1), 21–29.
- Ahmed, Mohammad Bastway, Nabil Abdel Salam Hasona dan Hanan Abdel Hamid. 2008. *selemin. Protectif Effect Of Ekstrak From Dates (Phoenix Dactylifera L) And Ascorbit Acid On Thioacetamide Indued Hepatotoxicity In Rats*. Iranian journal of pharmaceutical research. 7:193- 201.
- Batticaca, Farnsisca. 2009. *Asuhan keperawatan pada klien dengan gangguan Sistem Metabolisme*. Jakarta: salemba medika.
- Binawati, D. K., dan Amilah, S. 2013. *Effect of Cherry Leaf (Muntingia calabura L.) Bioinsecticides Extract Towards Mortality of Worm Soil (Agrotis ipsilon) and Armyworm (Spodoptera exiqua) on Plant Leek (Allium fistolum)*. Wahana, 61(2):51-57
- BPOM RI, 2014, *Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indonesia Nomor 7 Tahun 2014*,
- Bell CC, Hendriks DF, Moro SM, et al. 2016. *Characterization of primary*

human hepatocyte spheroids as a model system for drug-induced liver injury, liver function and disease. Scientific reports 6: 25187

Candra, A. A. (2013). *Aktivitas Hepatoprotektor Temulawak Pada Ayam Yang Diinduksi Pemberian Parasetamol Hepatoprotector Activity Of Curcuma In Chickens Was Induced By Paracetamol. Jurnal Penelitian Pertanian Terapan, 13(2), 137–143.*

Chang CC, Yang MH, HM, Chem JC. 2002. *Estimation of Total Flavonoids Content in Propolis by Two Complementary Colorimetric Methods. J Food Drug Anal 10: 178-182*

Dienstag, JL., Isselbacher, KJ. 2000. *Hepatitis toksik dan hepatitis akibat obat, dalam E Braunwald (eds.), Harrison prinsip prinsip ilmu penyakit dalam, Vol. 4, 13th Ed, trans. A Asdie, EGC, Jakarta, Hal. 1655.*

Eroschenko, VP. 2012. *Atlas Histologi difiore: dengan korelasi fungsional Ed.11. EGC. Jakarta.*

Fong, Tse-Ling, 2005. *Hepatocellular Carcinoma (Liver Cancer):* <http://www.medicinet.com>. Diakses pada tanggal 23 Maret 2013.

Gaze D.C., 2007. *Peran biomarker jantung yang ada dan baru untuk cardioprotection. Opini Lancar Investigational Obat 8 (9): 711 PMID 17729182.*

Guyton & Hall, J.E., 2008. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi 11. Jakarta :* EGC. Pg 1072-1094

Ganong, W.F. 2008. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Jakarta: EGC*

Ganong, W.F. 1980. *Fisiologi Kedokteran Edisi 9. Jakarta: EGC*

Haki. (2009). *Efek Ekstrak Daun Kersen (Muntingia Callabura L.)*

(Muntingia calabura L.) Terhadap Aktivitas Enzim SGPT Pada Mencit yang Diinduksi Karbon Tetraklorida. Surakarta : Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.

Hasanah, M., Andriani, N., & Noprizon, N. (2016). *Perbandingan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Kersen (Muntingia calabura L.) Hasil Ekstraksi Maserasi Dan Refluks.* Scientia : Jurnal Farmasi Dan Kesehatan, 6(2), 84. <https://doi.org/10.36434/scientia.v6i2.52>

Handayani, V. (2016). *Pengujian Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Kersen (Muntingia calabura L.) Terhadap Bakteri Penyebab Jerawat.* Jurnal Fitofarmaka Indonesia, 2(1), 94– 96. <https://doi.org/10.33096/jffi.v2i1.186>

Harbone, J.B. 1996. *Metode Fitokimia Penuntun Cara Modern Menganalisa Tumbuhan.* ITB. Bandung

Heni, Arreneuz, S., dan T. A. Zaharah. 2015. ‘Efektifitas Antibakteri Ekstrak Kulit Batang Belimbing Hutan (*Baccaurea angulata* Merr.) Terhadap *Staphylococcus aureus* Dan *Escherichia coli*’. JKK. 4(1).

Junquiera, LC and Carneiro, J 2012. *Histologi dasar, Edisi 10.* trans. A Dharma, EGC, Jakarta.

Kosasih, E., Supriatna, N., Ana, E., (2013), *Informasi Singkat Benih Kersen/Talok (Muntingia calabura L.), Balai Perbenihan Tanaman Hutan Jawa dan Madura.*

Kumar, V, Abbas, AK., Fausto, N. 2009. *Adaptasi, cedera dan kematian sel, dalam Robbins and Cotran: dasar patologi penyakit, 7th Ed,* trans. BU Pendit, EGC, Jakarta, Hal. 13-37.

- Kumar, S. & Pandey, A., 2013, *Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview*, The ScientificWorld Journal, 2013, 1-16
- King RJB. 2006. *Cancer Biology*, 2 ed., London: Pearson Education Limited.
- Laurence DR, AL Bacharach. *Evaluation of drug activities pharmacometrics*.
cit: Ngatidjan, 1990, *Metode Laboratorium dalam Toksikologi*,
reviewer: Hakim, L., Pusat Antar Universitas Bioteknologi
Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. 1964
- Lehninger, A. L., 1982, *Dasar-dasar Biokimia, Jilid 1*, Alih bahasa, Maggi
Thenawijaya, Erlangga, Jakarta.
- Mayes, P. A., R. K. Murray., D.K. Granner and V.W. Rodwell. 1991. *Biokimia Harper*. 24th ed. Terjemahan: Jakarta: Hartono, A. Penerbit Buku Kedokteran. EGC.
- Meisyayati S., Safitri and Hasanah M., 2017, *Efek hepatoprotektor beberapa fraksi dari ekstrak daun sukun (Artocarpus altilis) terhadap mencit putih jantan galur swiss webster yang diinduksi parasetamol*, Scientia, 7 (2)
- Murti FK, Amarwati S, Wijayahadi N. *Pengaruh Ekstrak Daun Kersen (Muntingia calabura) Terhadap Gambaran Mikroskopis Hepar Tikus Wistar Jantan yang Diinduksi Etanol dan Soft Drink*. Jurnal Kedokteran Diponegoro. Okt 2016; 5(4):871-883.
- Mintowati, E., Kuntorini, Setya dan Maria. 2013. *Struktur Anatomi dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol Daun Kersen (Muntingia calabura)*. Program Studi Biologi FMIPA. Universitas Lambung Mangkurat. FMIPA Universitas Lampung.

<http://jurnal.fmipa.unila.ac.id/index.php/semirata/article/download/685/505>.

- Netter, Frank H, 2006, *Atlas of Human Anatomy*. Ed 6. United states : Elsevier
- Nishanthini, A., A. Agnel Ruba, V.R Mohan, 2012. *Total Phenolic, Flavonoid Contents and In Vitro Antioxidant Activity of Leaf of Suaeda monoica Forssk ex Gmel (Cenopodiaceae)*. International Journal of Advanced Life Sciences (IJALS) 1 (5) : 34 – 43
- Ozougwu. 2017. *Physiology of the liver. International Journal of Research in Pharmacy and Biosciences* 4: 13-24
- Ramadhani, N., & Sumiwi, S. A. (2015). *Aktivitas Antiinflamasi Berbagai Tanaman Diduga Berasal dari Flavonoid*. *Farmaka*, 14(2), 111–123.
- Rosandari, T., M. Thayyib dan Krisdiawati, 2015. *Variasi Penambahan Gula dan Lama Inkubasi pada Proses Fermentasi Cider Kersen (Muntingia Calabura L)*.
- Rosidah, A.N., P.E. Lestari dan P. Astuti. 2014. *Daya Antibakteri Ekstrak Daun Kendali (Hippobroma longiflora [L] G. Don) terhadap Pertumbuhan Streptococcus mutans*. Artikel Ilmiah Hasil Penelitian Mahasiswa. Jember.
- Roenigk Manja. (2009). *Histological Patterns In Drug Induced Liver Disease. Journal Of Clinical Pathology* [Serial Online].
- Sari, C. I. P. 2012. *Kualitas Minuman Serbuk Kersen (Muntingia calabura L.) dengan Variasi Konsentrasi Maltodekstrin dan Ekstrak Kayu Secang (Caesalpinia sappan L.)*. Skripsi S1, Fakultas Teknobiologi, Universitas Atma Jaya Yogyakarta, Yogyakarta.

- Snell, R.S. 2006. *Anatomi Klinik untuk Mahasiswa Kedokteran*. Dialih bahasakan oleh Suguharto L. Edisi ke-6. Jakarta: EGC.
- Snell, RS 2012, *Anatomi klinis berdasarkan sistem*, trans. L Sugiharto, EGC, Jakarta, Hal. 122-127.
- Sherlock S. 1993. *Jaundicein Disease of the Liver*. 9th ed. Blackwell Scientific Publication.
- Suyono, joko. 1996. *Pemilihan uji laboratorium yang efektif*. Jakarta: ECG
- Sodikin. M. 2002. *Pelacakan dampak radikal bebas terhadap makromolekul. Makalah pelatihan radikal bebas dan antioksidan dalam kesehatan*. Jakarta: Kedokteran UI.
- Tuminah, (2009), *Pengaruh Teh Jamur Terhadap Kerusakan Hati Tikus*. Litbangkes, 37(4):160-168
- Umniyah, I.L. 2007. *Pengaruh Pemberian Teh Hijau (Camellia sinensis Kuntze) Terhadap Kadar Transaminase (SGPT dan SGOT) pada Hati Mencit (Mus musculus) Diabetes*. Skripsi. Tidak diterbitkan.Malang : Jurusan Biologi UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
- Wahyuningsih, Sri, and Afifah Bambang Sutjiatmo. "*Uji Aktivitas Hepatoprotektor Ekstrak Air Akar Kuning (Fibraurea tinctoria Lour) Pada Tikus Putih Betina Galur Wistar*." 4.1 (2015).
- Widiastuti, R., Sary, R. R., & Aini, R. (2013). *Aktivitas Antelmintika Infusa Daun Kersen (Muntingia calabura Linn) Terhadap Cacing Ascaridia galli Schrank Secara In Vitro*. Pharmauho Volume 3, Majalah Farmasi, Sains, Dan Kesehatan, 3(1), 39–42.

- Wibowo, Witri Ari. Lilik Maslachah dan Retno Bijanti. 2008. *Pengaruh Pemberian Perasan Buah Mengkudu (Moringa citrifolia) Terhadap Kadar SGPT dan SGOT tikus putih (Rattus nurgevicus) diet tinggi lemak*. Jurnal veterinariaMedia Airlangga 1:15.
- Zakaria A.Z. (2010). *In vitro antimicrobial activity of Muntingia calabura extracts and fractions*. African Journal of Microbiology Research, 4(4), 304–308.
- Zimmerman, H.J., (1999), *Hepatotoxicity : the adverse effect of drugs and another chemical on the liver*. USA. Lippincott William & Wilkins
- Zohan Nazarudin, Izzati Muhimmah, & Ika Fidianingsih. (2017). *Segmentasi Citra Untuk Menentukan Skor Kerusakan Hati Secara Histologi*. Seminar Nasional Informatika Medis (Snimed) Viii, 15, 15–21.