

**UJI TOKSISITAS SUB KRONIS DARI EKSTRAK
ETANOL DAUN SIRSAK (*Annona muricata.L*)
TERHADAP HATI DAN GINJAL PADA MENCIT PUTIH**

SKRIPSI SARJANA FARMASI



Oleh:

MUTIA HARISSA
No. BP 0811013150

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG
2012**

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian tentang uji toksisitas sub kronis dari ekstrak etanol daun sirsak terhadap hati dan ginjal mencit putih. Penelitian dilaksanakan dengan metoda eksperimental. Sediaan uji diberikan secara oral dengan variasi dosis 50, 100, dan 200 mg/kg BB satu kali sehari selama 15, 30, dan 60 hari. Sebagai kelompok kontrol digunakan mencit putih yang tidak diberi sediaan uji. Pengamatan gejala toksik dilakukan terhadap aktivitas SGPT, bersihan kreatinin, dan juga pemeriksaan rasio berat organ hati dan ginjal terhadap berat badan. Dari hasil penelitian terlihat bahwa pemberian ekstrak etanol daun sirsak dengan lama pemberian 60 hari menunjukkan pengaruh yang signifikan pada aktivitas SGPT, bersihan kreatinin, fungsi ginjal, rasio berat organ hati dan ginjal, serta berat badan mencit ($p < 0,05$).

ABSTRACT

Sub chronic toxicity research of ethanol extract from soursop leaves towards SGPT activity and creatinine clearance on white mice has been done. The extract was given per orally once a day for 15, 30, and 60 days at the doses of 50, 100, and 200 mg/kg BW. The group of mice untreated with the extract was used as control. Toxicity parameters were measured as SGPT activity, creatinine clearance, liver and renal relative weight to the body. The result showed that ethanol extract of soursop leaves at 60 days show significant result on liver, renal, and body weight of mice ($p < 0,05$).

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	i
ABSTRAK	iii
ABSTRACT	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR LAMPIRAN	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xii
I. PENDAHULUAN	1
II. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Tinjauan Botani	4
2.1.1 Klasifikasi	4
2.1.2 Morfologi Sirsak	4
2.1.3 Etiologi dan Penyebaran	6
2.1.4 Kandungan Kimia dan Kegunaan	6
2.2 Pengembangan dan Pengujian Obat Baru	7
2.2.1. Tinjauan Umum	7
2.2.2. Toksisitas dan Keamanan	7

2.2.3. Uji Toksisitas	8
2.2.4. Organ Sasaran Obat	9
2.3 Hati	10
2.3.1. Morfologi	10
2.3.2. Fungsi Hati	11
2.3.3. Kelainan Enzim pada Penyakit Hati	13
2.3.4. Tes Fungsi Hati	14
2.3.5. Penyakit Hati	17
2.4 Enzim <i>Glutamic Pyruvic Transaminase</i>	23
2.4.1. Tinjauan Umum	23
2.4.2. Pemakaian dalam Klinik	24
2.4.3. Penentuan Aktivitas SGPT	25
2.5 Ginjal	25
2.5.1. Anatomi Ginjal	25
2.5.2. Fungsi Ginjal	27
2.5.2.1. Fungsi Ekskresi	27
2.5.2.2. Fungsi Homeostatik	28
2.5.2.3. Fungsi Endokrin	28
2.5.3. Pengujian Fungsi Ginjal	29

2.5.4. Penyakit Ginjal	33
2.5.4.1. Gagal Ginjal Akut	33
2.5.4.2. Gagal Ginjal Kronis	34
2.5.4.3. Sindrom Nefrotik	35
2.6 Kreatinin	35
2.6.1. Tinjauan Umum	35
2.6.2. Biosintesa Kreatinin	36
2.6.3. Kadar Kreatinin	37
2.6.4. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kadar Kreatinin	39
2.6.5. Metoda Penentuan Kadar Kreatinin	40
III. PELAKSANAAN PENELITIAN	42
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	42
3.2 Metoda Penelitian	42
3.3 Prosedur Penelitian	43
3.3.1 Persiapan Alat dan Bahan	43
3.3.2 Pengambilan dan Identifikasi Sampel	44
3.3.3 Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Sirsak	44
3.3.4 Karakterisasi Ekstrak	45
3.3.5 Penyiapan Hewan Uji	45
3.3.6 Perencanaan Dosis Uji	46

3.3.7	Penyiapan Sediaan Uji	46
3.3.8	Perlakuan terhadap Hewan Uji	47
3.3.9	Evaluasi Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Sirsak Hati	terhadap 47
3.3.10	Evaluasi Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Sirsak Ginjal	terhadap 49
3.3.11	Analisis Data	52
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN		53
4.1	Hasil Penelitian	53
4.1.1	Pemeriksaan Ekstrak Etanol Daun Sirsak	53
4.1.2	Pengujian Ekstrak Etanol Daun Sirsak terhadap Mencit Putih	Hati 53
4.1.3	Pengujian Ekstrak Etanol Daun Sirsak terhadap Mencit Putih	Ginjal 54
4.1.4	Pengujian Ekstrak Etanol Daun Sirsak terhadap Badan Mencit Putih	Berat 56
4.2	Pembahasan	57
V. KESIMPULAN DAN SARAN		69
5.1	Kesimpulan	69
5.2	Saran	69
RUJUKAN		70
LAMPIRAN		74

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Gambar tumbuhan	74
2. Skema kerja pembuatan ekstrak etanol daun sirsak	75
3. Skema kerja uji toksisitas sub kronis ekstrak etanol daun sirsak	76
4. Hasil karakterisasi ekstrak etanol daun sirsak	77
5. Hasil uji toksisitas sub kronis ekstrak etanol daun sirsak terhadap hati dan ginjal mencit putih	79
6. Diagram batang hasil penelitian uji toksisitas ekstrak etanol daun sirsak terhadap hati dan ginjal mencit putih	83
7. Hasil perhitungan statistik uji toksisitas sub kronis dari ekstrak etanol daun sirsak terhadap hati mencit putih	89
8. Hasil perhitungan statistik uji toksisitas sub kronis dari ekstrak etanol daun sirsak terhadap ginjal mencit putih	93
9. Hasil perhitungan statistik uji toksisitas sub kronis dari ekstrak etanol daun sirsak terhadap berat badan mencit	99

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Prinsip reaksi transaminasi	23
2. Reaksi penentuan aktivitas SGPT	25
3. Struktur organ ginjal	26
4. Struktur kimia kreatinin	36
5. Biosintesa kreatinin	37
6. Tanaman sirsak (<i>Annona muricata</i>)	74
7. Daun sirsak	74
8. Skema kerja pembuatan ekstrak etanol daun sirsak	75
9. Skema kerja uji toksisitas sub kronis ekstrak etanol daun sirsak	76
10. Diagram batang pengaruh dosis dan lama pemberian ekstrak etanol daun sirsak terhadap aktivitas SGPT mencit putih	83
11. Diagram batang pengaruh dosis dan lama pemberian ekstrak etanol daun sirsak terhadap rasio berat hati relatif mencit	84
12. Diagram batang pengaruh dosis dan lama pemberian ekstrak etanol daun sirsak terhadap bersihan kreatinin mencit putih	85
13. Diagram batang pengaruh dosis dan lama pemberian ekstrak etanol daun sirsak terhadap fungsi ginjal mencit putih	86
14. Diagram batang pengaruh dosis dan lama pemberian ekstrak etanol daun sirsak terhadap rasio berat ginjal relatif mencit putih	87

15. Diagram batang pengaruh dosis dan lama pemberian ekstrak etanol daun sirsak terhadap berat badan mencit putih

88

DAFTAR TABEL

	Halaman
I. Kategori kerusakan ginjal	39
II. Hasil karakterisasi ekstrak etanol daun sirsak	77
III. Hasil penentuan susut pengeringan ekstrak etanol daun sirsak	77
IV. Hasil penentuan kadar abu total ekstrak etanol daun sirsak	78
V. Pengaruh dosis dan lama pemberian ekstrak etanol daun sirsak terhadap aktivitas SGPT mencit putih	79
VI. Pengaruh dosis dan lama pemberian ekstrak etanol daun sirsak terhadap rasio berat hati relatif mencit putih	79
VII. Pengaruh dosis dan lama pemberian ekstrak etanol daun sirsak terhadap bersihan kreatinin mencit putih	80
VIII. Pengaruh dosis dan lama pemberian ekstrak etanol daun sirsak terhadap fungsi ginjal mencit putih	80
IX. Pengaruh dosis dan lama pemberian ekstrak etanol daun sirsak terhadap rasio berat ginjal relatif mencit putih	81
X. Pengaruh dosis dan lama pemberian ekstrak etanol daun sirsak terhadap berat badan mencit putih	82
XI. Hasil perhitungan statistik aktivitas SGPT mencit dengan metoda ANOVA dua arah (SPSS 17.0)	89
XII. Hasil uji duncan aktivitas SGPT mencit pada variabel lama pemberian (SPSS 17.0)	90

XIII.	Hasil perhitungan statistik rasio berat hati relatif mencit dengan metoda ANOVA dua arah (SPSS 17.0)	91
XIV.	Hasil uji duncan rasio berat hati relatif mencit pada variabel kelompok dosis (SPSS 17.0)	92
XV.	Hasil uji duncan rasio berat hati relatif mencit pada variabel lama pemberian (SPSS 17.0)	92
XVI.	Hasil perhitungan statistik bersihan kreatinin mencit dengan metoda ANOVA dua arah (SPSS 17.0)	93
XVII.	Hasil uji duncan bersihan kreatinin mencit pada variabel kelompok dosis (SPSS 17.0)	94
XVIII.	Hasil uji duncan bersihan kreatinin mencit pada variabel lama pemberian (SPSS 17.0)	94
XIX.	Hasil perhitungan statistik rasio berat ginjal relatif mencit dengan metoda ANOVA dua arah (SPSS 17.0)	95
XX.	Hasil uji duncan rasio berat ginjal relatif mencit pada variabel kelompok dosis (SPSS 17.0)	96
XXI.	Hasil uji duncan rasio berat ginjal relatif mencit pada variabel lama pemberian (SPSS 17.0)	96
XXII.	Hasil perhitungan statistik fungsi ginjal mencit dengan metoda ANOVA dua arah (SPSS 17.0)	97
XXIII.	Hasil uji duncan fungsi ginjal mencit pada variabel kelompok dosis (SPSS 17.0)	98
XXIV.	Hasil uji duncan fungsi ginjal mencit pada variabel lama pemberian (SPSS 17.0)	98
XXV.	Hasil perhitungan statistik berat badan mencit dengan metoda ANOVA dua arah (SPSS 17.0)	99

XXVI.	Hasil uji duncan berat badan mencit pada variabel kelompok dosis (SPSS 17.0)	100
XXVII.	Hasil uji duncan berat badan mencit pada variabel lama pemberian (SPSS 17.0)	100

I. PENDAHULUAN

Sirsak (*Annona muricata*.L) merupakan salah satu tanaman yang tumbuh di Indonesia yang memiliki banyak manfaat dan kegunaan. Tiap bagian dari tanaman ini memiliki banyak manfaat, salah satunya adalah daunnya. Daun sirsak telah digunakan oleh sebagian masyarakat Indonesia sebagai obat tradisional, diantaranya sebagai obat sakit pinggang, mengurangi rasa nyeri, gatal-gatal, reumatik, obat bisul, dan penurun panas. Daun sirsak bahkan dikatakan dapat mengobati penyakit kanker, beberapa pasien yang mengidap penyakit kanker sembuh dengan mengonsumsi air rebusan daun sirsak. Masyarakat juga memanfaatkan daun sirsak untuk mengusir serangga dan sebagai pestisida. (Mardiana, 2011).

Melihat banyaknya manfaat tumbuhan sirsak dan banyaknya konsumsi masyarakat untuk tujuan mengobati penyakit yang dideritanya dalam jangka waktu yang lama, maka keamanan penggunaan tumbuhan sirsak ini harus dapat dipertanggungjawabkan. Keamanan obat tradisional patut diperhatikan, karena pandangan masyarakat yang selama ini menganggap penggunaan tumbuhan sebagai obat tradisional adalah “aman“ belum tentu benar, apalagi digunakan dalam jangka waktu yang lama (Depkes RI, 2000). Penggunaan tumbuhan sebagai obat tradisional dalam jangka waktu yang lama bisa saja menyebabkan terjadinya gejala toksisitas seperti toksisitas kronis, karsinogenik, mutagenik, dan teratogenik (Newall, Anderson, & Phillipson, 1996).

Dari hasil penelusuran pustaka diketahui bahwa kandungan dari daun sirsak adalah alkaloid, tanin, dan beberapa kandungan kimia lainnya termasuk *annonaceous acetogenins*. *Annonaceous acetogenins* merupakan senyawa yang terdapat dalam familia Annonaceae yang diduga memiliki potensi sitotoksik yang berguna untuk menghambat dan menghentikan pertumbuhan sel kanker (Fofana, Ziyaev, Abdusamatov, dan Zakirov, 2011; Zuhud, 2011).

Pada dasarnya senyawa toksikan tidak mempengaruhi semua organ secara merata, karena adanya perbedaan tingkat kepekaan dari masing-masing organ, kadar bahan kimia atau metabolitnya terhadap organ sasaran serta mekanisme pemulihan dari setiap organ (Lu, 1995). Ginjal dan hati merupakan organ vital dalam tubuh. Organ ini oleh beberapa zat kimia dapat dirusak melalui susunan saraf pusat atau pembuluh darah. Ginjal mudah mengalami kelainan akibat zat kimia karena ginjal mempunyai volume aliran darah yang tinggi (Lu, 1995). Indikasi gangguan ginjal dapat diamati dari rendahnya nilai bersihan kreatinin, yang disebabkan kadar kreatinin serum jauh lebih tinggi dari pada kadar kreatinin yang diekskresikan melalui urin (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2008).

Hati merupakan organ utama sebagai pertahanan terhadap invasi bakteri dan agen toksik (Prince & Wilson, 1995). Hati juga merupakan organ yang berperan dalam fungsi metabolisme dan ekskresi di dalam tubuh. Hampir semua substansi yang masuk ke dalam tubuh dan mengikuti sirkulasi sistemik akan dimetabolisme di hati. Di hati terdapat hepatosit yang mengandung banyak enzim yang digunakan sebagai katalisator dalam metabolisme substansi, termasuk obat dan makanan (Guyton, 1996). Enzim yang spesifik diamati untuk monitoring fungsi hati adalah *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT) atau *Alanine Aminotransferase* (ALT). Enzim ini secara normal berada di dalam sel hati. Namun jika terjadi

kerusakan, sel hati akan melepaskan enzim ini ke dalam darah. Peningkatan kadar enzim ini di dalam darah menunjukkan kerusakan hati (Baron, 1990).

Pada penelitian ini akan dilakukan pengujian toksisitas sub kronis dari ekstrak etanol daun sirsak terhadap hati dan ginjal dengan parameter yang diamati yaitu perubahan berat badan, nilai bersihan kreatinin, aktivitas SGPT, serta rasio organ hati dan ginjal dari hewan uji.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan dosis dan toksisitas pada pemberian berulang ekstrak daun sirsak dalam jangka waktu tertentu terhadap fungsi hati dan fungsi ginjal pada individu yang sehat. Dari penelitian ini akan didapatkan data keamanan penggunaan ekstrak etanol daun sirsak terhadap fungsi hati dan ginjal yang dapat digunakan sebagai data penunjang untuk pengembangan ekstrak etanol daun sirsak sebagai fitofarmaka.