

# BIOPROSPEKSI BENALU TEH - MANGGA ADJUVANT ANTIHIPERTENSI

*by* Nour Athiroh As, Nurul Jadid M, Yudi Purnomo

---

**Submission date:** 01-Oct-2021 02:29PM (UTC+0700)

**Submission ID:** 1662369893

**File name:** N\_BIOPROSPEKSI\_BENALU\_TEH\_-\_MANGGA\_ADJUVANT\_ANTIHIPERTENSI.docx (8.68M)

**Word count:** 64312

**Character count:** 397685

BUKU HASIL PENELITIAN

**BIOPROSPEKSI BENALU  
TEH – MANGGA SEBAGAI  
ADJUVANT  
ANTIHIPERTENSI**

OLEH :

NOUR ATHIROH AS

NURUL JADID MUBARAKATI

YUDI PURNOMO

## Pengantar Penulis . . .

Benalu...benalu... dan benalu... Pemikiran pertama kali membaca dan mendengar istilah benalu, pasti mengemyitkan mata dan membelalak bahkan menoleh atau sering mengumpat karena merugikan. Sesuatu yang dianggap parasit, ternyata mempunyai khasiat dan manfaat yang melangit seperti yang telah Allah SWT firmankan dalam Surat Al-Imron 191 : (yaitu) orang-orang yang mengingat Allah sambil berdiri atau duduk atau dalam keadan berbaring dan mereka memikirkan tentang penciptaan langit dan bumi (seraya berkata): "Ya Tuhan kami, tiadalah Engkau menciptakan ini dengan sia-sia, Maha Suci Engkau, maka peliharalah kami dari siksa neraka.

Penciptaan benalu dalam hal ini benalu teh dan benalu mangga bukanlah hal yang sia-sia. Benalu teh dan benalu mangga telah diteliti secara *invivo* dan uji toksisitas. Kombinasi benalu teh dan benalu mangga secara *invivo* menurunkan tekanan darah pada tikus hipertensi paparan DOCA-garam. Dilanjutkan dengan uji toksisitas dengan beragam dosis menunjukkan aman pada hewan coba tikus.

Atas ridho dan rahmat Allah SWT, alhamdulillah hasil penelitian yang komprehensif dituangkan dalam buku referensi yang berjudul : **Benalu Teh & Benalu Mangga Sekarang dan yang akan Datang**. Buku referensi ini disajikan pokok-pokok bahasan sebagai berikut: 1).

116  
Benalu teh merupakan tanaman semiparasit pada tanaman teh berpotensi sebagai antihipertensi dan anti kanker. Monograf ini merupakan hasil penelitian sejak tahun 2000. Penelitian awal benalu teh secara *invitro*, benalu teh menurunkan kontraktilitas pembuluh darah arteri ekor tikus terpisah karena peran endotel pembuluh darah. Selanjutnya dikaji secara *invivo* menggunakan model hewan hipertensi paparan DOCA-garam. Hal yang spektakular ternyata benalu teh menurunkan tekanan darah melalui perbaikan stress oksidatif dan disfungsi endotel. Aktivitas bahan aktif pada benalu teh sebagai antioksidan mempunyai kemampuan menghambat kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh radikal bebas. Daun dan batang tanaman ini mengandung alkaloid, flavonoid, glikosida, triterpen, saponin, dan tanin yang berperan sebagai antioksidan. Potensi flavonoid sebagai

116 antioksidan mampu mengurangi aktivitas radikal hidroksi, *anion superoxide*, dan radikal peroksid lemak.

Buku Monograf ini sesuai dengan Rencana Induk Penelitian (RIP) Lembaga Penelitian dan Pengabdian Pada Masyarakat (LPPM) Universitas Islam Malang (UNISMA) tema "Model Inovasi Sains dan Pengelolaan Lingkungan dan Kajian Keanekaragaman Hayati sebagai Terapi Alternatif". Tema tersebut sesuai pula dengan tema Strategis Nasional yaitu : Kesehatan, Penyakit Tropis, Gizi dan Obat-obatan. Semoga buku monograf ini bermanfaat. Aamiin YRA.



## DAFTAR ISI

### Contents

Pengantar Penulis . . . . .	i
<b>DAFTAR ISI</b> . . . . .	<b>iv</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> . . . . .	<b>vi</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> . . . . .	<b>viii</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> . . . . .	<b>1</b>
<b>BAB II MENGUAK MISTERI BENALU</b> . . . . .	<b>6</b>
2.1 Kajian Benalu . . . . .	6
2.1.1 Benalu Teh ( <i>Sciarrula atropurpurea</i> Bl. Dars) . . . . .	8
2.1.2 Benalu Mangga ( <i>Dendrophthoe pentandra</i> (L.) Miq) . . . . .	11
2.2 Prospek Benalu . . . . .	13
2.2.1 Perkembangan Penelitian Benalu . . . . .	13
2.2.2 Aktifitas Senyawa Dalam Benalu Sebagai Antikanker . . . . .	14
<b>BAB III MASYARAKAT DAN BENALU</b> . . . . .	<b>19</b>
3.1 Khasiat Benalu . . . . .	19
3.2 Kajian Bioprospeksi . . . . .	21
3.3 Kajian Bioprospeksi Masing-masing Zat Aktif Benalu . . . . .	21
3.4 Kajian Bioprospeksi Zat Aktif Benalu dan Derivat Flavonoidnya . . . . .	24
3.5 Persepsi Masyarakat Terhadap Benalu . . . . .	29
3.6 Hasil Inventarisasi Jumlah Pohon Mangga dan Tumbuhan Benalu Mangga di Dusun Beringin Desa Talkandang . . . . .	31
3.7 Hasil Persepsi Masyarakat Dusun Beringin Desa Talkandang Terhadap Tumbuhan Benalu Mangga . . . . .	32
3.8 Hasil Persepsi Masyarakat Terhadap Potensi/Manfaat Tumbuhan Benalu Mangga Serta Cara Penggunaannya . . . . .	38

3.9 Pengembangan Benalu Mangga ( <i>Dendrophthoe pentandra</i> ) Sebagai Agen Anti Kanker.....	40
3.10 Teh Celup Benalu Mangga ( <i>Dendrophthoe pentandra</i> ) Minuman Sehat Sebagai Alternatif Penunjang Terapi Kanker .....	43
<b>BAB IV FITOFARMAKA INDUSTRI.....</b>	<b>45</b>
<b>BAB V KOMBINASI BENALU TEH DAN BENALU MANGGA TERHADAP FUNGSI HEPAR.....</b>	<b>47</b>
5.1 Histologi Hepar .....	48
5.2 Hubungan Hepar Dengan Senyawa Toksik.....	49
5.3 Mekanisme Kerusakan Hepar Akibat Zat Toksik .....	51
5.4 Hasil Pengukuran Uji Kadar Serum <i>Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i> (SGOT) ..	53
<b>BAB VI KOMBINASI BENALU TEH DAN BENALU MANGGA TERHADAP FUNGSI JANTUNG .....</b>	<b>75</b>
6.1 Kajian Organ Jantung ( <i>Cor</i> ).....	75
6.1.1 Anatomi dan Fisiologi .....	76
6.2 Kajian Enzim.....	78
6.2.1 Enzim LDH ( <i>Lactate Dehidrogenase</i> ) .....	78
6.2.2 Enzim CPK ( <i>Creatine Phosphokinase</i> ) .....	81
6.2.3 Enzim CK-MB ( <i>Creatine Kinase Myocardium Band</i> ) .....	82
6.3 Hasil Kadar LDH ( <i>Lactate Dehidrogenase</i> ).....	84
6.4 Kadar CPK ( <i>Creatine Phosphokinase</i> ).....	89
6.5 Kadar CK-MB ( <i>Creatine Kinase Myocardium Band</i> ).....	94
6.6 Hasil Pengamatan Histopatologi.....	100
6.6.1 Sel Piknosis.....	104
6.6.2 Sel Karioreksis.....	109
6.6.3 Sel Kariolisis.....	112
<b>BAB VII KOMBINASI BENALU TEH DAN BENALU MANGGA TERHADAP PROFIL PROTEIN .....</b>	<b>118</b>
7.1 Kajian Protein.....	118
7.2 Profil Protein dalam Plasma Darah.....	122
7.3 Ikatan Obat dengan Protein.....	128
7.4 Hasil Uji Kadar Total Protein .....	129
7.5 Hasil Uji Kadar Albumin .....	130

7.6 Hasil Uji Kadar Globulin.....	132
<b>BAB VIII KOMBINASI BENALU TEH DAN BENALU MANGGA TERHADAP FUNGSI GINJAL .....</b>	<b>141</b>
8.1 Kajian Fungsi Ginjal.....	141
8.2 Gangguan Fungsi Ginjal.....	143
8.3 Evaluasi Klinik Ginjal .....	144
8.4 Kajian Kreatinin.....	144
8.4.1 Mekanisme Metabolisme Kreatinin.....	145
8.4.2 Pemeriksaan Kreatinin di Darah.....	146
8.5 Hasil Uji Kadar Urea.....	149
<b>BAB IX KOMBINASI BENALU TEH DAN BENALU MANGGA TERHADAP PROFIL LIPID .....</b>	<b>175</b>
9.1 Kajian Profil Lipid .....	175
9.2 Metabolisme Lipid .....	176
9.3 Lipoprotein.....	180
9.4 Kolesterol.....	182
9.4.1 Sintesis Kolesterol .....	183
9.4.2 Faktor yang memengaruhi keseimbangan kolesterol dalam jaringan .....	184
9.4.3 Pengangkutan Kolesterol ke Jaringan .....	184
9.4.4 Ekskresi Kolesterol.....	185
9.4.5 Kolesterol <i>Low Density Lipoprotein</i> (LDL).....	185
9.4.6 Kolesterol <i>High Density Lipoprotein</i> (HDL).....	186
9.4.7 Trigliserida .....	186
9.5 Hasil Pengukuran Kadar Uji Profil Lipid Pada Tikus Betina .....	187
9.5.1 Kolesterol Total .....	187
9.5.2 Trigliserida .....	191
9.5.3 <i>High Density Lipoprotein</i> (HDL).....	195
9.5.4 <i>Low Density Lipoprotein</i> (LDL).....	199
<b>BAB X PROFIL PROTEIN .....</b>	<b>203</b>
10.1 Protein.....	203
10.2 Kelarutan .....	205
10.3 Bentuk Keseluruhan.....	206

10.4	Protein Dan Ukurannya .....	207
10.5	Profil Protein dalam Plasma Darah .....	208
10.6	Total Protein .....	209
10.7	Albumin .....	210
10.8	Globulin .....	212
10.9	Ikatan Obat dengan Protein .....	213
10.10	Hasil Penelitian .....	218
10.10.1	Hasil Uji Kadar Total Protein .....	218
10.10.2	Hasil Uji Kadar Albumin .....	219
10.10.3	Hasil Uji Kadar Globulin .....	220
<b>BAB XI</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>230</b>
11.1	Kesimpulan .....	230
11.2	Saran .....	230
	<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>231</b>
	<b>GLOSARIUM .....</b>	<b>262</b>
	<b>INDEKS .....</b>	<b>281</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Kajian Bioprospeksi Zat Aktif Benalu .....	21
Tabel 3.2 Jumlah Pohon dan Benalu Mangga di Dusun Beringin Desa Talkandang.....	31
Tabel 3.3 Manfaat Bagian Tumbuhan Benalu Mangga Dan Cara Penggunaannya .....	39
Tabel 5.1 Hasil Biokimia Darah Tikus setelah Pemberian Ekstrak Metanolik Kombinasi Benalu Teh dan Benalu Mangga (EMBTBM) terhadap Fungsi Hepar.....	58
Tabel 5.2 Hasil Perhitungan Kerusakan Sel (Nekrosis) Hepar Tikus ( <i>Rattus norvegicus</i> ) Betina setelah Pemberian Kombinasi Benalu Teh dan Benalu Mangga (EMBTBM) Selama 28 Hari .....	58
Tabel 5.3 Hasil Piknotik Histopatologi Hepar Tikus ( <i>Rattus norvegicus</i> ) Betina Setelah Pemberian Kombinasi Benalu Teh dan Benalu Mangga (EMBTBM) Selama 28 Hari.....	59
Tabel 5.4 Hasil Karioreksis Histopatologi Hepar Tikus ( <i>Rattus norvegicus</i> ) Betina setelah Pemberian Kombinasi Benalu Teh dan Benalu Mangga (EMBTBM) Selama 28 Hari.....	61
Tabel 5.5 Hasil Kariolisis Histopatologi Hepar Tikus Wistar Betina setelah Pemberian Kombinasi Benalu Teh dan Benalu Mangga (EMBTBM) Selama 28 Hari. ....	63
Tabel 6.1 Hasil Pengamatan Histopatologi.....	100
Tabel 6.2 Hasil Pengamatan Sel Piknosis .....	105
Tabel 6.3 Hasil Pengamatan Sel Karioreksis.....	109
Tabel 6.4 Hasil Pengamatan Sel Kariolisis .....	112
Tabel 7.1 Klasifikasi protein berdasarkan kelarutan.....	120
Tabel 7.2. Klasifikasi protein berdasarkan ukuran relatif dan berat molekul .....	122

Tabel 8.1 Hasil Biokimia Darah Tikus setelah Pemberian Kombinasi Benalu Teh dan Benalu Mangga terhadap Fungsi Ginjal .....	155
Tabel 8.2 Hasil Perhitungan Kerusakan Sel ( Nekrosis) Ginjal Tikus Wistar Betina setelah Pemberian Kombinasi Benalu Teh dan Benalu Mangga (EMBTBM) Selama 28 Hari.....	156
Tabel 8.3 Hasil Piknotik Histopatologi Ginjal Tikus Wistar Betina Setelah Pemberian Kombinasi Benalu Teh dan Benalu Mangga (EMBTBM) Selama 28 Hari.....	158
Tabel 8.4 Hasil Karioreksis Histopatologi Ginjal Tikus Wistar Betina setelah Pemberian Kombinasi Benalu Teh dan Benalu Mangga (EMBTBM) Selama 28 Hari. ....	160
Tabel 8.5 Hasil Kariolisis Histopatologi Ginjal Tikus Wistar Betina setelah Pemberian Kombinasi Benalu Teh dan Benalu Mangga (EMBTBM) Selama 28 Hari. ....	161
Tabel 10.1 Klasifikasi protein berdasarkan kelarutan.....	206
Tabel 10.2 Klasifikasi protein berdasarkan ukuran relatif dan berat molekul .....	207

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Benalu Teh ( <i>Scurrula atropurpurea</i> Bl. Dans).....	9
Gambar 2.2 (a) Bunga dan (b) Buah.....	9
Gambar 2.3. Morfologi Benalu Mangga.....	12
Gambar 2.4. Senyawa kuersetin ( 3,3',4',5,7-pentahydroxyflavone ) .....	15
Gambar 3.1 Tahapan <i>Bioprospecting</i> .....	24
Gambar 3.2. Senyawa Kuersetin (3,3',4',5,7-penta hydroxy flavone).....	25
Gambar 3.3. Struktur Kimia Rutin.....	26
Gambar 3.4. Struktur Dasar Flavonoida.....	28
Gambar 3.5 Grafik Tingkat Persepsi/Pengetahuan Masyarakat Terhadap Tumbuhan Benalu Mangga ( <i>Dendrophthoe Pentandra</i> ).....	34
Gambar 5.1 Rata-rata Kadar <i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i> (SGOT) terhadap perlakuan pemberian dosis EMBTBM 250 mg/KgBB, 500 mg/KgBB dan 1000 mg/KgBB. ....	53
Gambar 5.2 Rata- rata kadar <i>Serum Glutamic Piruvat Transaminase</i> (SGPT) terhadap perlakuan pemberian dosis EMBTBM 250 mg/KgBB, 500 mg/KgBB dan 1000 mg/KgBB. ....	55
Gambar 5.3 Rata- rata kadar Bilirubin Total terhadap perlakuan pemberian dosis EMBTBM 250 mg/KgBB, 500 mg/KgBB dan 1000 mg/KgBB. ....	57
Gambar 5.4 Histogram hasil piknotik hepar pada <i>Rattus norvegicus</i> setelah diberi EBTBM selama 28 hari (subkronik). Kelompok perlakuan P.1, P.2 dan P.3 tidak berbeda nyata jika dibandingkan dengan kontrol ( $p \geq 0,05$ ).....	60
Gambar 5.5 Histogram hasil karioreksis hepar pada <i>Rattus norvegicus</i> setelah diberi EBTBM selama 28 hari (subkronik). Kelompok perlakuan P.1, P.2 dan P.3 tidak berbeda nyata jika dibandingkan dengan kontrol ( $p \geq 0,05$ ).....	62
Gambar 5.6 Histogram hasil kariolisis hepar pada <i>Rattus norvegicus</i> setelah diberi EBTBM selama 28 hari (subkronik). Kelompok perlakuan P.1, P.2 dan P.3 tidak berbeda nyata jika dibandingkan dengan kontrol ( $p \geq 0,05$ ).....	64
Gambar 5.7 Histopatologi Hepar setelah pemberian EMBTBM selama 28 hari (Olympus CX21, 40x10).....	72



Gambar 6.1 Anatomi Jantung .....	76
Gambar 6.2 Histogram Kadar LDH ( <i>Lactate Dehidrogenase</i> ).....	85
Gambar 6.3 Histogram Kadar CPK ( <i>Creatine Phosphokinase</i> ).....	90
Gambar 6.4 Histogram Kadar CK-MB ( <i>Creatine Kinase Myocardium Band</i> ) .....	95
Gambar 6.5 Histopatologi Organ Jantung ( <i>Cor</i> ).....	103
Gambar 6.6 Histogram Sel Piknosis.....	106
Gambar 6.7 Histogram Sel Karioreksis.....	110
Gambar 6.8 Histogram Sel Kariolisis.....	114
Gambar 7.1 Jalur Metabolisme Protein.....	119
Gambar 7.2 Histogram Total Protein.....	130
Gambar 7.3 Histogram Kadar Albumin.....	132
Gambar 7.4 Histogram Kadar Globulin.....	133
Gambar 8.1 Ginjal.....	142
Gambar 8.2 Histogram Uji ANOVA kadar urea pada <i>Rattus norvegicus</i> setelah diberi EMBTBM selama 28 hari (subkronik).....	150
Gambar 8.3 Histogram Uji ANOVA kadar BUN pada <i>Rattus norvegicus</i> setelah diberi EMBTBM selama 28 hari (subkronik). .....	152
Gambar 8.4 Histogram Uji ANOVA kadar kreatinin pada <i>Rattus norvegicus</i> setelah diberi EMBTBM selama 28 hari (subkronik). .....	154
Gambar 8.5 Histogram sel piknotik ginjal pada <i>Rattus norvegicus</i> setelah diberi EMBTBM selama 28 hari (subkronik). Kelompok perlakuan P1, P2, P3 tidak berbeda nyata jika dibandingkan dengan kontrol ( $p \geq 0,05$ ).....	159
Gambar 8.6 Histogram hasil karioreksis ginjal pada <i>Rattus norvegicus</i> setelah diberi EMBTBM selama 28 hari (subkronik). Kelompok perlakuan P1, P2, P3 tidak berbeda nyata jika dibandingkan dengan kontrol ( $p \geq 0,05$ ).....	161
Gambar 8.7 Histogram hasil kariolisis ginjal pada <i>Rattus norvegicus</i> setelah diberi EMBTBM selama 28 hari (subkronik). Kelompok perlakuan P1, P2, P3 tidak berbeda nyata jika dibandingkan dengan kontrol ( $p \geq 0,05$ ).....	163



Gambar 8.8 Struktur Mikroanatomis Korteks Ginjal Tikus Putih <i>Rattus norvegicus</i> Betina Galur Wistar Grup K dan P1 (Mikroskop Cahaya Binokuler) (Widyastuti, dkk., 2018).	171
Gambar 8.9 Histopatologi Ginjal Setelah Pemberian EMBTBM 28 Hari (Mikroskop Cahaya Binokuler Olympus CX21, 40x)	172
Gambar 9.1 Metabolisme Eksogen Lipid	177
Gambar 9.2 Metabolisme Endogen Lipid	178
Gambar 9.3 Jalur <i>Reverse Cholesterol Transport</i>	180
Gambar 9.4 Struktur Kimia dari Kolesterol	182
Gambar 9.1 Histogram Uji Profil Lipid Kadar Kolesterol Total terhadap Tikus Betina ( <i>Rattus norvegicus</i> ) Pasca Perlakuan	188
Gambar 9.2 Histogram Uji Profil Lipid Kadar Trigliserida terhadap Tikus Betina ( <i>Rattus norvegicus</i> ) Pasca Perlakuan	192
Gambar 9.3 Histogram Uji Profil Lipid Kadar HDL terhadap Tikus Betina ( <i>Rattus norvegicus</i> ) Pasca Perlakuan	196
Gambar 9.4 Histogram Uji Profil Lipid Kadar LDL terhadap Tikus Betina ( <i>Rattus norvegicus</i> ) Pasca Perlakuan	200
Gambar 10.1 Jalur Metabolisme Protein	204
Gambar 10.2 Struktur Kerangka Flavon	215
Gambar 10.3 Struktur Kerangka Flavonol	215
Gambar 10.4 Struktur Kerangka Flavanone	216
Gambar 10.5 Struktur Kerangka Flavanol	216
Gambar 10.6 Struktur Kerangka Antosianidin	217
Gambar 10.7 Struktur Kerangka Kalkon	217
Gambar 10.8 Histogram Total Protein	219
Gambar 10.9 Histogram Kadar Albumin	220
Gambar 10.10 Histogram Kadar Globulin	222

## BIOPROSPEKSI KOMBINASI BENALU TEH DAN BENALU MANGGA

### BAB I PENDAHULUAN

Indonesia merupakan kategori negara yang memiliki keanekaragaman hayati tinggi dengan berbagai jenis tanaman yang sudah dikenal diseluruh dunia, 60 persen dari 2 juta spesies tanaman ini tersebar di Indonesia (Fazri, 2015). Keanekaragaman jenis tanaman tersebut banyak dimanfaatkan oleh masyarakat Indonesia sebagai sayuran bahkan obat-obatan. Di negara ini obat-obatan tumbuh subur dengan berbagai jenis macamnya. Sejak dulu masyarakat telah banyak yang sudah mengenal dan mememanfaatkannya sebagai salah satu upaya dalam penanggulangan masalah kesehatan yang dihadapinya. Dengan memanfaatkan ramuan dari tanaman dapat menyembuhkan penyakit dan keluhan ringan maupun berat. Kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi modern yang semakin pesat dan canggih di zaman sekarang ini ternyata tidak mampu menggeser atau mengesampingkan peranan obat-obatan tradisional, tetapi justru hidup berdampingan dan saling melengkapi (Thomas, 2000).

Tanaman obat tradisional sejak zaman dahulu telah banyak digunakan untuk pengobatan, baik dalam bentuk rajangan, serbuk ataupun bentuk lainnya. Berbagai bentuk bagian tanaman tersebut dapat dikatakan sebagai hasil penyarian dari senyawa berkhasiat dengan proses yang masih sederhana sehingga hasil ekstraksi yang didapatkan kurang sempurna dan belum menjamin mutu serta hasil yang diperoleh. Pengembangan obat tradisional juga didukung oleh Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia tentang fitofarmaka, yang berarti diperlukan adanya pengendalian mutu simplisia yang akan digunakan untuk bahan baku obat atau sediaan galenik. Saat ini pengembangan obat tradisional diusahakan

sejalan dengan pengobatan modern sehingga dapat bersama-sama masuk dalam jalur pelayanan formal (Departemen Kesehatan RI, 2008).

Berbagai lembaga penelitian mulai tertarik untuk menyelidiki obat-obatan herbal, baik yang sering dikonsumsi masyarakat maupun yang sama sekali belum pernah dikonsumsi. Penelitian ini dimulai dari identifikasi senyawa aktif dari berbagai bagian tumbuhan sampai uji aktifitas dan uji toksisitas atau keamanan dosis obat herbal. Sebagian besar penelitian dilakukan dengan menggunakan hewan coba (Thomas, 2000).

WHO (*World Healthy Organization*) menuturkan bahwa, sebanyak hampir 80% manusia memanfaatkan tumbuh-tumbuhan sebagai obat yang dipergunakan untuk menjaga dan memelihara kesehatan tubuhnya. Pemanfaatan tumbuhan sebagai obat tidak hanya terjadi pada negara maju, pada negara berkembang pun tumbuh-tumbuhan seringkali dimanfaatkan sebagai obat dan digunakan dalam pengobatan tradisional. *Food and drink suplement* merupakan salah satu contoh produk *bio-prospektif* yang telah beredar di kalangan masyarakat (Choirul, 2003). Umumnya suplemen ini beredar dalam bentuk sediaan kapsul, tablet dan sediaan cair. Menurut WHO dalam (Yuningsih, 2012) menyebutkan bahwa berbagai penyakit infeksi, penyakit akut dan penyakit kronis mampu diobati dengan pengobatan tradisional.

Tumbuhan mampu menghasilkan beberapa senyawa kimia. Proses tersebut bertujuan dalam pemenuhan untuk menunjang kelangsungan hidup tumbuhan itu sendiri. Senyawa kimia digunakan sebagai pelindung diri bagi tumbuhan dan senyawa kimia tersebut pada umumnya berbentuk senyawa metabolit sekunder. Senyawa kimia yang berbentuk pada tumbuhan yang sering digunakan sebagai obat adalah senyawa metabolit sekunder. Hal tersebut disebabkan oleh senyawa-senyawa metabolit sekunder yang kebanyakan memiliki efek pengobatan (Sundaryono, 2011).

Salah satu tanaman yang memiliki potensi sebagai obat alami yaitu benalu. Pemanfaatan benalu sebagai obat tradisional sudah dikenal sejak lama yang memiliki peranan dalam penyembuhan penyakit. Benalu merupakan tanaman yang tumbuh pada cabang tanaman yang sudah tua sebagai inangnya, tanaman semiparasit ini kebanyakan tersebar di daerah tropis. Benalu awalnya dianggap sebagai tumbuhan yang tidak memiliki manfaat, bahkan hidup sebagai parasit yang dapat merusak inangnya. Akan tetapi, tumbuhan semiparasit ini mengandung senyawa yang memiliki banyak manfaat, diantaranya sebagai obat diabetes, hipertensi, kanker, batuk, maag, infeksi kulit, diuretik, pengobatan setelah melahirkan dan cacar (Artanti *et al*, 2012). Bagian dari benalu yang berkhasiat sebagai tanaman obat adalah bagian daun benalu, seperti pada benalu teh, mangga dan duku (Djoko, 1997).

Benalu teh (*Scurrula atropurpurea*) dan benalu mangga (*Dendrophthoe pentandra*) merupakan tumbuhan semiparasit yang hidup pada cabang tanaman teh dan mangga, biasanya juga digunakan dalam pengobatan tradisional yang dapat mencegah dan mengobati berbagai penyakit. Nilai guna dari *Dendrophthoe pentandra* adalah bubur daun untuk mengobati luka pedih, bemanah dan luka infeksi pada kulit. Air rebusan yang diperoleh dari bagian tumbuhan dapat mengobati hipertensi dan apabila dicampur dengan minuman teh dapat meredakan batuk (Valkenburg, 2003).

Benalu mengandung senyawa flavonoid, tannin dan asam amino (Ikawati, 2008). Senyawa flavonoid dalam benalu diduga memiliki aktivitas antikanker yaitu kuersetin. Kuersetin merupakan senyawa flavonoid utama yang terkandung dalam benalu. Salah satu mekanisme kerja senyawa kuersetin adalah memiliki kemampuan dalam menstabilkan radikal bebas yang dibentuk oleh senyawa karsinogen seperti radikal oksigen, peroksida dan superoksida (Gordon, 1990).



Kandungan senyawa yang terdapat pada ekstrak benalu adalah flavonoid, tannin, asam amino, karbohidrat, saponin dan terperoid. Menurut Syazana *et al.*, (2004) ekstrak methanol dari benalu mangga (*Dendrophthoe pentandra*) mengandung flavonoid, terperoid, alkaloid, saponin dan tannin. Senyawa kuersetin yang ada pada flavonoid ini berfungsi sebagai anti kanker (Endharti *et al.*, 2013). Sedangkan estrak methanol dari benalu teh (*Scurrula atropurpurea*) mengandung 16 bahan aktif yang terdiri atas enam senyawa asam lemak tak jenuh, dua senyawa xantin, dua senyawa flavonol glikosida, satu senyawa glikosida monoterpene, satu glikosida lignan, dan empat flavon (Ohashi, 2003). Menurut Endharthi (2013) kadar kuersetin yang lebih tinggi adalah benalu mangga dengan nilai sebesar 39,8 mg/g sedangkan kadar kuersetin pada benalu teh sebesar 9,6 mg/g.

Masing-masing jenis benalu memiliki banyak senyawa aktif yang berpotensi untuk pengobatan penyakit. Menurut BPOM (2014) hasil sediaan yang akan dilakukan ke uji klinis harus dilakukan uji praklinis yaitu uji in vitro dan uji in vivo serta uji toksikologi. Telah dilaporkan mengenai uji in vitro bahwasanya benalu teh (*Scurrula cortiana*) mampu menurunkan kontraksi pembuluh darah arteri ekor tikus terpisah yang diprekontraksi dengan *norepinefrin* (NE) (Athiroh, 2009). Kemudian dilanjutkan pengujian secara in vivo yang melaporkan bahwa benalu teh (*Scurrula atropurpurea* Bl. Dans) mampu menurunkan tekanan darah melalui perbaikan stress oksidatif dan disfungsi endotel (Athiroh *et al.*, 2014, Athiroh, 2017).

Beberapa senyawa aktif tersebut dikhawatirkan ketika dikonsumsi dalam jangka panjang, pemberian secara berulang dan dosis yang belum dianjurkan dapat menimbulkan efek toksik pada organ tubuh. Oleh karena itu, untuk menguji keamanan benalu teh terhadap manusia dilanjutkan dengan uji toksisitas. Uji toksisitas dilakukan untuk mendeteksi efek toksik suatu zat pada hewan uji, guna untuk melihat adanya reaksi biokimia, fisiologik dan patologik pada manusia (BPOM, 2014). Menurut Athiroh dan

Sulistyowati (2015) dalam penelitiannya melaporkan bahwa ekstrak metanolik benalu teh yang dipapar secara subkronik selama 28 hari tidak menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara tikus kontrol dan tikus yang diberi perlakuan ekstrak benalu teh terhadap kadar trigliserida, kadar protein total, albumin, kreatinin, <sup>39</sup>SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*) serta SGPT (*Serum Glutamic Pyruvic Transaminase*) (Munawaroh *et al.*, 2016; Samad *et al.*, 2017; Hikmah *et al.*, 2017 & Mahyan *et al.*, 2016).

Beberapa peneliti juga melakukan penelitian terhadap ekstrak daun benalu mangga (*Dendrophthoe pentandra*). Telah diketahui bahwa kandungan kimia yang terdapat dalam benalu mangga adalah flavonoid, tannin, asam amino, karbohidrat, alkaloid, dan saponin (Khakim, 2000). Flavonoid merupakan senyawa golongan fenol yang pada umumnya banyak terdapat pada tumbuhan berpembuluh, termasuk benalu mangga (Artanti, 2006). Senyawa flavonoid dari *Dendrophthoe pentandra* berfungsi sebagai antioksidan.

Dari hasil penelitian sebelumnya, ekstrak *Dendrophthoe pentandra* diketahui memiliki aktivitas antiplasmodium (Faiqoh, 2013). Benalu mangga juga berpotensi sebagai agen anti kanker kolon (Wicaksono, 2013). Berdasarkan penelitian lainnya dilaporkan bahwa ekstrak benalu mangga dapat menurunkan kadar kolesterol dan LDL (Rufaida, 2012).

Selain itu, diketahui bahwasanya tumbuhan benalu memiliki khasiat sebagai penghambat laju pertumbuhan penyakit kanker karena didalamnya terkandung kuersitrin yang merupakan glikosida flavonol dimana aglikonnya adalah kuersetin (Astika, 2000). Penelitian tersebut sejalan dengan penelitian sebelumnya bahwa isolat flavonoid dari benalu mampu menghambat pertumbuhan kanker (Sukardiman, 1999).

Tumbuhan benalu teh dan benalu mangga dapat berkembang menjadi obat herbal terstandar, mengingat sudah lamanya pemakaian sebagai obat tradisional dan potensinya yang cukup tinggi. Akan tetapi agar

tumbuhan ini bisa dikatakan sebagai jamu maka harus dikombinasikan dengan tumbuhan lainnya. Untuk itu harus dilakukan uji praklinis berupa uji toksisitas terhadap kombinasi tumbuhan tersebut dengan penentuan dosis yang berbeda-beda dari yang rendah, sedang sampai yang tinggi.

Berdasarkan paparan di atas maka perlu dikaji tentang keamanan antara ekstrak metanolik kombinasi daun benalu teh dan benalu mangga. Diperlukan adanya pengujian toksisitas ekstrak metanolik kombinasi daun benalu teh dan benalu mangga sebagai tahap awal uji keamanan farmakologi. Pemberian ekstrak metanolik kombinasi benalu teh dan benalu mangga ini dilakukan secara subkronik selama 28 hari terhadap beberapa variable seperti fungsi hepar, fungsi jantung, fungsi ginjal, profil lipid dan profil protein pada tikus (*Rattus norvegicus*) betina.

## **BAB II MENGUAK MISTERI BENALU**

### **2.1 Kajian Benalu**

Alam merupakan sumber agen terapeutik yang berpotensi menghasilkan berbagai macam produk alami. Banyak produk alami, termasuk obat modern dihasilkan dari bahan alam, seperti tanaman, mikrobia, dan hewan. Beberapa contoh obat yang bahan dasarnya berasal dari bahan alami, antara lain obat anti-kanker Vinkristin dari *Vinca rosea*, analgesik morfin dari *Papaver somniferum*, obat anti-malaria artemisinin dari *Artemisia annua*, obat anti-kanker Taxol® dari *Taxus brevifolia*, dan antibiotika penisilin berasal dari *Penicillium ssp*. Di beberapa negara berkembang, produk-produk alami telah menjadi sumber obat dan penuntun obat. Pada tahun 2000, kurang dari 60 % dari semua obat yang berasal dari alam dilakukan uji klinik untuk pengobatan kanker (Sarker dan Nahar, 2009). Kanker merupakan salah satu jenis penyakit degeneratif (Soeksmanto *et al.*, 2007)."

Penyakit degeneratif terjadi karena ketidakmampuan antioksidan yang ada di dalam tubuh dalam menetralkan peningkatan konsentrasi radikal bebas (Soeksmanto *et al.*, 2007). Radikal bebas adalah molekul yang pada orbit terluarnya memiliki satu atau lebih elektron tidak berpasangan sehingga sifatnya sangat labil dan sangat reaktif serta kerusakan pada komponen sel seperti DNA, lipid, protein, dan karbohidrat pun dapat terjadi (Chen *et al.*, 1996). Oleh karena itu, peranan antioksidan sangat penting dalam menetralkan dan menghancurkan radikal bebas yang akhirnya memicu terjadinya penyakit degeneratif, seperti kanker, arterosklerosis, stroke, penyakit Parkinson, hipertensi, penuaan dini, jantung, artritis, katarak, penyakit kulit, diabetes dan hati (Silalahi, 2002; Halliwell and Gutteridge, 1984)."

Aktivitas antioksidan tersebut banyak dimiliki oleh senyawa-senyawa metabolit sekunder tanaman. Sejumlah ekstrak tanaman yang berasal dari buah telah banyak dilaporkan mengandung senyawa-senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan. Salah satu senyawa yang berperan penting dalam aktivitas antioksidan adalah senyawa golongan fenolat (Li *et al.*, 2009). Pada dasarnya, senyawa fenolat terbagi menjadi dua senyawa, yaitu fenol sederhana dan polifenol (Marinova *et al.*, 2005). Senyawa fenolat mampu menetralkan radikal bebas yang membahayakan bagi tubuh, sehingga spektrum aktivitas biokimia senyawa fenolat cukup luas, yaitu sebagai antioksidan, antimutagen, antikarsinogenik, dan mampu memodifikasi ekspresi gen (Nakamura *et al.*, 2003; Tapiero *et al.*, 2002; Chun *et al.*, 2003). Salah satu tanaman Indonesia yang pada tahun-tahun belakangan ini menjadi pusat perhatian para peneliti untuk dijadikan obat alam adalah benalu."



“Tanaman benalu selama ini telah digunakan sebagai tanaman obat, seperti obat batuk, kanker, diuretik, dan pengobatan setelah melahirkan (Pitoyo, 1996; Ishizu *et al.*, 2002). Bagian dari benalu yang berkhasiat sebagai tanaman obat adalah bagian daun benalu, seperti pada benalu teh, mangga, dan duku (Djoko, 1997; Indrawati, 1999). Potensi benalu sebagai tanaman obat apabila terus dikembangkan maka akan menghasilkan manfaat yang besar, yaitu mengurangi biaya pengobatan sekaligus meningkatkan devisa negara.”

“Spesies benalu yang telah banyak diteliti adalah spesies *Viscum album*, bahkan di Eropa, ekstrak benalu dari spesies ini telah diperdagangkan secara komersial sebagai obat antikanker alternatif dengan merk dagang antara lain Iscador, Eurixor, dan Isorel. Masih banyak spesies benalu yang belum diteliti kegunaannya (Artanti *et al.*, 2006). Berdasarkan atas informasi tersebut dan untuk menunjang serta melengkapi informasi yang bermanfaat mengenai tanaman obat benalu dari beberapa spesies benalu, seperti *Scurrula atropurpurea* dan *Dendrophthoe petandra*.

### **2.1.1 Benalu Teh (*Scurrula atropurpurea* Bl. Dans)**

#### **a. Klasifikasi Benalu Teh**

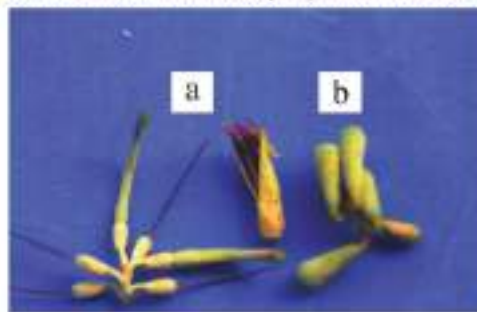
Klasifikasi benalu teh menurut Tjitrosoepomo (2010) sebagai berikut:

Regnum	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Subdivisi	: Angiospermae
Classis	: Dicotyledoneae
Ordo	: Santalales
Familia	: Loranthaceae
Genus	: <i>Scurrula</i>

Spesies : *Scurrula atropurpurea* (Bl.) Dans



Gambar 2.1 Benalu Teh (*Scurrula atropurpurea* Bl. Dans)(Uji *et al*, 2012).



Gambar 2.2 (a) Bunga dan (b) Buah (Uji *et al*, 2012).

#### b. Deskripsi Benalu Teh

Benalu teh (*Scurrula atropurpurea* (Blume) Danser) adalah tumbuhan parasit perdu yang ramping atau cukup tegar, bagian yang muda ditutupi rambut-rambut yang padat dan berwarna krem atau abu-abu tetapi rambut-rambut tersebut akan menjadi jarang setelah dewasa. Daun berhadapan, lonjong-bundar dengan bentuk seperti telur terbalik yang panjangnya 5-10cm dan lebar 2,5-5cm. Pangkal daunnya runcing dan memiliki ujung yang tumpul. Pertulangan daun tidak nyata kecuali pada tulang tengah dan beberapa tulang lateral atas, panjang tangkai daun 6-12mm. Perbungaan aksiler, tandan dengan 2-8 bunga, panjang sumbu perbungaan sekitar 5-12mm. Bunganya

termasuk pada bunga biseksual, diklamid, panjang pedisel 2-3 mm. Braktea (daun penumpu) berbentuk delta, mahkota bunga ramping, 4 merus, ujung menggada dan runcing, panjang tabung 7-15mm, kepala sari melekat pangkal (basifik), panjang 1mm, kepala putik membintul. Buah tumbuhan ini berbentuk bulat telur terbalik atau menggada, bergaris tengah 2-3mm. Berbiji satu dan ditutupi oleh lapisan lengket (Uji *et al*, 2012).

*S. atropurpurea* adalah tanaman yang pertumbuhannya tersebar dari Thailand sampai Vietnam, Filiphina. Untuk persebarannya di Indonesia berada di Jawa, Bali, Nusa Tenggara, dan Maluku. Tumbuhan ini dapat dijumpai pada daerah yang memiliki ketinggian 0-600m di atas permukaan laut ada juga yang dapat tumbuh pada ketinggian 2300m (Uji *et al*, 2012).

### c. Kandungan Senyawa Pada Benalu Teh

Meskipun dikelompokkan pada tumbuhan parasit, *S. atropurpurea* memiliki berbagai kandungan senyawa metabolit sekunder. Berdasarkan analisis fitokimia *S. atropurpurea* mempunyai kandungan senyawa metabolit sekunder seperti: tanin, flavonoid, kuersetin, glikosida, alkaloid, saponin dan inulin. Kuersetin merupakan salah satu kandungan utama flavonoid dari ekstrak *S. atropurpurea*. Kuersetin merupakan suatu aglikon yang apabila berikatan dengan glikonnya maka akan membentuk suatu ikatan glikosida (Athiroh, 2012).

Flavonoid merupakan kelompok polifenol dan diklasifikasikan berdasarkan struktur kimia serta biosintesisnya. Struktur dasar flavonoid terdiri dari dua gugus aromatik yang digabungkan oleh jembatan karbon ( $C_6-C_3-C_6$ ). Flavonoid diklasifikasikan dalam berbagai bentuk yaitu sebagai flavon, flavonone, flavonol, katekin, flavanol, kalkon dan antosianin. Pembagian flavonoid didasarkan pada

perbedaan struktur terutama pada substitusi karbon pada gugus aromatik sentral dengan beragamnya aktivitas farmakologi yang ditimbulkan (Panche *et al*, 2016).

Flavonoid bekerja menstabilkan radikal bebas dengan cara menangkap radikal bebas, menghambat enzim hidrolisis dan oksidatif, melengkapi kekurangan elektron yang dimiliki radikal bebas, menghambat terjadinya reaksi berantai dari pembentukan radikal bebas dan memperbaiki kerusakan membran sel (Athiroh, 2012). Kuersetin adalah senyawa metabolit sekunder yang termasuk pada flavonoid kelompok flavonol. Flavonol adalah flavonoid dengan gugus keton. Aktivitas farmakologi yang dimiliki flavonoid kelompok flavonol adalah antioksidan (Panche *et al*, 2012).

### **2.1.2 Benalu Mangga (*Dendrophthoe pentandra* (L.) Miq)**

#### **a. Klasifikasi Benalu Mangga**

Klasifikasi benalu mangga menurut Tjitrosoepomo (2010) sebagai berikut:

Regnum	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Subdivisi	: Angiospermae
Classis	: Dicotyledoneae
Ordo	: Santalales
Familia	: Loranthaceae
Genus	: <i>Dendrophthoe</i>
Spesies	: <i>Dendrophthoe pentandra</i> (L.) Miq.



Gambar 2.3. Morfologi Benalu Mangga (Olegune, 2015)

**b. Deskripsi Benalu Mangga**

Benalu teh (*D. pentandra* (L.) Miq) termasuk pada perdu yang tergolong pada tumbuhan hemiparasit, agak tegak, bercabang banyak, memiliki tinggi 0,5-1,5m. Daun agak berhadapan, bentuk bervariasi dari jorong lanset-agak bundar, panjang 6-13cm dan lebar 3-8cm, pangkal menirus membaji, ujung tumpul-agak runcing, pertulangan menyirip dengan tulang lateral kadang-kadang melengkung, panjang tangkai daun 5-20mm. Perbungaan tandan dengan 6-12 bunga, panjang sumbu perbungaan 10-35mm. Bunga dengan satu braktea di pangkal, biseksual, diklamid, kelopak mereduksi, mahkota bunga 5 merus, di bagian bawah saling berpautan, agak menggelendut, panjang 13-26mm, menyempit membentuk leher, bagian ujung menggada, mula-mula hijau kemudian menjadi hijau kekuningan sampai kuning orange atau merah orange, panjang tabung 6-12mm dan menggenta, benang sari 5, kepala sari panjang 2-5mm dan tumpul serta melekat pada bagian pangkal (basifik); putik dengan kepala putik membintul. Buah berbentuk bulat telur, panjang 10mm dan leher 6mm. Berbiji satu, biji ditutupi oleh lapisan lengket (Uji *et al*, 2012).

*D. pentandra* adalah tanaman yang persebarannya berada di India sampai Indo Cina; Semenanjung Malaya, Sumatra, Jawa, Kalimantan, Bali, Nusa Tenggara dan Filipina. Habitat; umumnya di

hutan hujan atau di hutan-hutan yang terbuka dan di perkebunan-perkebunan dataran rendah sampai ketinggian 500m di atas permukaan laut. Nilai guna: bubur daun mampu mengobati luka pedih, luka bernanah dan infeksi pada kulit (Uji *et al*, 2012).

### c. Kandungan Senyawa Pada Benalu Mangga

Menurut (Diantika *et al*, 2016), kandungan senyawa kimia yang terdapat dalam *D. Pentandra* adalah flavonoid, tanin, asam amino, karbohidrat, alkaloid, dan saponin. Golongan flavonoid yang terkandung dalam *D. Pentandra* adalah kuersetin yang diklasifikasikan pada kelompok flavonol. Flavonol adalah klasifikasi flavonoid yang memiliki gugus keton pada struktur ikatannya (Panche *et al*, 2016). Flavonoid adalah senyawa golongan fenol yang pada umumnya banyak ditemukan pada tumbuhan berpembuluh, termasuk pada *D. pentandra*. *D. pentandra* mengandung kuersetin yang merupakan glikosida flavonol yang aglikonnya adalah kuersetin. Terdapat penelitian lain yang juga menyebutkan bahwa isolat flavonoid dari benalu mampu menghambat kanker (Diantika *et al*, 2016).

## 2.2 Prospek Benalu

### 2.2.1 Perkembangan Penelitian Benalu

Berbagai penelitian telah dilakukan dalam rangka mengeksplorasi pengembangan benalu sebagai senyawa antikanker. Nararto (1996) menyatakan bahwa isolat flavonoid dari benalu mangga (*Dendrophthoe pentandra*) dapat menghambat pertumbuhan larva udang *Artemia salina* Leach., suatu metode skrining awal agen antikanker. Isolat flavonoid tersebut dengan dosis 2,44 mg/0,2 ml mampu menghambat pertumbuhan kanker pada mencit yang diinduksi dengan benzo(a)piren pada daerah interskapuler ( $p < 0,05$ ) (Sukardiman, 1999)."



Artanti, *et al.* (2003) melakukan pengujian aktivitas antioksidan benalu mangga dan benalu nangka (*Macrosolen cochinchinensis*). Hasil skrining benalu tersebut menunjukkan bahwa dengan metode DPPH <sup>71</sup> *free radical scavenging activity* (Yen and Chen, 1995) yang dimodifikasi, semua ekstrak air dan etanol yang diuji aktif sebagai antioksidan dengan  $IC_{50} < 50$   $\mu$ g/ml. Uji toksisitas <sup>109</sup> dengan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT) menunjukkan bahwa ekstrak etanol benalu relatif lebih bersifat toksik dibanding ekstrak airnya. Hal ini menunjukkan bahwa kemungkinan senyawa yang aktif sebagai antioksidan tidak selalu bersifat toksik terhadap larva *Artemia salina* Leach.. Uji sitotoksitas dilakukan dengan menggunakan sel kanker melanoma B16, dimana ekstrak air benalu nangka menunjukkan aktivitas sitotoksik yang paling tinggi. Kromatografi lapis tipis (KLT) dan *high pressure liquid chromatography* (HPLC) menunjukkan bahwa kedua benalu tersebut mengandung senyawa yang serupa namun memiliki profil kromatogram yang berbeda.”

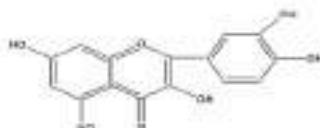
Jamilah (2003) menemukan bahwa ekstrak air dan ekstrak etanol benalu spesies *Dendrophthoe pentandra* yang tumbuh pada berbagai inang memiliki senyawa utama yang sama. Senyawa tersebut diperkirakan merupakan senyawa kuersetin, yaitu suatu senyawa flavanol glikosida yang merupakan market taksonomi dari famili *Loranthaceae*. Senyawa yang sama juga telah diisolasi dari benalu nangka (*Macrosolen cochinchinensis*). Senyawa inilah yang kemudian dimungkinkan sebagai senyawa aktif yang bertanggungjawab terhadap aktivitas antikanker benalu.”

### 2.2.2 Aktifitas Senyawa Dalam Benalu Sebagai Antikanker

Benalu yang merupakan tanaman parasit, ternyata berpotensi sebagai antikanker. Senyawa yang terkandung dalam benalu dan

kemungkinan beraktivitas antikanker adalah flavonoid, tanin dan asam amino. Kuersetin merupakan senyawa flavonoid utama yang terkandung dalam benalu tersebut (Hegnauer, 1966; Jamilah, 2003)."

Flavanoid adalah senyawa polifenol yang banyak terdapat pada sayuran dan buah- buahan. Flavanoid telah menunjukkan perannya sebagai antioksidan, antimutagenik, antineoplastik dan aktifitas vasodilatator (Miller, 1996). Menurut Lamson, *et al.* (2000) kuersetin (3,3',4',5,7-pentahydroxyflavone) termasuk molekul yang banyak ditemukan di alam. Kuersetin merupakan suatu aglikon yang apabila berikatan dengan glikonnya akan menjadi suatu glikosida. Senyawa ini dapat beraksi sebagai antikanker pada regulasi siklus sel, berinteraksi dengan reseptor estrogen (ER) tipe II dan menghambat enzim tirosin kinase. Kuersetin juga memiliki aktivitas antioksidan yang dimungkinkan oleh komponen fenoliknya yang sangat reaktif. Kuersetin akan mengikat spesies radikal bebas sehingga dapat mengurangi reaktivitas radikal bebas tersebut."



**Gambar 2.4.** Senyawa kuersetin ( 3,3',4',5,7-pentahydroxyflavone )

Kuersetin merupakan kandungan utama dari flavonoid benalu. Kadar kuersetin yang teridentifikasi dalam benalu yang didapat dari inang teh masing-masing sebesar 2,7 mg/g dan 9,6 mg/g untuk *Macroselom avenis* dan *Scurrula oortiana*. Sedangkan kadar kuersetin untuk *Scurrula oortiana* dari beunying sebesar 6,1 mg/g; *Scurrula parasitica* dari jure 5,1 mg/g."



*Scurrula Montana* dari cantigi wungu 8,4 mg/g; *Scurrula ferruginea* dari kopi sebesar 9,1 mg/g; *Dendrophthoe pentandra* dari puring sebesar 35,1 mg/g; dan *Dendrophthoe pentandra* dari randu sebesar 39,8 mg/g (Rosidah, *et al.*, 1999). Kuersetin merupakan molekul flavanol yang terdapat pada benalu mangga (*Dendrophthoe pentandra*) (Han, *et al.*, 2007). Molekul flavanol merupakan salah satu jenis flavonoid yang aktif sebagai antioksidan (Partt, 1992). Sifat antioksidan dari senyawa kuersetin mampu menghambat proses karsinogenesis. Senyawa karsinogen merupakan senyawa yang mampu mengoksidasi DNA sehingga terjadi mutasi (Kakizoe, 2003)."

Kuersetin sebagai antioksidan dapat mencegah terjadinya oksidasi pada fase inisiasi maupun propagasi. Pada tahap inisiasi kuersetin mampu menstabilkan radikal bebas yang dibentuk oleh senyawa karsinogen seperti radikal oksigen, peroksida dan superoksida (Gordon, 1990). Kuersetin menstabilkan senyawa-senyawa tersebut melalui reaksi hidrogenasi maupun pembentukan kompleks (Ren, *et al.*, 2003)."

Melalui reaksi tersebut radikal bebas diubah menjadi bentuk yang lebih stabil sehingga tidak mampu mengoksidasi DNA. Selain itu, didapatkan turunan radikal antioksidan yang relatif memiliki keadaan yang lebih stabil dibandingkan radikal bebas yang dibentuk senyawa karsinogen tadi (Gordon, 1990). Meskipun demikian radikal kuersetin memiliki energi untuk bereaksi dengan radikal antioksidan lain. Radikal-radikal antioksidan dari kuersetin dapat saling bereaksi membentuk produk nonradikal (Hamilton, 1983). Pada tahap propagasi kuersetin mencegah autooksidasi, yaitu mencegah pembentukan radikal peroksida melalui pengikatan senyawa radikal secara cepat agar tidak berikatan dengan oksigen. Dengan adanya kuersetin maka reaksi oksigenasi yang berjalan secara cepat dapat di cegah sehingga pembentukan radikal

peroksida pun dapat dicegah. Kuersetin juga berikatan dengan radikal peroksida yang telah terbentuk dan menstabilkannya sehingga reaksi autooksidasi yang secara cepat dan berantai dapat dihambat."

Kuersetin juga berperan dalam menekan ekspresi mutan protein p53. Pada kondisi *wild type*, protein ini merupakan protein yang penting dalam kontrol siklus sel, yaitu dengan memacu sel untuk berhenti (*arrested*) atau apoptosis. Namun apabila terjadi mutasi maka protein ini menjadi sebuah penanda abnormalitas yaitu siklus memacu sel ke fase G2-M (penggandaan sel) dan apabila sel terus menerus pada fase ini maka akan terjadi proliferasi (pembelahan tak terkendali). Kuersetin dalam konsentrasi serum 248  $\mu\text{M}$  dapat menekan <sup>25</sup> ekspresi dari mutan protein p53 yang dibentuk oleh sel kanker payudara sampai tidak terdeteksi pada sel tersebut (Lamson, *et al.*, 2000)."

Kuersetin merupakan senyawa pertama yang mampu menghambat tirosin kinase pada uji preklinik tahap satu (Klohs, *et al.*, 1997). Dengan dihambatnya ekspresi tirosin kinase, maka kemampuan sel untuk onkogenesis melalui kemampuan mengatur pertumbuhan di luar normal dapat dihambat. Disamping itu obat yang bekerja dengan target tirosin kinase apabila dipandang pada kemoterapi konvensional memiliki kemungkinan sebagai agen antitumor tanpa efek samping sitotoksik terhadap sel normal (Klohs, 1997)."

Pada kultur sel melanoma manusia, kuersetin diketahui memiliki aktivitas penghambatan pertumbuhan sel yang mirip dengan tamoxifen (Piantelli, 1995). Selain itu kuersetin juga memiliki afinitas yang sama pula dengan tamoxifen dan diethylstilbestrol dimana ketiganya ditemukan pada sisi ER II. Dibandingkan dengan tamoxifen, kuersetin ternyata lebih poten yang ditunjukkan oleh nilai  $\text{IC}_{50}$  yaitu 7 nM, lebih kecil daripada tamoxifen 9 nM (Piantelli, 1995). Kuersetin juga mampu menaikkan efikasi terapeutik dari cisplatin baik secara uji *in vivo* maupun *in vitro*.

Pada tikus yang diinduksi kanker, pemberian kuersetin 20 mg/kg dengan cisplatin 3 mg/kg secara intraperitoneal mampu mengurangi pertumbuhan tumor secara signifikan dibandingkan pemberian cisplatin tunggal (Hofmann, *et al.*, 1990). Kuersetin melindungi sel renal tubular yang normal dari toksisitas cisplatin (Kuhlman, *et al.*, 1998). Dalam uji *in vitro*, kuersetin bekerja secara sinergi dengan busulphan dalam melawan sel leukemia manusia. Dengan perbandingan antara kuersetin dan busulphan 1 : 1 dan 3 : 1 dipastikan dapat mengurangi sitotoksis dari pemberian busulphan ( Hofmann, *et al.*, 1989). Kuersetin juga dapat digunakan sebagai antiinflamasi dan anti alergi sehingga dapat menaikkan imunitas. Kuersetin lebih selektif menghambat COX (siklooksigenase) dari pada lipooksigenase, sehingga dapat dikembangkan sebagai agen inhibitor COX yang merupakan agen kemoterapeutik yang berpotensi terutama pada kanker kolon (Taketo, 1998).“

Kuersetin mampu menghambat produksi *heat shock protein* (HSP) pada banyak sel kanker yang ganas, termasuk kanker payudara (Hansen, *et al.*, 1997), leukemia (Elia, 1996) dan kanker kolon (Koishi, *et al.*, 1992) . *Heat shock protein* sendiri terbentuk melalui ikatan kompleks dengan mutan p53. Penghambatan HSP menginduksi sel tumor yang mulanya mampu melewati mekanisme normal dari siklus sel istirahat (Go) menjadi tidak mampu melewatinya. Selain itu HSP yang menyebabkan sel kanker mampu berkembang dan hidup pada kondisi berbeda (sirkulasi rendah, demam) serta berasosiasi dengan penyakit lain untuk bertahan hidup (Ciocca, 1993) mampu dihentikan. <sup>25</sup> *Heat shock protein* pada kanker payudara menyebabkan obat kemoterapi menjadi resisten (Oesterreich, 1993). Dengan adanya kuersetin, maka resistensi sel kanker terhadap agen kemoterapi dapat dihambat sehingga kuersetin cocok digunakan sebagai pendamping kemoterapi dalam terapi kanker. Berdasarkan fakta-fakta tersebut, maka kuersetin yang banyak terkandung dalam benalu sangat berpotensi

dikembangkan sebagai obat antikanker, baik sebagai agen kemopreversi maupun agen pendamping kemoterapi (kokemoterapi). Pengembangan dan pembudidayaan lebih lanjut benalu serta pengolahannya menjadi suatu produk yang memiliki khasiat optimal perlu dilakukan sehingga didapatkan agen kemoterapi yang menjanjikan.”

## **BAB III MASYARAKAT DAN BENALU**

### **3.1 Khasiat Benalu**

Sebagai makhluk hidup manusia memiliki kebutuhan yang harus dipenuhi dalam rangka mempertahankan existensinya sebagai makhluk hidup. Manusia memiliki tiga aspek kebutuhan untuk mempertahankan existensinya diantaranya adalah kebutuhan primer, sekunder dan tersier. Kebutuhan primer adalah kebutuhan pokok manusia yang menyangkut tentang sandang, papan dan pangan, serta kecukupan gizi dalam rangka menjaga kesehatan manusia itu sendiri.

Dewasa ini cara manusia tradisional (dahulu) dalam menjaga kesehatan mulai diminati kembali oleh manusia modern (baru) seperti menggunakan tanaman obat sebagai pengganti bahan kimia dalam obat-obatan. Menurut Choirul (2003) bahwa data WHO (World Health Organization) menunjukkan bahwa 80% manusia di dunia dalam menjaga kesehatannya, mendayagunakan tanaman sebagai obat. CITES (Convention <sup>126</sup> Of International Trade In Endangered Species Of Wild Fauna And Flora) juga menyebutkan bahwa dalam penggunaan bahan medis memanfaatkan kurang lebih 60.000 spesies tanaman di dunia, baik untuk obat-obatan tradisional maupun modern.

Salah satu negara dengan level keberagaman flora dan fauna tertinggi adalah Indonesia, dibandingkan dengan negara-negara yang memiliki iklim subtropis atau sedang. Hal ini karena Indonesia mempunyai iklim tropis yang menjadi jalur khatulistiwa (Kusuma dan Hikmat, 2015). Menurut



Rahardjo M (2006) sebanyak kurang lebih 25.000-30.000 spesies tanaman yang dimiliki Indonesia merupakan 90% dari jenis tanaman di Asia dan 80% dari jenis tanaman di dunia. Sehingga menjadikan Indonesia sebagai negara dengan keanekaragaman hayati terbesar di dunia setelah Brazil yang berarada diposisi pertama. Direktorat Jendral Pengembangan Ekspor Nasional 2014 menerangkan bahwa kekayaan Indonesia terdiri atas tumbuhan tropis dan biota laut. Terdapat hanya sekitar 2.500 tanaman obat yang sudah dijadikan sebagai obat dari kurang lebih 7.000 macam tumbuhan yang berkhasiat untuk obat-obatan, dengan total keseluruhan tumbuhan yang ada di Indonesia sebanyak sekitar 30.000 jenis.

Diantara contoh tumbuhan yang berkhasiat sebagai obat adalah benalu teh (*Scurrula atropurpurea*) dan benalu mangga (*Dendrothoe petandra*). Dilaporkan dari beberapa penelitian yang telah dilakukan bahwa kedua tumbuhan diatas banyak memiliki manfaat bagi manusia dalam rangka menjaga kesehatan dan kebugarannya. Benalu teh dapat menurunkan kontraktilitas pembuluh darah arteri ekor tikus terpisah secara *invitro*. Sedangkan secara *invivo* dengan menggunakan model tikus hipertensi paparan DOCA garam, benalu teh terbukti dapat menurunkan tekanan darah melalui perbaikan stress oksidatif dan disfungsi endotel, kadar MDA dapat diturunkan serta kadar NO dapat dinaikkan oleh benalu teh pada tikus yang hipertensi (Athiroh *dkk*, 2000, 2013 dan 2014).

Berdasarkan analisis fitokimia tanaman benalu teh mengandung beberapa senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid (quersetin dan rutin). Zat aktif tersebut telah dilaporkan mempunyai peranan pada hipertensi (Mensah, 2009 dalam Athiroh, 2012). Senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid dapat berperan sebagai antioksidan alami yang melindungi sistem biologis. Antioksidan mampu melindungi hati dari bahan-bahan radikal bebas dengan cara enzim *Glutathion-S- Transferase* (GST) dan menetralkan radikal bebas (Silalahi, 2002).

### 3.2 Kajian Bioprospeksi

Pemanfaatan tumbuhan obat terutama pada kawasan konservasi perlu dilakukan secara berkelanjutan, yaitu melalui pengembangan kegiatan bioprospeksi (*bioprospecting*) tumbuhan obat. Bioprospeksi (*bioprospecting*) adalah penelusuran sistematis, klasifikasi, dan investigasi untuk tujuan komersial dari sumber senyawa kimia baru, gen, protein, mikroorganisme, dan produk lain dengan nilai ekonomi aktual dan potensial, yang ditemukan dalam keanekaragaman hayati (Pusat Inovasi LIPI, 2004). Alikodra (2012) menyatakan bahwa bioprospeksi (*bioprospecting*) merupakan alat untuk mempertemukan potensi sediaan (*supply*) dengan permintaan (*demand*) yang terus berkembang baik terhadap sandang, pangan, papan, dan kesehatan (obat-obatan atau farmasi).

Dalam perkembangannya, berdasarkan kandungan bahan aktif dan pembuktian medis maka tumbuhan obat dapat dibedakan menjadi tiga kelompok utama, yaitu: 1) tumbuhan obat tradisional (spesies tumbuhan yang dipercaya berkhasiat obat dan telah digunakan masyarakat, 2) tumbuhan obat modern (spesies tumbuhan yang diketahui mengandung senyawa aktif dan telah dibuktikan secara medis), dan 3) tumbuhan obat potensial (spesies tumbuhan yang diduga memiliki bahan aktif namun belum memiliki pembuktian ilmiah) (Zuhud, *et al.*, 1994).

### 3.3 Kajian Bioprospeksi Masing-masing Zat Aktif Benalu

Tabel 3.1 Kajian Bioprospeksi Zat Aktif Benalu

No	Zat Aktif	Bioprospeksi
		Bidang Kedokteran/Kesehatan
1.	Kuersetin	Mencegah aterogenesis dan mengurangi toksisitas dari oksidasi kolesterol LDL, antikanker pada regulasi siklus sel, berinteraksi dengan reseptor estrogen (ER) tipe II dan menghambat enzim tirosin kinase, melindungi tubuh dari

		beberapa penyakit degeneratif, dengan mencegah peroksidasi lemak, mencegah oksidasi LDL dengan cara menangkap radikal bebas dan mengkelat ion logam transisi, <sup>61</sup> mengikat spesies radikal bebas sehingga dapat mengurangi reaktivitas radikal bebas tersebut, inhibisi enzim paling kuat sehingga kadar glukosa darah pada hiperglikemia dapat diturunkan (Rosi, 2008; Reiterer, <i>et al.</i> , 2004).
2.	<b>Rutin</b>	Menstabilkan vitamin C, antioksidan yang kuat, memperkuat daya kapilaritas pembuluh darah dan membantu menghentikan edema atau pembengkakan vena, anti inflamasi, mencegah aterosclerosis dan mengurangi toksisitas dari oksidasi kolesterol LDL (Nurawani, 2008; Widyaningsih, <i>et al.</i> , 2004; Ghica & Brett, 2004).
3.	<b>Tanin</b>	Sebagai astringen, anti diare, anti bakteri dan antioksidan, tanin memiliki peranan biologis yang kompleks mulai dari pengendap protein hingga pengkelat logam, tanin juga dapat berfungsi sebagai antioksidan biologis (Desmiaty, <i>et al.</i> , 2008; Hagerman, 2002).

Dalam perkembangannya, berdasarkan kandungan bahan aktif dan pembuktian medis maka tumbuhan obat dapat dibedakan menjadi <sup>40</sup> tiga kelompok utama, yaitu: 1) tumbuhan obat tradisional (spesies tumbuhan yang dipercaya berkhasiat <sup>78</sup> obat dan telah digunakan masyarakat, 2) tumbuhan obat modern (spesies tumbuhan yang diketahui mengandung senyawa aktif dan telah dibuktikan secara medis), dan 3) tumbuhan obat potensial (spesies tumbuhan yang diduga memiliki bahan aktif namun belum memiliki pembuktian ilmiah) (Zuhud, *et al.*, 1994).

Pemanfaatan tumbuhan obat tidak terlepas dari pengetahuan tentang kandungan senyawa/bahan aktif yang terkandung di dalam bahan baku obat

itu sendiri. Pentingnya pengetahuan tentang bahan aktif tumbuhan obat telah dikaji sejak lama dimana ilmuwan Yunani kuno, Hippocrates (459-370 SM) diyakini sebagai peneliti pertama yang memanfaatkan tumbuhan obat sebagai bahan uji coba penelitiannya dengan memanfaatkan lebih dari 200 jenis tumbuhan (Sukandar, 2014).

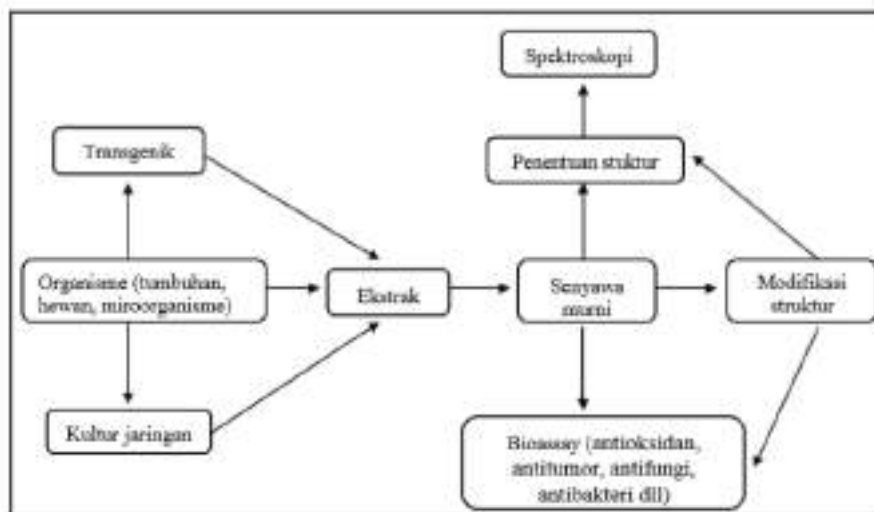
Bahan aktif ini dihasilkan melalui proses metabolisme tumbuhan yang kemudian disebut sebagai metabolit sekunder, seperti golongan alkaloid, terpenoid, tannin, dan steroid. Implikasi dari pengetahuan kandungan bahan aktif di antaranya adalah sebagai dasar dalam menentukan target jenis penyakit yang ingin diobati serta dosis penggunaannya, sebab seperti halnya obat pabrikan tumbuhan obat juga tetap tidak dapat dikonsumsi secara sembarangan. Tumbuhan obat tetap memiliki efek samping bila tidak memperhatikan takaran, waktu penggunaan, serta cara penggunaan yang tepat.

Dari hasil pengujian zat aktif pada benalu teh (*Scurrula atropurpurea*) dan benalu mangga (*Dendrothoe pentandra* L.), maka kajian bioprospeksi dari derivat flavonoid perlu dilakukan. Bahan alam (*natural product*) merupakan senyawa kimia yang mempunyai aktivitas biologi dan berasal dari organisme (tumbuhan, hewan dan mikroorganisme). Bahan alam dikelompokkan berdasarkan kesamaan struktur atau jalur biosintesisnya, seperti kelompok lipid, protein, karbohidrat, alkaloid, fenol, flavonoid, terpenoid dan sebagainya (Baker, *et al.*, 2007). Berbagai bahan alam ini mempunyai banyak manfaat bagi kehidupan manusia, sehingga mendorong para ilmuwan untuk mempelajari dan mengisolasinya serta melakukan *bioprospecting*.

*Bioprospecting* merupakan eksplorasi keanekaragaman hayati, terutama di bidang genetika dan biokimia untuk dilakukan skrining aktivitas biologi dan diusulkan sebagai bahan alam yang bernilai ekonomi, terutama di bidang industri farmasi, pangan dan kosmetik (Duraismy, *et al.*,



2011). *Bioprospecting* didukung oleh kemajuan teknologi rekombinan (rekayasa), teknologi kimia dan pengetahuan lokal masyarakat. *Bioprospecting* dilakukan dalam berbagai tahapan dan terangkum dalam gambar 4.2:



Gambar 3.1 Tahapan *Bioprospecting* (Wright, 2012)

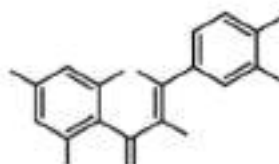
### 3.4 Kajian Bioprospeksi Zat Aktif Benalu dan Derivat Flavonoidnya

Kandungan benalu secara umum mengandung flavonoid kuersetin, meso-inositol, rutin, tanin (Ikawati, *et al.*, 2008). Benalu memiliki aktivitas antioksidan tinggi, sehingga digunakan sebagai antikanker (Ohashi, *et al.*, 2003; Darmawan, *et al.*, 2004), kemoprevensi, agen pendamping kemoterapi, antiinflamasi (Ikawati, *et al.*, 2008) dan efek imunobiologi (Fernandez, *et al.*, 2003). Maka, dari itu perlu dilakukan bioprospeksi pada masing masing derivat flavonoid yaitu kuersetin, rutin dan tanin.

#### a. Kuersetin

Kuersetin merupakan salah satu dari senyawa yang paling umum pada tanaman berpembuluh (Robinson, 1995). Kuersetin (Gambar 4.3) merupakan molekul flavanol yang terdapat pada benalu mangga (*Dendrophthoe pentandra* L.) (Ikawati, *et al.*, 2008). Kuersetin merupakan

aglikon flavonoid mempunyai gugus 3,5,7,3',4'-OH yang terikat pada cincin flavon (Mursyidi, 1989).



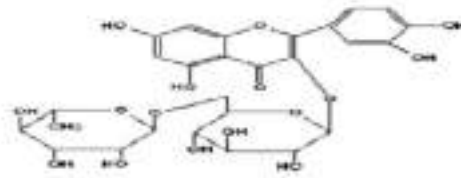
**Gambar 3.2. Senyawa Kuersetin (3,3',4',5,7-penta hydroxy flavone)**

(Artanti, *et al.*, 2006)

Kuersetin merupakan flavanoid yang banyak terdapat di alam. Kuersetin, sebagai anti oksidan dipercaya dapat melindungi tubuh dari beberapa penyakit degeneratif, dengan mencegah peroksidasi lemak. Kuersetin memperlihatkan kemampuan mencegah oksidasi LDL dengan cara menangkap radikal bebas dan menghelat ion logam transisi (Reiterer, *et al.*, 2004).

#### **b. Rutin**

Rutin memiliki nama kimia 3, 3', 4', 5, 7- penta hydroxyl flavon—rutinoside atau kuersetin 3-rutinoside dengan berat molekul 610,51. Kelarutan rutin adalah 1 gram larut dalam 1 liter air, 200 ml air mendidih, 7 ml alkohol mendidih, larut dalam piridin, formamide dan larutan alkali, tetapi sukar larut dalam alkohol, aseton, dan etil asetat, serta tak larut dalam kloroform, eter, benzene, dan petroleum eter (Mursyidi, 1989). Melihat banyaknya manfaat rutin untuk kesehatan dan bahan baku industri yang prospek sebagai agen pengobatan, maka perlu disediakan rutin sebagai bahan baku dalam jumlah yang cukup. Struktur senyawa rutin seperti terlihat pada gambar 4.4:



**Gambar 3.3. Struktur Kimia Rutin (Lenny, 2006)**

Rutin merupakan senyawa turunan dari flavonoid. Rutin memiliki aktifitas antioksidan yang kuat, memperkuat daya kapilaritas pembuluh darah dan membantu menghentikan edem atau pembengkakan vena. Rutin juga dapat menstabilkan vitamin C, jika rutin diberikan secara bersamaan dengan vitamin C, maka aktifitas penyerapan vitamin C akan semakin intensif. Rutin memiliki aktifitas antiinflamasi, sehingga dapat diindikasikan bahwa rutin dapat menghambat beberapa pertumbuhan sel kanker dan kondisi pre-kanker. Rutin dapat membantu mencegah aterosclerosis dan mengurangi toksisitas dari oksidasi kolesterol LDL (Widyaningsih, *et al.*, 2004). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa rutin memiliki aksi fisiologis yang luas seperti antiinflamasi, antitumor, antibakteri, dan dapat juga memperbaiki fungsi kapiler yang abnormal dengan mengurangi kebocoran, mengurangi kerusakan kapiler vena karena ketidakcukupan ekstremitas bawah (Ghica & Brett, 2004).

### c. Tanin

Tanin merupakan senyawa aktif metabolit sekunder yang diketahui mempunyai beberapa khasiat yaitu sebagai astringen, anti diare, anti bakteri dan antioksidan. Tanin merupakan komponen zat organik yang sangat kompleks, terdiri dari senyawa fenolik yang sukar dipisahkan dan sukar mengkristal, mengendapkan protein dari larutannya dan bersenyawa dengan protein tersebut (Desmiaty, *et al.*, 2008). Tanin dibagi menjadi dua kelompok yaitu tanin terhidrolisis dan tanin terkondensasi. Tanin memiliki peranan biologis yang kompleks mulai dari pengendap

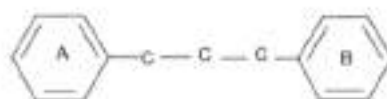
protein hingga pengkhelet logam. Tanin juga dapat berfungsi sebagai antioksidan biologis (Hagerman, 2002).

Uji tanin dilakukan terhadap ekstrak n-heksana, ekstrak kloroform, ekstrak aseton dan ekstrak air. Masing-masing ekstrak dimasukkan ke dalam tabung reaksi dan direaksikan dengan larutan  $\text{FeCl}_3$  1 %, jika ekstrak mengandung tanin akan terbentuk warna hijau kehitaman atau biru tua, sesuai dengan yang telah dilakukan Sa'adah (2010). Ekstrak ditambahkan dengan larutan gelatin, jika terbentuk endapan putih maka positif mengandung tanin. Selanjutnya dilakukan uji fitokimia untuk membedakan antara tanin terkondensasi dan tanin terhidrolisis dengan menambahkan formaldehid 3 % + HCl 1 N (2:1) untuk menentukan adanya tanin terkondensasi, jika terbentuk endapan warna merah muda maka positif mengandung tanin terkondensasi. Filtrat hasil uji tanin terkondensasi diuji dengan  $\text{FeCl}_3$  1 % untuk menentukan tanin terhidrolisis. Jika menunjukkan warna biru tinta atau hitam maka ekstrak positif mengandung tanin terhidrolisis (Sa'adah, 2010). Sebanyak 3 mL sampel diekstraksi akuades panas kemudian didinginkan. Setelah itu ditambahkan 5 tetes NaCl 10% dan disaring. Filtrat dibagi 3 bagian A, B, dan C. Filtrat A digunakan sebagai blangko, ke dalam filtrat B ditambahkan 3 tetes pereaksi  $\text{FeCl}_3$ , dan ke dalam filtrat C ditambah garam gelatin. Kemudian diamati perubahan yang terjadi (Duke, 2003).

Flavonoida adalah suatu kelompok senyawa fenol terbesar yang ditemukan di alam dan yang memiliki potensial sebagai antioksidan serta bioaktivitas sebagai obat. Senyawa flavonoida sebenarnya terdapat pada semua bagian tumbuhan termasuk daun, akar, kayu, kulit, tepung sari, bunga, buah, dan biji. Kebanyakan flavonoida ini berada di dalam tumbuh-tumbuhan, kecuali alga. Penyebaran jenis flavonoida pada golongan tumbuhan yang tersebar yaitu angiospermae, klorofita, fungi, briofita (Markham, 1988).

Sekitar 2% dari seluruh karbon yang difotosintesis oleh tumbuhan atau kira-kira  $1 \times 10^9$  ton/tahun diubah menjadi flavonoida atau senyawa yang berkaitan dengannya. Sebahagian besar tanin pun berasal dari flavonoida. Jadi flavonoida merupakan salah satu golongan fenol alam yang terbesar. Senyawa flavonoida dalam tubuh manusia berfungsi sebagai antioksidan sehingga baik untuk pencegahan kanker. Manfaat lain dari flavonoida ini adalah untuk melindungi sel, meningkatkan efektivitas vitamin C, anti inflamasi, anti fertisasi, antidiabetes, diuretik dan sebagai antibiotik (Suryanto, *et al.*, 2007).

Senyawa flavonoida mempunyai kerangka dasar karbon yang terdiri dari 15 atom karbon, dua cincin benzen ( $C_6$ ) terikat pada suatu rantai propana ( $C_3$ ) sehingga bentuk susunan  $C_6-C_3-C_6$ .



**Gambar 3.4. Struktur Dasar Flavonoida (Maslarova, 2001)**

Flavonoid merupakan golongan fenol terbesar yang senyawa yang terdiri dari  $C_6-C_3-C_6$  dan sering ditemukan diberbagai macam tumbuhan dalam bentuk glikosida atau gugusan gula bersenyawa pada satu atau lebih grup hidroksil fenolik (Sirait, 2007; Bhat, *et al.*, 2009). Flavonoid merupakan golongan metabolit sekunder yang disintesis dari asam piruvat melalui metabolisme asam amino (Bhat, *et al.*, 2009). Flavonoid adalah senyawa fenol, sehingga warnanya berubah bila ditambah basa atau amoniak. Terdapat sekitar 10 jenis flavonoid yaitu antosianin, proantosianidin, flavonol, flavon, glikoflavon, biflavonil, khalkon, auron, flavanon, dan isoflavon (Harborne, 1987).

Penamaan flavonoid berasal dari bahasa latin yang mengacu pada warna kuning dan sebagian besar flavonoid adalah berwarna kuning. Flavonoid sering ditemukan dalam bentuk pigmen dan co-pigmen.



Flavonoid adalah golongan pigmen organik yang tidak mengandung molekul nitrogen. Kombinasi dari berbagai macam pigmen ini membentuk pigmentasi pada daun, bunga, buah dan biji tanaman. Pigmen ini merupakan antraktan bagi serangga dan merupakan agen polinasi. Pigmen juga bermanfaat bagi manusia dan salah satu manfaat yang penting adalah sebagai antioksidan (Bhat, *et al.*, 2009). Bagi manusia, flavon dalam dosis kecil bekerja sebagai stimulan pada jantung dan pembuluh darah kapiler, sebagai diuretic dan antioksidan pada lemak (Sirait, 2007).

<sup>21</sup> Harga Rf (*Reterdation Factor*) mengidentifikasi noda-noda dalam lapisan tipis lazim menggunakan harga Rf yang diidentifikasi sebagai perbandingan antara jarak perambatan suatu zat dengan jarak perambatan pelarut yang dihitung dari titik penotolan pelarut zat. Jarak yang ditempuh oleh tiap bercak dari titik penotolan diukur dari pusat bercak. Untuk mengidentifikasi suatu senyawa, maka harga Rf senyawa tersebut dapat dibandingkan dengan harga Rf senyawa pembanding (Sastrohamidjojo, 1991).

$$R_f = \frac{\text{Jarak perambatan bercak dari titik penotolan}}{\text{Jarak perambatan pelarut dari titik penotolan}}$$

Jadi, dapat dilihat hasil dari Kromatografi Lapis Tipis untuk uji zat aktif flavonoid kuersetin dan rutin positif pada ekstrak daun benalu mangga (*Dendrophthoe pentandra* L.). Sedangkan untuk hasil uji zat aktif tanin pada ekstrak benalu mangga (*Dendrophthoe pentandra* L.) hasilnya juga positif yang menunjukkan warna biru tinta atau hitam maka ekstrak positif mengandung tanin terhidrolisis.

### 3.5 Presepsi Masyarakat Terhadap Benalu

Benalu Teh (*Scurrula atropurpurea*) dan Benalu Mangga (*Dendrophthoe pentandra* L.) merupakan benalu yang mudah didapat di Indonesia karena

wilayah Indonesia sebagian besar adalah dataran rendah sehingga pohon mangga sangat cocok hidup di dataran rendah. <sup>109</sup> Beberapa penelitian dari tumbuhan benalu telah banyak dipublikasikan, namun masih jarang dilakukan penelitian dari bagian tumbuhan benalu yaitu batang, daun, bunga, dan herba (Pramudanti, *dkk.*, 2015). Pemanfaatan benalu sebagai obat tradisional sudah dikenal sejak lama untuk menyembuhkan beragam penyakit. Benalu digunakan oleh masyarakat sebagai obat antiradang, pereda sakit (*analgesik*), antivirus, dan antikanker (Katrin, *dkk.*, 2005). <sup>212</sup> Benalu teh dan benalu mangga yang digunakan sebagai obat kanker (Purnomo, *dkk.*, 2000). Berdasarkan pengalaman, benalu telah <sup>25</sup> digunakan dalam pengobatan tradisional. Benalu pada umumnya digunakan sebagai obat campak dan <sup>212</sup> ramuan obat untuk penyakit amandel. Air rebusan herba benalu mangga dapat digunakan sebagai antihipertensi dan obat batuk (Uji *et al.*, 2006). Selain itu, benalu mangga juga digunakan sebagai obat kanker (Purnomo, 2000). Sedangkan untuk penggunaan topikal, daun benalu yang telah dihaluskan dapat digunakan <sup>73</sup> untuk mengobati luka pedih, bemanah, dan infeksi pada kulit (Uji *et al.*, 2007).

Telah diketahui bahwa kandungan kimia yang terdapat dalam benalu mangga adalah flavonoid, tanin, asam amino, karbohidrat, alkaloid, dan saponin (Khakim, 2000). Penelitian lain menyebutkan bahwa benalu mangga memiliki kandungan flavonoid kuersetin, saponin dan tanin (Lamanepa, 2005). Flavonoid merupakan senyawa golongan fenol yang pada umumnya banyak terdapat pada tumbuhan berpembuluh, termasuk benalu mangga (Artanti, *dkk.*, 2006). Tumbuhan benalu mangga dapat berkembang menjadi obat herbal terstandar, mengingat sudah lamanya pemakaian sebagai obat tradisional dan potensinya yang cukup tinggi.

### 3.6 Hasil Inventarisasi Jumlah Pohon Mangga dan Tumbuhan Benalu Mangga di Dusun Beringin Desa Talkandang

Dusun beringin adalah salah satu dusun bagian dari Desa Talkandang yang merupakan bagaian dari kecamatan Kota anyar Kabupaten Probolinggo, terletak di sebelah utara lereng Gunung Argopuro. Dusun tersebut termasuk memiliki tanah yang subur untuk untuk usaha perkebunan dan pertanian sehingga sebagian besar masyarakat memiliki usaha pertanian sayur mayur, padi, jagung, tebu dan usaha perkebunan mangga khususnya dikarenakan Probolinggo memang memiliki ciri khas sebagai salah satu penghasil buah mangga terbaik di Indonesia.

Melimpahnya pohon mangga dapat diikuti dengan melimpahnya tumbuhan benalu mangga sehingga dilakukan penelitian dengan menghitung jumlah pohon mangga serta benalu mangga di Dusun Beringin Desa Talkandang Kecamatan Kotaanyar Kabupaten Probolinggo Provinsi Jawa Timur maka didapatkan hasil seperti pada tabel berikut.

**Tabel 3.2 Jumlah Pohon dan Benalu Mangga di Dusun Beringin Desa Talkandang**

$\Sigma$ Responden	$\Sigma$ Pohon Mangga	$\Sigma$ Benalu Mangga
130	477	270
<b>Rata-rata</b>	3,67%	56,60%

Berdasarkan hasil observasi pada tabel di atas maka dapat dikatakan bahwa penyebaran benalu mangga di Dusun Beringin Desa Talkandang mencapai lebih dari 50%, dikarenakan dari jumlah total 477 pohon mangga yang di data, terdapat 270 pohon mangga yang terdapat tumbuhan benalu mangga. Namun masyarakat Dusun Beringin Desa Talkandang masih sangat sering membiasakan membuang benalu mangga yang menempel pada pohon mangga dikarenakan kebanyakan masyarakat belum tau

manfaat dari tumbuhan benalu mangga. Masyarakat beranggapan potensi kerusakan pohon mangga serta penurunan produktifitas buah mangga yang diakibatkan oleh benalu mangga (*Dendrophthoe pentandra*).

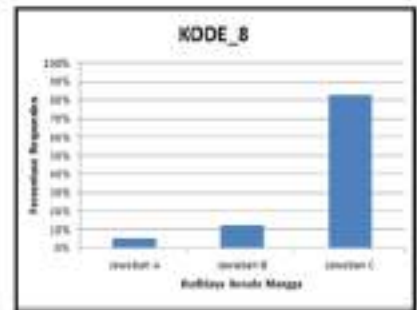
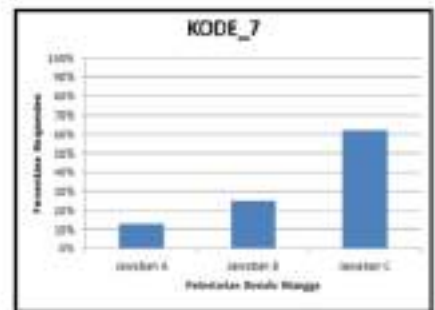
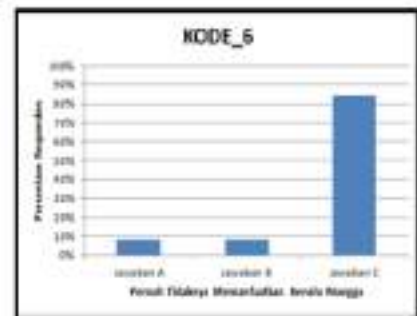
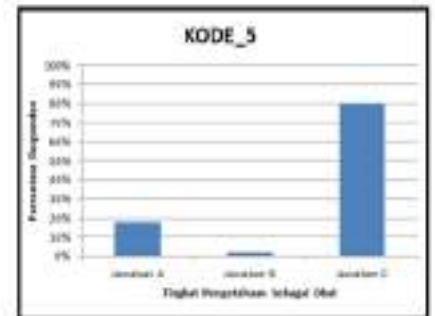
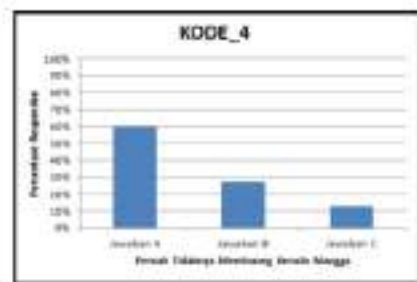
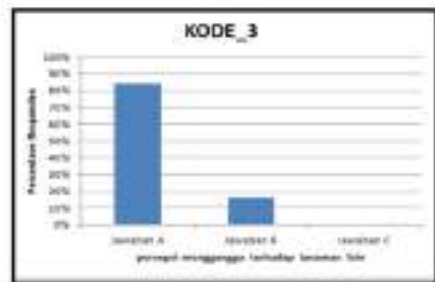
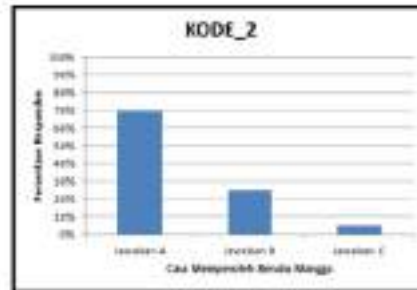
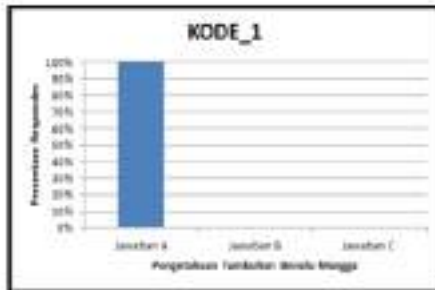
### **3.7 Hasil Persepsi Masyarakat Dusun Beringin Desa Talkandang Terhadap Tumbuhan Benalu Mangga**

Masyarakat Dusun Beringin kebanyakan memiliki mata pencaharian sebagai petani, karena pada umumnya masyarakat pada dusun tersebut memiliki lahan yang berpotensi dalam bercocok tanam dan juga Desa Talkandang terletak di daerah agraris yang diantaranya padi, jagung, tembakau, bawang, dan lain-lain. Dan juga cukup banyak petani yang memiliki lahan kebun yang di isi dengan tanaman pohon mangga dikarenakan daerah Kabupaten Probolinggo merupakan sentra dari buah Mangga. Salah satunya yaitu mangga manalagi, mangga golek, mangga madu, mangga arum manis dan lain sebagainya. Kemudian hasil tanaman tersebut akan diperjual belikan di Pasar Tradisional Kotaanyar atau Pasar Tradisional Paiton.

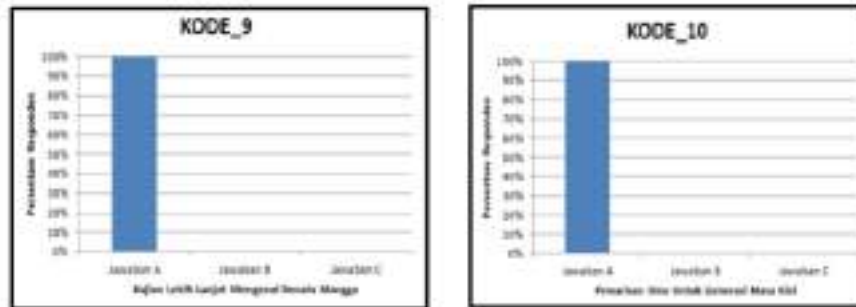
Masyarakat Dusun Beringin melakukan pengolahan pertanian dan perkebunan masih sangatlah tradisional seperti mencangkul dengan cangkul, membajak sawah menggunakan sapi, tetapi tidak semuanya menggunakan alat pembajak sawah tersebut dikarenakan sebagian orang sudah memakai alat traktor untuk menggemburkan sawah mereka.

Berdasarkan perhitungan pengambilan data menggunakan teknik random sampling menurut Arikunto. Maka jumlah sampel atau jumlah responden yang dapat diambil di Dusun Beringin yaitu 20% dari total jumlah keseluruhan sehingga didapatkan jumlah 127 dan dibulatkan menjadi 130 responden. Dengan kriteria umur yaitu lebih kurang 20-80 tahun, sampel tersebut terdiri dari 83 perempuan dan 47 laki-laki dengan pekerjaan petani, pegawai, wiraswasta, nelayan, guru dan ibu rumah tangga.

Berdasarkan Tabulasi Data yang didapatkan, maka dilihat pada grafik yaitu sebagai berikut.







**Gambar 3.5 Grafik Tingkat Persepsi/Pengetahuan Masyarakat Terhadap Tumbuhan Benalu Mangga (*Dendrophthoe Pentandra*)**

**Keterangan :** (KODE\_1) tingkat pengetahuan tumbuhan benalu mangga; (KODE\_2) cara memperoleh tumbuhan benalu mangga; (KODE\_3) Presepsi mengganggu terhadap tanaman lain; (KODE\_4) pernah tidaknya membuang tumbuhan benalu mangga; (KODE\_5) tingkat pengetahuan tumbuhan sebagai tanaman obat; (KODE\_6) pernah tidaknya masyarakat memanfaatkan tumbuhan benalu mangga; (KODE\_7) pelestarian tumbuhan benalu mangga; (KODE\_8) budidaya benalu mangga; (KODE\_9) kajian lebih lanjut mengenai potensi dan manfaat benalu mangga; (KODE\_10) pewarisan ilmu pengetahuan tentang benalu mangga terhadap generasi masa kini.

Berdasarkan grafik tersebut maka dapat dikatakan bahwa tingkat pengetahuan atau persepsi masyarakat dusun beringin tentang tumbuhan benalu mangga pada gambar 3: Grafik KODE\_1, diketahui bahwa 100% responden menjawab **mengetahui**, dan 0% menjawab **cukup** dan **tidak mengetahui**. Ini disebabkan karena memang mayoritas masyarakat dusun beringin memiliki pohon mangga dan kebanyakan dari pohon tersebut terdapat benalu mangga.

Pada gambar 3: KODE\_2, Dijelaskan bahwa untuk memperoleh tumbuhan benalu mangga tersebut dapat dilihat pada angka persentase yaitu ada 70% responden menjawab **mudah** dalam memperoleh tumbuhan tersebut, 25% responden menjawab **cukup** dalam memperoleh tumbuhan benalu mangga, dan 5% menjawab **sulit** dalam memperoleh tumbuhan

benalu mangga tersebut. Persentase tertinggi terdapat pada pernyataan mudah dalam memperoleh tumbuhan tersebut dikarenakan memang tumbuhan tersebut dapat banyak ditemui pada tanaman pohon mangga.

Pada gambar 3: KODE\_3, yaitu apakah benalu mangga mengganggu terhadap tanaman mangga. Maka diperoleh data persentase yaitu 84% responden menjawab tumbuhan benalu mangga **mengganggu** bagi tanaman lain disebabkan karena tanaman yang ditumbuhi benalu mangga akan menurun kualitas buahnya serta hasil panen mangga menjadi sedikit. Kemudian 16% responden menjawab **cukup** serta 0% responden menganggap benalu mangga **tidak mengganggu**. Persentase tertinggi terdapat pada pendapat masyarakat bahwa benalu mangga merupakan tumbuhan pengganggu tanaman lain.

Untuk gambar 3: KODE\_4, yaitu bagaimana masyarakat membuang benalu mangga. Maka diperoleh data bahwa 60% responden menjawab **sering**. Dan 27% masyarakat menjawab **jarang** kemudian 13% responden menjawab **tidak pernah** membuang tumbuhan benalu mangga. Persentase tertinggi didapatkan pada kebiasaan masyarakat yang selalu membuang tumbuhan benalu mangga yang terdapat pada pohon mangga. Hal ini dikarenakan keberadaan benalu mangga yang menopang hidup pada tanaman mangga akan merugikan bagi tanaman mangga.

Gambar 4: KODE\_5 yaitu tentang tingkat pengetahuan masyarakat akan manfaat tumbuhan benalu mangga sebagai obat. Diperoleh data penelitian yaitu 18% reponden menjawab **mengetahui**, 2% menjawab **cukup** dikarenakan masyarakat masih ragu-ragu dalam memanfaatkan tumbuhan tersebut karena tingkat pengetahuan hanya diperoleh berdasarkan informasi dari responden lainnya serta dari beberapa media masa. Dari berbagai macam kandungan senyawa metabolit sekunder yang dimiliki oleh tanaman benalu, maka khasiat tanaman benalu sebagai bahan obat pun tidak diragukan lagi. Banyak masyarakat percaya bahwa benalu dapat digunakan

sebagai obat kanker. Padahal khasiat dari benalu sangat banyak yang belum diketahui secara luas oleh masyarakat, antara lain sebagai obat batuk, ulcer, asma, impoten, paralisis, alergi kulit, luka, *pulmonary tuberculosis*, kanker, diuretik, penghilang nyeri, dan perawatan setelah persalinan (Wirawan, 2009). Dalam penelitian lainnya juga dijelaskan bahwa benalu mangga juga dapat menurunkan kadar kolesterol. Namun didapatkan 80% responden menjawab **tidak mengetahui**. Berdasarkan hal tersebut tingkat pengetahuan masyarakat tentang potensi manfaat benalu mangga masih sangat minim dan perlu dilakukan pengkajian pembelajaran tentang potensi dan manfaat tumbuhan tersebut.

Gambar 3: KODE\_6 tentang seberapa banyak penduduk masyarakat dusun beringin yang memanfaatkan tumbuhan tersebut, maka diperoleh hasil data persentase yaitu masyarakat yang **sering** memanfaatkan tumbuhan tersebut serta yang **pernah** memanfaatkan tumbuhan tersebut diperoleh hasil yang sama yaitu sebanyak 8%. Hal ini diperoleh bahwa hanya sedikit responden yang memanfaatkan tumbuhan tersebut dikarenakan potensi manfaat menurut persepsi masyarakat dusun beringin hanya terbatas pada beberapa penyakit saja. Kemudian 84% responden menjawab **tidak pernah** memanfaatkan benalu mangga baik untuk obat ataupun hiasan. Kebanyakan masyarakat sangat tidak mengetahui potensi manfaat dari tumbuhan benalu mangga tersebut.

Pada gambar 3: KODE\_7 tentang pelestarian benalu mangga mayoritas responden menjawab **tidak perlu** adanya pelestarian benalu mangga dengan presentase yang dicapai yaitu sebanyak 62%, dikarenakan mayoritas mereka menganggap bahwa benalu mangga merupakan tumbuhan perusak tanaman sedang penyebarannya juga sangat melimpah di Dusun Beringin Desa Talkandang. Namun ada juga sebagian masyarakat dengan persentase 13% menjawab **perlu** adanya pelestarian karena benalu mangga ini merupakan tumbuhan yang dapat dimanfaatkan untuk kesehatan.

Sedangkan 25% responden menjawab **cukup** dikarenakan masyarakat masih ragu-ragu untuk melestarikan benalu mangga tersebut.

Berdasarkan grafik tersebut maka dapat dikatakan bahwa persepsi masyarakat dusun beringin tentang pembudidayaan tumbuhan benalu mangga pada gambar 3: Grafik KODE\_8 didapatkan hasil 5% masyarakat menjawab **perlu** adanya budidaya benalu mangga. Hasil 12% responden menjawab **cukup** sedangkan yang terbanyak yaitu 83% masyarakat menjawab **tidak perlu** adanya budidaya tumbuhan benalu mangga dikarenakan menurut persepsi masyarakat benalu mangga merupakan tumbuhan liar benalu mangga merupakan tumbuhan yang banyak dijumpai karena mudah hidup dipohon mangga serta berpotensi untuk menurunkan produktifitas buah mangga serta keberadaannya masih sangat melimpah sehingga tidak perlu adanya pembudidayaan.

Berdasarkan tabulasi data yang di dapatkan pada saat penelitian serta grafik pada KODE\_9 tentang pengkajian manfaat serta potensi benalu mangga menunjukkan angka persentase 100% menjawab **perlu** sehingga masyarakat menginginkan pengkajian lebih lanjut mengenai potensi serta manfaat dari benalu mangga. Hal ini dikarenakan selama ini mayoritas masyarakat hanya menganggap benalu mangga sebagai tanaman pengganggu tanaman mangga. Hanya sedikit bagian dari masyarakat yang mengetahui potensi serta manfaat benalu mangga. Oleh karena itu perlu adanya pengkajian potensi serta manfaat benalu mangga lebih lanjut dikarenakan kemelimpahan benalu mangga yang ada pada pohon mangga di Dusun Beringin Desa Talkandang.

Berdasarkan grafik pada gambar 3 KODE\_10 menyatakan tentang tingkat pengetahuan tumbuhan tersebut sebaiknya dapat diwariskan kepada generasi masa kini, supaya mereka dapat memanfaatkan sumber daya alam yang melimpah tanpa harus membudidayakan tumbuhan liar tersebut, sehingga akan membantu kesehatan dunia dalam slogannya yaitu

“Back To Nature” sehingga kembali pada alam dalam hal pemanfaatan tumbuhan sangatlah penting (WHO,2003) serta himbauan pula dari Strategi Nasional (2013) menyebutkan tentang pentingnya Kearifan Lokal Sumber Daya Alam. Sehingga diperoleh data sebanyak 100% responden menjawab perlu dalam mewariskan pengetahuan tentang benalu mangga terhadap generasi masa kini.

Sistem Kemasyarakatan di Dusun Beringin Desa Talkandang memiliki sistem kemasyarakatan yang beragam. Ada yang berkelompok ada juga yang individual. Berkelompok, yakni ada kelompok karang taruna, ibu-ibu PKK, dan kelompok formal maupun non formal. Selain itu ada juga masyarakat atau penduduk pendatang dengan alasan mereka bekerja di PLTU (Pembangkit Listrik Tenaga Uap) Paiton sehingga sistem penduduk Desa Talkandang bertambah.

Bahasa sehari-hari yang digunakan di Desa Talkandang adalah mayoritas dominan bahasa Madura. Karena wilayah Probolinggo masih bertetangga dengan pulau Madura sehingga bahasa yang dilahirkan nenek moyang menyebar. Seperti pada saat wawancara nama lokal benalu mangga, 100% responden menjawab sama yaitu “Tette” yang berarti “Benalu” dalam bahasa Madura. Mereka sangat antusias untuk melestarikan dan mempertahankan bahasanya sebagai bahasa daerah. Selainnya menggunakan bahasa Indonesia, Jawa, bagi pendatang baru.

### **3.8 Hasil Persepsi Masyarakat Terhadap Potensi/Manfaat Tumbuhan Benalu Mangga Serta Cara Penggunaanya**

Adapun beberapa bagian tumbuhan benalu mangga yang dapat berpotensi dan bermanfaat menurut presepsi masyarakat Desa Talkandang Kecamatan Kotaanyar antara lain sebagai berikut :



**Tabel 3.3 Manfaat Bagian Tumbuhan Benalu Mangga Dan Cara Penggunaannya**

No	Bagian Yang Digunakan	Manfaat	Cara Penggunaannya
1	Batang/cabang	Sebagai hiasan asbak	Cabang benalun mangga di ambil lalu dikeringkan kemudian di temple untuk hiasan asbak
2	Daun	Penyakit jantung	Di ambil daun benalu mangga lalu digodok dengan air dan kemudian di saring airnya lalu diminum
3	Daun	penyakit kanker	Diambil daun benalu mangga secukupnya, lebih banyak lebih baik. Kemudian digodok atau direbus dengan air lalu di saring dan diminum airnya
			Diambil 3 genggam daun benalu mangga kemudian ditumbuh sampai halus lalu diperas dan diminum airnya
			Diambil 10 lembar daun benalu mangga kemudian direbus bersama dengan kunyit lalu diminum airnya
4	Daun dan batang	Penyakit kanker	Diambil daun dan batang benalu mangga. Kemudian ditumbuk dengan sirih

			kemudian diperas dan diminum airnya
5	Akar	Sebagai hiasan	Akar dari tumbuhan benalu diukir dan diampelas kemudian dijadikan hiasan dinding
6	Daun	Penyakit tumor	Diambil segenggam daun benalu mangga kemudian di rebus dan disaring kemudian diminum airnya
7	Daun	Kanker payudara	Segenggam daun benalu mangga ditumbuk dengan dicampur dengan daun sirih kemudian setelah halus diperas dan diminum air perasannya
8	Daun dan cabang	Kanker payudara	Diambil daun benalu mangga beserta cabangnya kemudian ditumbuh bersama dengan daun sirih kemudian diperas dan diminum airnya
9	Daun	Hipertensi/darah tinggi	Diambil daun benalu mangga kemudian direbus dengan air dan diminum airnya

### 3.9 Pengembangan Benalu Mangga (*Dendrophthoe pentandra*) Sebagai Agen Anti Kanker

Tanaman benalu yang tadinya hanya dikenal sebagai tanaman pengganggu atau parasit pada tanaman lain setelah diketahui kandungannya akan senyawa antikanker, maka perlu diinformasikan kepada masyarakat umum tentang khasiat tersebut. Penginformasian dalam masyarakat juga perlu disertai informasi bagaimana cara memanfaatkan

**benalu secara** sederhana sebagai obat tradisional atau jamu, baik pembuatannya maupun cara penggunaannya (Ikawati, 2008). Seperti pada penelitian spesies yang masih satu famili dengan benalu mangga yaitu benalu teh memiliki kemampuan dan dapat diketahui dengan memodulasi jumlah nitrit oxide dalam plasma dan juga dapat meningkatkan EPC (*Endothelial Progenitor Cell*) serta mampu menurunkan kadar MDA (*malondialdehyde*) di paru-paru (Athiroh & Sulistyowati, 2013; Athiroh, *et al.*, 2014).

Setelah dilakukan pengamatan selama satu bulan, Dusun Beringin Desa Talkandang Kecamatan Kotaanyar Kabupaten Probolinggo memiliki tumbuhan benalu mangga yang sangat berlimpah dan masyarakatnya kebanyakan tidak memanfaatkan tumbuhan benalu mangga tersebut. Sehingga kajian bioprospeksi benalu mangga untuk menjadikan benalu mangga sebagai tumbuhan yang berpotensi untuk mendukung perekonomian masyarakat di Dusun Beringin Desa Talkandang Kecamatan Kotaanyar Kabupaten Probolinggo sangat bermanfaat untuk dilaksanakan.

Dengan adanya data bahwa benalu teh (*Scurrula atropurpurea*) telah masuk daftar calon fitofarmaka. Dalam penelitian (Athiroh & Sulistyowati, 2015) dijelaskan bahwa ekstrak metanolik dari benalu teh tidak menyebabkan kelainan pada hati tikus. Sehingga peluang benalu lain yang masih satu famili dengan benalu teh untuk dikembangkan menjadi fitofarmaka semakin besar, misalnya benalu mangga (*Dendrophthoe pentandra*). Hal ini didukung dari segi ketoksikan, dimana kedua benalu tersebut relatif tidak toksik. Pada benalu mangga didapatkan LD<sub>50</sub> semu sebesar 16,0962 g/kg BB terhadap mencit (Khakim, 2000), LD<sub>50</sub> dari benalu teh > 5 g/kg bb (Sukraso, 2002). Bila dilihat dari kadar kuersetinnya, maka benalu mangga lebih menjanjikan sebagai fitofarmaka daripada benalu teh karena kadar kuersetin dari benalu mangga sebesar 39,8 mg/g lebih tinggi daripada benalu teh yang kadarnya hanya mencapai 9,6 mg/g (Katrin, 2005).

Dengan kandungan kuersetin yang jauh lebih besar daripada benalu teh maka benalu mangga memiliki nilai ekonomis tersendiri untuk dijadikan sebagai fitofarmaka.

Beberapa penelitian yang telah dilakukan terhadap benalu mangga sebagai langkah awal menuju fitofarmaka antara lain adalah studi fitokimia untuk mengidentifikasi kandungan senyawa aktifnya. Dari uji ini diketahui bahwa benalu mangga mengandung flavonoid kuersetin, meso-inositol, rutin, dan tanin (Khakim, 2000). Uji selektivitas sitotoksitas benalu mangga menunjukkan bahwa pada konsentrasi 100 ppm baik ekstrak etanolik maupun ekstrak air tidak menunjukkan sifat sitotoksik pada sel normal (viabilitas sel B16 < 0%) (Wibowo, 2008). Uji ketoksikan akut pada benalu mangga tidak diperoleh dosis yang menyebabkan kematian hewan uji, sehingga hanya dapat ditemukan LD<sub>50</sub> semu untuk mencit sebesar 16,0962 g/kg BB (Khakim, 2000). Uji farmakologis isolat flavonoid menunjukkan bahwa benalu mangga memiliki aktivitas penghambatan pertumbuhan kanker pada mencit dengan dosis 12,2 mg/ml (Lamson, 2000). Uji farmakologis mengenai potensi, efikasi serta aktifitas kuersetin dari benalu mangga juga telah dilakukan dalam kombinasi dengan agen kemoterapi seperti telah disebutkan di atas.

Dengan telah dilakukan serangkaian penelitian tersebut, maka arah benalu mangga menjadi fitofarmaka semakin jelas. Meskipun demikian, untuk mewujudkan benalu mangga sebagai fitofarmaka masih dibutuhkan langkah yang panjang. Selain harus dilakukan penentuan formula, dan konfirmasi identitas formula, tentunya harus dilakukan uji klinis pada manusia. Sebagai obat tradisional yang akan bergerak menuju fitofarmaka, tentunya dibutuhkan biaya yang tidak sedikit. Solusi yang ditawarkan adalah benalu mangga dijadikan Obat Herbal Terstandar (OHT) terlebih dahulu. Apabila hal ini terlaksana, maka jelas akan memberikan suatu nilai positif bagi perkembangan fitofarmaka. Biaya dapat ditekan sedemikian

rupa karena beberapa langkah uji telah dilakukan, seperti standarisasi kandungan dan uji klinis. Selain itu dengan dijadikannya benalu sebagai OHT maka publikasi pada masyarakat luas tentang manfaat benalu juga dapat tercapai.

Pemanfaatan tanaman benalu mangga masih sangat terbatas, sehingga perlu dikembangkan suatu produk yang bisa digunakan secara praktis dan ekonomis. Pengembangan benalu mangga ini bisa diarahkan sebagai suplemen kesehatan yaitu sebagai senyawa antioksidan penunjang terapi kanker. Produk teh celup benalu mangga merupakan salah satu alternatif yang menjanjikan pemanfaatan benalu mangga untuk tujuan tersebut.

Kandungan kimia yang terdapat dalam benalu adalah flavonoid, tanin, asamamino, karbohidrat, alkaloid dan saponin (Khulkman, 1998).

### **3.10 Teh Celup Benalu Mangga (*Dendrophthoe pentandra*) Minuman Sehat Sebagai Alternatif Penunjang Terapi Kanker**

Pemanfaatan tanaman benalu mangga masih sangat terbatas, sehingga perlu dikembangkan suatu produk yang bisa digunakan secara praktis dan ekonomis. Pengembangan benalu mangga ini bisa diarahkan sebagai suplemen kesehatan sebagai senyawa antioksidan penunjang terapi kanker. Produk teh celup benalu mangga merupakan salah satu alternatif yang menjanjikan pemanfaatan benalu mangga untuk tujuan tersebut (Rahayu, 2010).

Minum teh sudah membudaya bagi masyarakat Indonesia. Tak hanya di pedesaan, kebiasaan minum teh ini sudah merambah di masyarakat perkotaan. Bedanya, jika masyarakat pedesaan lebih terbiasa mengonsumsi teh dalam bentuk seduhan yang disimpan di dalam termos atau teko, sedangkan masyarakat perkotaan lebih menyenangi menggunakan teh celup yang praktis.

Selain sebagai salah satu cara untuk menghilangkan dahaga, minum teh juga berfungsi untuk menjaga kesehatan. Hal ini berkaitan dengan



berbagai kampanye yang dilakukan baik oleh artikel-artikel kesehatan atau pun iklan secara komersial di media massa yang menyatakan bahwa teh merupakan minuman yang kaya manfaat. Sehingga minum teh sama dengan sehat sudah menjadi stigma bagi masyarakat Indonesia.

Produk teh celup benalu mangga sebagai minuman kesehatan diharapkan menjadi pilihan utama bagi masyarakat sebagai pendamping terapi kanker. Hal ini karena teh celup benalu mangga merupakan produk herbal yang secara ilmiah kandungan flavonoid kuersetinnya terbukti dapat mencegah dan meningkatkan efektivitas serta mengurangi efek samping pada terapi kanker (Rahayu, 2010). Senyawa kuersetin juga beraktivitas sebagai antioksidan dengan melepaskan atau menyumbangkan ion hydrogen kepada radikal bebas peroksi agar menjadi lebih stabil (Athiroh, 2012).

Teh celup digunakan dengan cara diseduh menggunakan air panas. Hal ini sinergis dengan sifat senyawa flavonoid yang terkandung dalam benalu mangga yang dapat larut dan relatif stabil atau tidak rusak dalam air panas. Proses pembuatan teh itu sendiri lebih sederhana dari pada produk yang hanya mengandung kuersetin saja. Hal ini karena meskipun kuersetin yang lebih berperan sebagai antikanker, namun isolasi zat dalam bentuk tunggal membutuhkan biaya yang mahal dibandingkan pembuatan teh celup. Selain itu, bentuk serbuk dalam teh celup masih memungkinkan terdapatnya kandungan kimia dari benalu mangga secara utuh. Sehingga, zat selain kuersetin yang memiliki aktivitas antikanker dapat meningkatkan potensi teh celup sebagai penunjang terapi kanker.

Secara garis besar, pembuatan teh celup adalah pelayuan, penggilingan, pengeringan dan kemudian dipotong-potong menjadi bentuk yang lebih kecil atau halus. Setelah itu dikemas dalam *filter paper*. Proses pengolahan benalu mangga yang sederhana ini akan dapat menekan biaya produksi. Dengan rendahnya biaya produksi, diharapkan teh celup benalu

mangga dapat dijangkau oleh semua lapisan masyarakat Indonesia.

Data dari AS menunjukkan bahwa (Republika, 2005) total biaya per tahun untuk penyakit kanker diperkirakan mencapai 10 miliar dolar. Dari angka itu, 37 miliar dolar diantaranya untuk biaya pengobatan langsung, 11 miliar dolar untuk penurunan produktivitas pasien akibat sakit, dan 59 miliar dolar untuk biaya akibat hilangnya produktivitas akibat kematian. Oleh karena itu, dari segi ekonomi teh celup benalu mangga menjadi salah satu solusi tepat.

#### **BAB IV FITOFARMAKA INDUSTRI**

<sup>19</sup> Indonesia merupakan salah satu negara megadiversity untuk tumbuhan obat di dunia. Wilayah hutan tropika Indonesia memiliki keanekaragaman hayati tertinggi ke-2 di dunia setelah Brazilia. Dari 40 000 jenis flora yang ada di dunia sebanyak 30 000 jenis dijumpai di Indonesia dan 940 jenis di antaranya diketahui berkhasiat sebagai obat yang telah dipergunakan dalam pengobatan tradisional secara turun-temurun oleh berbagai etnis di Indonesia. Jumlah tumbuhan obat tersebut meliputi sekitar 90% dari jumlah tumbuhan obat yang terdapat di kawasan Asia (Puslitbangtri, 1992).

Daerah pertanaman tumbuhan obat-obatan menyebar di seluruh propinsi di Indonesia dengan sentra utama di pulau Jawa. Pengusahaan tumbuhan obat di Indonesia dalam skala luas dengan areal penanaman seluas 126 504 197 m<sup>2</sup> yang dikelola oleh Ditjen Bina Produksi Hortikultura (Ditjen Perkebunan, 2004).

Bahan baku untuk proses industri (jamu, obat ekstrak, dan fitofarmaka) berasal dari tumbuhan yang merupakan produk biofarmaka. Dalam bentuk segar, produk ini dimanfaatkan sebagai sediaan ekstrak hasil perasan, tingtur atau ekstrak cair, maserat minyak atau ekstrak yang

menggunakan pelarut minyak. Sedangkan produk dari simplisia dapat berupa sediaan serbuk, obat sediaan teh, maserat minyak, ataupun dalam bentuk ekstrak kental maupun kering. Produk farmasi yang lain merupakan hasil proses lebih lanjut yaitu hasil ekstraksi, pemisahan, dan pemurnian menjadi ekstrak, fraksi, atau senyawa murni. Dari segi pemanfaatannya sebagai obat asli Indonesia, produk biofarmaka dapat digunakan sebagai jamu atau fitofarmaka. Pengujian Produk Obat tradisional jamu hanya melalui uji pra klinis, sedangkan pengujian produk fitofarmaka harus melalui uji praklinis dan klinis yang berpedoman kepada SK Menteri Kesehatan tentang pedoman fitofarmaka No.761/Menkes/SK/IX/1992 dan Peraturan Menkes RI. No.760/Menkes/Per/ IX/1992 (Pusat Studi Biofarmaka, 2002 dan Sujatno, 2001).

Berbagai jenis tumbuhan obat Indonesia seperti kina, jahe, pule pandak, ketumbar, lidah buaya, sambiloto, adas, meniran, dan kapulaga menjadi komoditas ekspor yang penting. Pasar utama tumbuhan obat Indonesia antara lain Amerika Serikat, Jepang, Perancis, Jerman, Switzerland, dan Inggris (Biofarmaka, 2002).

Salah satu tanaman obat yang masih dalam tahap penelitian terbaru yaitu benalu teh, yang tentunya masih belum dijadikan industri. Pemanfaatan benalu teh (*Scurrula atropurpurea* (B1). Dans) sebagai sumber obat memiliki keterbatasan ketika akan dikembangkan dalam skala industri. Berbagai kendala yang ditemukan adalah tanaman ini membutuhkan inang yang spesifik, jumlah tumbuhan yang terbatas(sulit ditemukan), membutuhkan lahan yang luas untuk produksi, siklus hidup tumbuhan yang relatif lama dan produksi senyaa aktif dipengaruhi oleh faktor lingkungan(Priyanto, J, A., *et al.*, 2014).

Kenaikan industri farmasi di Indonesia sangat berpengaruh dalam ketersediaan bahan baku obat dikarenakan ketersediaan bahan baku obat merupakan faktor penting dalam industri farmasi. Kenaikan industri

farmasi di Indonesia berbanding terbalik dengan ketersediaan bahan baku obat yang ada, <sup>71</sup> sampai saat ini Indonesia masih mengandalkan bahan baku farmasi impor berasal dari Cina dan India sampai 90% (tempo, 2016).

## **BAB V KOMBINASI BENALU TEH DAN BENALU MANGGA TERHADAP FUNGSI HEPAR**

<sup>85</sup> Fungsi utama hepar adalah sebagai tempat terjadinya metabolisme protein, lemak dan karbohidrat. Hepar juga berfungsi sebagai tempat <sup>72</sup> penyimpanan berbagai zat seperti mineral (Cu, Fe) serta vitamin yang larut dalam lemak (vitamin A < D < E dan K), glikogen dan berbagai racun yang tidak dapat dikeluarkan dari tubuh (contohnya: pestisida DDT). Untuk detoksifikasi hepar akan melakukan inaktivasi hormon dan detoksifikasi toksin dan obat. <sup>83</sup> Dalam hepar juga terjadi fagositosis mikroorganisme, eritrosit dan leukosit yang sudah tua atau rusak. Dalam mengemban fungsi ekskresi, hepar memproduksi empedu yang berperan dalam emulsifikasi dan absorpsi lemak (Sloane, 2004).

Salah satu fungsi hepar adalah menetralkan racun yang ada di dalam tubuh. Hepar sering menjadi organ sasaran karena beberapa hal. Sebagian besar toksikan memasuki gastrointestinal. Setelah diserap toksikan dibawa vena porta ke hati. Hepar mempunyai banyak tempat pengikatan. Kadar enzim yang memetabolisme xenobiotik dalam hepar juga tinggi (terutama sitokrom P-450). Hal tersebut membuat sebagian racun menjadi kurang toksik dan lebih mudah larut dalam air, sehingga lebih mudah diekskresikan (Smith *et al*, 1979).

Fungsi hepar yang bermacam- macam dibagi menjadi ke dalam 2 sinus yang berseberangan. Hepatosit pada zona I lebih berhubungan dengan peran RME (*Reseptor Mediated Endocytosis*) dan sintesa protein. Dalam zona I lebih difungsikan untuk metabolisme aerobik, siklus urea dan metabolisme kolesterol. Didalam zona 3, fungsi biotransformasi berjalan lebih aktif,



termasuk didalamnya penggunaan berbagai macam sitokrom P- 450, glukoronol transferase, glukonion S- transferase dan enzim untuk detoksifikasi lainnya. Zona 3 lebih rentan terhadap unsur racun yang berasal dari aktivitas metabolisme sitokrom P- 450. Apabila dibandingkan zona 3 dan 1, hepatosit didalam zona 1 lebih rentan terhadap racun, misalkan garam logam.

Hepatosit juga berperan penting dalam pertukaran berbagai macam substansi dalam sinusoidal dan membrane plasma kanalikular. Berbagai macam molekul transmembran terlibat dalam transportasi serta konjugasi, asam empedu dan xenobiotik didalam hati. Molekul membran pada sinusoidal membawa berbagai material menuju sel hati. Ekskresi dari hasil konjugasi dan materi ionik lainnya yang disalurkan ke dalam saluran empedu, yang dipengaruhi oleh ATP- membrane transporter yang terdapat pada membrane tertentu (Trauner *et al*, 1998).

### **5.1 Histologi Hepar**

Struktur histologi hepar meliputi parenkim hepar, lobulus hepar dan sinusoid hepar. Lobulus hepar berbentuk prisma polygonal berdiameter 1- 2 mm. Pada penampang melintang tampak sebagai heksagonal dengan pusatnya vena sentralis dan sudut- sudut luar lobulus terdapat kanalis porta. Komponen struktural dasar hepar adalah sel- sel hepar atau hepatosit atau parenkim hepar. Parenkim hepar tersusun dalam rangkaian lempeng- lempeng bercabang dan beranastomosis membentuk labirin dan diantaranya terdapat sinusoid. Lempeng ini bermula secara radial dari tepi lobulus ke vena sentralis sebagai pusat. Sel hepar berbentuk polygonal. Inti sel berbentuk bulat atau lonjong dengan permukaan teratur dengan satu atau lebih anak inti dan granula kromatin tersebar tampak jelas (Boya, 2011).

Diantara lempengan sel hepar terdapat kapiler- kapiler yang disebut sinusoid. Sinusoid hepar merupakan saluran darah yang berliku- liku dan melebar dengan diameter tidak teratur, dilapisi sel endotel bertingkat tidak



utuh yang dipisahkan dari hepatosit dibawahnya oleh ruang perisinusoidal. Akibatnya zat makanan yang mengalir didalam sinusoid yang berliku-liku menembus dinding endotel yang tidak utuh dan berkontak langsung dengan hepatosit. Hal ini memperlancar perpindahan zat antara darah dan hepatosit. Sinusoid diabatasi oleh sel kupffer<sup>190</sup>, dimana sel ini merupakan system monosit makrofag, dan fungsi utamanya adalah menelan bakteri dan benda asing lain dalam darah. Sejumlah 50% dari semua makrofag dalam sel hepar adalah sel kupffer, sehingga hepar merupakan salah satu organ penting dalam pertahanan melawan invasi dan agen toksik (Yatim, 1996).

Pada satu fungsi hepatosit adalah mensekresi empedu ke dalam saluran halus yang disebut kanalikuli biliaris yang terletak diantara hepatosit. Kanalikuli ini mengumpul di tepi setiap lobulus di daerah porta<sup>84</sup> sebagai duktus biliaris. Kemudian akan membentuk menjadi ductus hepatica yang lebih besar yang membawa empedu keluar dari hepar. Dalam lobulus hepar, empedu mengalir didalam kanalikuli biliaris ke duktus biliaris pada daerah porta dan darah dalam sinusoid kemudian mengalir ke vena sentral. Jadi, empedu dan darah tidak bercampur (Eroscheko, 2003).

## 5.2 Hubungan Hepar Dengan Senyawa Toksik

Hepar merupakan organ tubuh yang penting untuk mendetoksifikasi zat kimia yang tidak berguna atau merugikan tubuh. Hepar merupakan organ yang mempunyai kemampuan tinggi untuk mengikat zat-zat kimia (Hernawati, 2012). Sebagian besar toksikan memasuki tubuh melalui gastrointestinal. Setelah diserap toksikan dibawa vena porta ke hepar. Hepar mempunyai banyak tempat pengikatan. Kadar enzim yang memetabolisme xenobiotik dalam hepar juga tinggi (terutama sitokrom P-450). Hal tersebut membuat sebagian racun menjadi kurang toksik dan lebih mudah larut dalam air sehingga lebih mudah diekskresikan. Tetapi dalam beberapa kasus, toksikan diaktifkan sehingga dapat menginduksi lesi. Lesi hepar bersifat sentrilobuler yang banyak dihubungkan dengan kadar sitokrom P<sub>450</sub>

yang lebih tinggi. Selain itu kadar glutathion yang relatif rendah apabila dibandingkan dengan kadar glutathione pada bagian lain dari hepar memiliki peranan dalam mengaktifkan toksikan (Hemawati, 2012).

Toksikan dapat menyebabkan berbagai jenis efek toksik pada berbagai organel dalam sel hepar, seperti perlemakan hepar (steatosis), nekrosis, kolestasis dan sirosis (Lu, 1995). Kerusakan hepar juga ditandai dengan adanya hiperbilirubinemia, yaitu kenaikan konsentrasi bilirubin. Hal ini karena bilirubin seharusnya disekresikan hepar ke empedu tidak dapat dilaksanakan, akibatnya bilirubin akan bertumpuk didalam darah. Hiperbilirubinemia ini disebabkan oleh rusaknya sel parenkim hepar atau terjadi obstruksi saluran empedu didalam hepar. Didalam plasma darah bilirubin ini tidak terikat erat oleh protein albumin. Karena ikatan yang tidak kuat ini mengakibatkan bilirubin mudah lepas, kemudian dikeluarkan dari jaringan dan menyebabkan ikterus yaitu warna kuning pada sklera mata dan kulit (Natalia, 2013).

Kerusakan hepar akibat bahan kimia (obat) dapat ditandai dengan lesi awal yaitu lesi biokimiawi yang memberikan rangkaian perubahan fungsi dan struktur (Bhara, 2009). Perubahan struktur hepar akibat obat yang dapat tampak pada pemeriksaan mikroskopis antara lain:

a. Radang

Radang bukan suatu penyakit namun reaksi pertahanan tubuh melawan berbagai jejas. Dengan mikroskop dapat dilihat kumpulan sel-sel fagosit berupa monosit dan polimorfonuklear (Sarjadi, 2003).

b. Fibrosis

Terjadi akibat kerusakan sel tanpa disertai regenerasi sel yang cukup. Secara mikroskopis dapat dilihat kerusakan yang terjadi, antara lain: atrofi atau hipertrofi tergantung dari kerusakan mikroskopis (Sarjadi, 2003).

c. Degenerasi

Merupakan perubahan morfologik akibat jejas yang non fatal dan perubahan tersebut masih dapat pulih kembali, tetapi apabila berlangsung lama dan derajatnya berlebih akhirnya dapat mengalami kematian sel (Boya, 2011).

#### d. Nekrosis

Merupakan kematian sel hepar. Cirinya adalah tampak sel hepar nekrotik tanpa pulasan inti atau tidak tampaknya sel disertai reaksi radang (Boya, 2011).

### 5.3 Mekanisme Kerusakan Hepar Akibat Zat Toksik

Salah satu organ yang bekerja untuk mendetoksifikasi racun atau senyawa toksik adalah organ hepar. Kandungan yang berlebih akan menimbulkan bahaya tersendiri sehingga akan dimungkinkan dapat mengganggu proses yang ada dalam hepar. Ketika hepar mengalami kerusakan maka fungsi dalam hepar akan mengalami gangguan. Kerusakan dalam hepar juga dapat diakibatkan oleh konverso hepar terhadap hasil biotransformasi terhadap obat. Hasil yang didapatkan dari biotransformasi ini umumnya berupa metabolit inaktif, tetapi ada juga obat yang hasil metabolitnya sama aktif, lebih aktif atau bahkan lebih toksik (Lu, 2010). Sel yang sehat selalu berada dalam keadaan homeostatis, dimana terjadi proses adaptasi sel terhadap lingkungan, namun sel memiliki keterbatasan beradaptasi. Bila hal ini terjadi maka akan mengakibatkan jejas atau kematian sel sehingga dapat mengganggu fungsinya (Sawitri, 2009). Hal tersebut disebabkan karena cukup banyak bahan toksik yang masuk ke dalam hepar sehingga dapat mengakibatkan gangguan pada proses pencernaan nutrisi dari vena pencernaan. Akibatnya bahan nutrisi akan tertimbun dan menjadi racun bagi sel- sel hepar sendiri.

Senyawa toksik ini akan mengalami proses detoksifikasi. Proses detoksifikasi ini dilakukan melalui proses oksidasi, reduksi dan hidrolisis (reaksi- reaksi fase I), sulfasi, asetilasi dan metilasi (reaksi- reaksi fase II).

Proses metabolisme bahan asing tersebut terkadang dapat mengganggu keseimbangan ion- ion, cairan atau produk- produk metabolisme seperti lemak bebas maupun hasil penguraian dari membran fosfolipid sehingga kerusakan hepar akibat senyawa berbahaya ditandai dengan lesi awal yaitu lesi biokimiawi, yang memberikan rangkaian perubahan fungsi dan struktur seperti terjadi akibat adanya sel yang mengalami peradangan, degenerasi sampai nekrosis (Bhara, 2009).

Pada hepar oksidasi obat tertentu oleh enzim sitokrom P<sub>450</sub> yang menghasilkan senyawa yang reaktif, dimana dalam keadaan normal segera diubah menjadi metabolit yang lebih stabil. Namun, bila enzimnya diinduksi atau kadar obat terlalu tinggi, maka metabolit antara yang terbentuk menjadi lebih banyak. Karena inaktivasi terhadap metabolit antara tersebut tidak cukup cepat, senyawa tersebut akan bereaksi dengan komponen sel dan menyebabkan kerusakan jaringan. Metabolit antara yang lebih reaktif tersebut, melalui rantai bebasnya dapat juga berikatan secara kovalen dengan protein dan asam lemak tak jenuh membrane sel, sehingga menyebabkan peroksidasi lipid dan kerusakan membrane sel serta mengakibatkan terjadinya kematian hepatosit. Sel hepar mengalami kematian atau nekrosis tidak dapat melakukan fungsinya (Firdaus, 2010).

Salah satu adanya kerusakan hepar dapat ditandai dengan adanya hiperbilirubinemia, yaitu kenaikan konsentrasi bilirubin. Hal ini karena bilirubin yang disekresikan hepar ke empedu tidak dapat dilaksanakan, akibatnya bilirubin akan bertumpuk di dalam darah. Hiperbilirubinemia ini disebabkan oleh rusaknya sel parenkim hepar atau terjadi obstruksi saluran empedu di dalam hepar. Di dalam plasma darah, bilirubin ini tidak terikat erat oleh protein albumin. Karena ikatan yang tidak kuat ini mengakibatkan bilirubin mudah lepas, dikeluarkan ke jaringan dan menyebabkan ikterus yaitu warna kuning pada sclera mata dan kulit (Natalia, 2013).



#### 5.4 Hasil Pengukuran Uji Kadar Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT)

Nilai rata-rata hasil pengukuran kadar SGOT pada tikus betina yang diberi EMBTBM selama 28 hari dapat disajikan dalam bentuk grafik sebagai berikut:



Gambar 5.1 Rata-rata Kadar Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT) terhadap perlakuan pemberian dosis EMBTBM 250 mg/KgBB, 500 mg/KgBB dan 1000 mg/KgBB.

Keterangan :

- K : Tikus tanpa pemberian EMBTBM
- P.1 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 250 mg/KgBB
- P.2 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 500 mg/KgBB
- P.3 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 1000 mg/KgBB

Dari data grafik dapat dilihat bahwa antara kelompok perlakuan P.1, P.2 dan P.3 tidak berbeda nyata apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Dengan demikian pemberian EMBTBM selama 28 hari pada tikus betina tidak menunjukkan pengaruh terhadap SGOT baik dengan menggunakan dosis 250 mg/KgBB (rendah), 500 mg/KgBB (sedang) dan 1000 mg/KgBB (tinggi). Hasil kadar SGOT tersebut menunjukkan tidak terjadi toksisitas pada tikus (*Rattus norvegicus*) betina dikarenakan stabilnya nilai SGOT (tidak mengalami peningkatan tajam). Kerusakan hepar atau



terjadinya toksik pada hepar dapat ditandai dengan peningkatan kadar SGOT.

Hasil analisis kadar SGPT menunjukkan bahwa kadar SGPT pada kelompok kontrol memiliki nilai rata-rata 89,2 U/L. Pada kelompok ini hewan hanya diberi makan dan minum tanpa pemberian EMBTBM. Sedangkan pada kelompok perlakuan, hewan diberi EMBTBM dengan cara disondekan melalui oral dengan dosis yang berbeda-beda. Ada tiga dosis yang digunakan pada kelompok perlakuan meliputi 250 mg/KgBB, 500 mg/KgBB dan 1000 mg/KgBB. Hasil analisis pada kelompok P.1 dan P.3 tidak berbeda nyata dengan kontrol karena dari hasilnya menunjukkan nilai rata-rata dari P.1 adalah 97,6 U/L dan P.3 senilai 98,8 U/L. Nilai rata-rata P.1 dan P.3 sedikit meningkat apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Sedangkan pada kelompok P.2 memiliki nilai rata-rata yang lebih kecil dan hampir sepadan apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol dengan nilai sebesar 74,4 U/L, sehingga kelompok P.2 juga tidak berbeda nyata dengan kontrol.

Untuk mengetahui nilai signifikan atau tidak signifikan antara rata-rata maka perlu dilakukan uji *one-way analysis of variance* (ANOVA). Berdasarkan hasil dari uji ANOVA menunjukkan nilai signifikan 0,052 yang lebih besar dari p hitung 0,05 sehingga semua perlakuan tidak berbeda nyata. Sesuai dengan hasil analisis kadar SGPT pada kelompok P.1 dengan dosis 250 mg/KgBB, kelompok P.2 dengan dosis 500 mg/KgBB, dan kelompok P.3 dengan dosis 1000 mg/KgBB tidak berbeda nyata dengan kontrol. Pada ke tiga perlakuan menunjukkan nilai rata-rata SGPT yang lebih tinggi, rendah dan juga hampir sepadan dari kelompok kontrol.

Nilai rata-rata hasil pengukuran kadar SGPT pada tikus betina yang diberi EMBTBM selama 28 hari dapat disajikan dalam bentuk grafik sebagai berikut:



Gambar 5.2 Rata-rata kadar Serum Glutamic Piruvat Transaminase (SGPT) terhadap perlakuan pemberian dosis EMBTBM 250 mg/KgBB, 500 mg/KgBB dan 1000 mg/KgBB.

Keterangan :

- K : Tikus tanpa pemberian EMBTBM
- P.1 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 250 mg/KgBB
- P.2 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 500 mg/KgBB
- P.3 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 1000 mg/KgBB

Dari data grafik dapat dilihat bahwa antara kelompok perlakuan P.1, P.2 dan P.3 tidak berbeda nyata apabila dibandingkan dengan kontrol. Dengan demikian pemberian EMBTBM selama 28 hari pada tikus betina tidak menunjukkan pengaruh terhadap SGPT baik dengan menggunakan dosis 250 mg/(rendah), 500 mg/KgBB (sedang) dan 1000 mg/KgBB (tinggi). Hasil kadar SGPT tersebut menunjukkan tidak terjadi toksisitas pada tikus (*Rattus norvegicus*) betina dikarenakan stabilnya nilai SGPT (tidak mengalami peningkatan tajam). Kerusakan hepar atau terjadinya toksik pada hepar dapat ditandai dengan peningkatan kadar SGPT.

Hasil analisis kadar Bilirubin Total menunjukkan bahwa kadar Bilirubin Total pada kelompok kontrol memiliki nilai rata-rata 0,08 mg/dL. Pada kelompok ini hewan hanya diberi makan dan minum tanpa pemberian EMBTBM. Sedangkan pada kelompok perlakuan, hewan diberi EMBTBM

dengan cara disondekan melalui oral dengan dosis yang berbeda-beda. Ada tiga dosis yang digunakan pada kelompok perlakuan meliputi 250 mg/KgBB, 500 mg/KgBB dan 1000 mg/KgBB. Hasil analisis pada kelompok P.1 dan P.2 tidak berbeda nyata dengan kontrol karena nilai rata-rata P.1 adalah 0,108 mg/dL dan P.2 senilai 0,098 mg/dL. Nilai rata-rata P.1 dan P.2 sedikit meningkat apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Sedangkan pada kelompok P.3 memiliki nilai rata-rata yang lebih kecil dan hampir sepadan apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol dengan nilai sebesar 0,072 mg/dL sehingga kelompok P.3 tidak berbeda nyata dengan kontrol.

Untuk mengetahui nilai signifikan atau tidak signifikan antara rata-rata maka perlu dilakukan uji *one-way analysis of variance* (ANOVA). Berdasarkan hasil dari uji ANOVA menunjukkan nilai signifikan 0,189 yang lebih besar dari p hitung 0,05 sehingga semua perlakuan tidak berbeda nyata. Sesuai dengan hasil analisis kadar Bilirubin Total pada kelompok P.1 dengan dosis 250 mg/KgBB, kelompok P2 dengan dosis 500 mg/KgBB dan kelompok P3 dengan dosis 1000 mg/KgBB tidak berbeda nyata dengan kontrol. Pada ke tiga perlakuan menunjukkan nilai rata-rata Bilirubin Total yang lebih tinggi, rendah dan juga hampir sepadan dari kelompok kontrol.

Nilai rata-rata hasil pengukuran kadar Bilirubin Total pada tikus betina yang diberi EMBTBM selama 28 hari dapat disajikan dalam bentuk grafik sebagai berikut:



Gambar 5.3 Rata-rata kadar Bilirubin Total terhadap perlakuan pemberian dosis EMBTBM 250 mg/KgBB, 500 mg/KgBB dan 1000 mg/KgBB.

Keterangan :

- K : Tikus tanpa pemberian EMBTBM
- P.1 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 250 mg/KgBB
- P.2 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 500 mg/KgBB
- P.3 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 1000 mg/KgBB

Dari data grafik dapat dilihat bahwa antara kelompok perlakuan P.1, P.2 dan P.3 tidak berbeda nyata apabila dibandingkan dengan kontrol. Dengan demikian pemberian EMBTBM selama 28 hari pada tikus betina tidak menunjukkan pengaruh terhadap Bilirubin Total baik dengan menggunakan dosis 250 mg/KgBB (rendah), 500 mg/KgBB (sedang) dan 1000 mg/KgBB (tinggi). Hasil kadar Bilirubin Total tersebut menunjukkan tidak terjadi toksisitas pada tikus (*Rattus norvegicus*) betina dikarenakan stabilnya nilai Bilirubin Total (tidak mengalami peningkatan tajam). Pada dosis tertinggi 1000 mg/KgBB juga tidak menyebabkan kerusakan pada aspek biokimia klinis sehingga tidak menyebabkan toksik jika dipaparkan pada hewan uji tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina. Kerusakan hepar atau terjadinya toksik pada hepar dapat ditandai dengan peningkatan kadar Bilirubin Total. Perlu diketahui bahwasanya apabila SGOT dan SGPT



meningkat maka bilirubin juga akan meningkat pula. Jadi, ketiga nya saling memiliki keterkaitan.

**Tabel 5.1 Hasil Biokimia Darah Tikus setelah Pemberian Ekstrak Metanolik Kombinasi Benalu Teh dan Benalu Mangga (EMBTBM) terhadap Fungsi Hepar.**

Perlakuan	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)	Bilirubin Total
Kontrol	165,8 ± 46,63*	89,2 ± 16,87 *	0,08 ± 0,018 *
P.1	194 ± 73,18 *	97,6 ± 15,57 *	0,108 ± 0,032 *
P.2	135,8 ± 24,94 *	74,4 ± 10,33 *	0,098 ± 0,033 *
P.3	155 ± 18,33 *	98,8 ± 12,48 *	0,072 ± 0,013 *

Keterangan :

- K : Tikus tanpa pemberian EMBTBM
- P.1 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 250 mg/KgBB
- P.2 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 500 mg/KgBB
- P.3 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 1000 mg/KgBB

Berdasarkan hasil uji ANOVA ( $p > 0,05$ ), \*) secara signifikan semua perlakuan P.1, P.2, dan P.3 tidak berbeda nyata dengan kontrol.

Berdasarkan kadar SGOT, SGPT dan Bilirubin Total tidak didapatkan perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dan perlakuan, baik P.1 dengan dosis 250 mg/kgBB, P.2 dengan dosis 500 mg/kgBB dan P.3 dengan dosis 1000 mg/kgBB ( $p > 0,05$ ). Artinya pemberian EMBTBM dari dosis yang terendah sampai tertinggi tidak menimbulkan toksisitas pada fungsi hepar.

**Tabel 5.2 Hasil Perhitungan Kerusakan Sel (Nekrosis) Hepar Tikus (*Rattus norvegicus*) Betina setelah Pemberian Kombinasi Benalu Teh dan Benalu Mangga (EMBTBM) Selama 28 Hari**

Perlakuan	Normal	Piknotik	Karioreksis	Kariolisis	Jumlah Keseluruhan Sel
n	Rerata ± SD	Rerata ± SD	Rerata ± SD	Rerata ± SD	Rerata ± SD
K.1	107 ± 7,2	27 ± 9,6	61,7 ± 25,5	14 ± 1	209,7 ± 29,3



K.2	104,3 ± 32,8	32,3 ± 4,9	66,3 ± 6,4	24,3 ± 1,1	227,3 ± 32,5
K.3	122,7 ± 5,5	12 ± 2,6	75,7 ± 8,5	20,3 ± 2,5	230,7 ± 12,6
P1.2	46,3 ± 8,5	11 ± 2,6	109 ± 14,7	26 ± 5	192,3 ± 22
P1.3	58,3 ± 17,2	16,7 ± 7,2	110 ± 5	24 ± 3,4	209 ± 22,5
P1.5	95 ± 12	13,3 ± 1,5	39,3 ± 12,1	46,7 ± 13,4	194,3 ± 39
P2.1	32 ± 4,3	6,7 ± 2,9	189,7 ± 64,2	38 ± 11,5	266,3 ± 64,7
P2.2	36,3 ± 5,8	18,7 ± 2	150,7 ± 26,6	111,3 ± 19,6	317 ± 50,3
P2.3	22,7 ± 10,7	32 ± 32	184,7 ± 34,5	59,7 ± 36	299 ± 82,5
P3.1	25,7 ± 8,14	20,7 ± 6	123 ± 14,2	39,7 ± 10,6	209 ± 32
P3.2	4,7 ± 2	3,7 ± 0,6	130 ± 22,5	43,3 ± 16,9	181,7 ± 7
P3.3	24 ± 7,8	73 ± 39,8	176 ± 46,6	79 ± 24,5	352 ± 47,8

Keterangan:

K : Tikus tanpa pemberian EMBTBM

P.1 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 250 mg/KgBB

P.2 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 500 mg/KgBB

P.3 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 1000 mg/KgBB

**Tabel 5.3 Hasil Piknotik Histopatologi Hepar Tikus (*Rattus norvegicus*) Betina Setelah Pemberian Kombinasi Benalu Teh dan Benalu Mangga (EMBTBM) Selama 28 Hari**

Histo PA Hepar Betina					
No.	Perlakuan	Piknotik Hepar Betina			Rata-rata ± SD
		Ulangan ke-			
		1	2	3	
1	K	27	32,2	12	28 ± 14 *
2	P.1	11	16,7	13,3	14 ± 3 *

3	P.2	6,7	18,7	32	19 ± 13 *
4	P.3	20,7	3,7	73	32 ± 36 *

Keterangan:

K : Tikus tanpa pemberian EMBTBM

P.1 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 250 mg/KgBB

P.2 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 500 mg/KgBB

P.3 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 1000 mg/KgBB

Berdasarkan hasil uji ANOVA ( $p > 0,05$ ), \*) secara signifikan semua perlakuan P.1, P.2 dan P.3 tidak berbeda nyata dengan kontrol.

Berdasarkan hasil diatas menunjukkan bahwa rata-rata kerusakan sel (nekrosis) piknotik hepar betina pada kelompok kontrol (K) yang tidak diberi EMBTBM menunjukkan nilai 28. Sedangkan kelompok P.1 yang diberi EMBTBM dengan dosis 250 mg/KgBB memperoleh hasil senilai 14 dan kelompok P.2 yang telah diberi EMBTBM dengan dosis 500 mg/KgBB menunjukkan hasil senilai 19. Selanjutnya rerata pada kelompok P.3 yang telah diberi EMBTBM dengan dosis 1000 mg/KgBB memperoleh hasil senilai 32.



Gambar 5.4 Histogram hasil piknotik hepar pada *Rattus norvegicus* setelah diberi EBTBM selama 28 hari (subkronik). Kelompok perlakuan P.1, P.2 dan P.3 tidak berbeda nyata jika dibandingkan dengan kontrol ( $p \geq 0,05$ ).

Berdasarkan hasil pengamatan piknotik sel hepar yang telah dilakukan uji *One Way* ANOVA, diperoleh nilai signifikan atau p (value) pada perlakuan kontrol, P.1, P.2 dan P.3 lebih dari 0,05 yaitu 0,521. Sehingga, rerata nekrosis hati dinyatakan tidak beda nyata. Maka pemberian EMBTBM selama 28 hari pada tikus dengan dosis 250 mg/KgBB, 500 mg/KgBB menurunkan sel hepar yang piknotik dan tidak berpengaruh terhadap nekrosis hepar tikus *Rattus norvegicus* betina. Sedangkan pemberian EMBTBM dengan dosis tertinggi (1000 mg/KgBB) menunjukkan kenaikan sel hepar yang piknotik.

**Tabel 5.4 Hasil Karioreksis Histopatologi Hepar Tikus (*Rattus norvegicus*) Betina setelah Pemberian Kombinasi Benalu Teh dan Benalu Mangga (EMBTBM) Selama 28 Hari**

Histo PA Hepar Betina					
No.	Perlakuan	Karioreksis Hepar Betina			Rata-rata ± SD
		Ulangan ke-			
		1	2	3	
1	K	61,7	66,3	75,7	68 ± 7
2	P1	109	110	39,3	86 ± 40
3	P2	189,7	150,7	184,7	175 ± 21
4	P3	123	130	176	143 ± 29

Keterangan:

K : Tikus tanpa pemberian EMBTBM

P.1 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 250 mg/KgBB

P.2 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 500 mg/KgBB

P.3 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 1000 mg/KgBB

Berdasarkan hasil uji ANOVA ( $p > 0,05$ ), \*) secara signifikan semua perlakuan P.1, P.2 dan P.3 beda nyata dengan kontrol.

Berdasarkan hasil diatas menunjukkan bahwa rata-rata kerusakan sel (nekrosis) karioreksis hepar betina pada kelompok kontrol (K) yang tidak

diberi EMBTBM menunjukkan nilai 68. Sedangkan kelompok P.1 yang diberi EMBTBM dengan dosis 250 mg/KgBB memperoleh hasil senilai 86 dan kelompok P.2 yang telah diberi EMBTBM dengan dosis 500 mg/KgBB menunjukkan hasil senilai 175. Selanjutnya rata-rata pada kelompok P.3 yang telah diberi EMBTBM dengan dosis 1000 mg/KgBB memperoleh hasil senilai 143.



Gambar 5.5 Histogram hasil karioreksis hepar pada *Rattus norvegicus* setelah diberi EBTBM selama 28 hari (subkronik). Kelompok perlakuan P.1, P.2 dan P.3 tidak berbeda nyata jika dibandingkan dengan kontrol ( $p \geq 0,05$ ).

Berdasarkan hasil pengamatan karioreksis sel hepar yang telah dilakukan uji *One Way ANOVA*. Pada gambar histogram diatas, terlihat adanya perbedaan rerata nekrosis hepar, karena nilai signifikan atau p (value) pada perlakuan kontrol, P1, P2, P3 lebih kecil dari 0,05 yaitu 0,009. Sehingga, rerata nekrosis hati dinyatakan beda nyata. Maka pemberian EMBTBM selama 28 hari pada tikus dengan dosis 250 mg/KgBB, 500 mg/KgBB dan 1000 mg/KgBB dapat menaikkan sel hepar yang karioreksis dan berpengaruh terhadap nekrosis hepar tikus *Rattus norvegicus* betina.

**Tabel 5.5 Hasil Kariolisis Histopatologi Hepar Tikus Wistar Betina setelah Pemberian Kombinasi Benalu Teh dan Benalu Mangga (EMBTBM) Selama 28 Hari.**

Histo PA Hepar Betina					
No.	Perlakuan	Kariolisis Hepar Betina			Rata-rata ± SD
		Ulangan ke-			
		1	2	3	
1	K	14	24,3	20,3	19 ± 5
2	P.1	26	24	46,7	32 ± 12
3	P.2	38	111,3	59,7	70 ± 38
4	P.3	39,7	43,3	79	54 ± 22

Keterangan:

K : Tikus tanpa pemberian EMBTBM

P.1 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 250 mg/KgBB

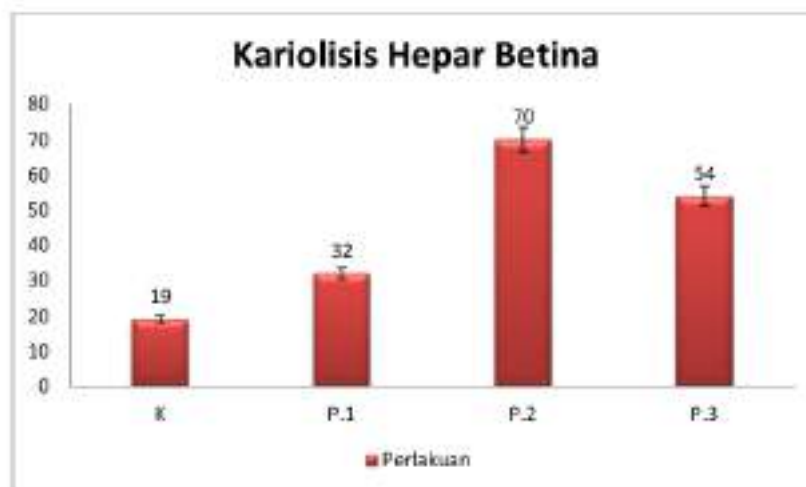
P.2 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 500 mg/KgBB

P.3 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 1000 mg/KgBB

Berdasarkan hasil uji ANOVA ( $p > 0,05$ ), \*) secara signifikan semua perlakuan P.1, P.2 dan P.3 tidak berbeda nyata dengan kontrol.

Berdasarkan hasil diatas menunjukkan bahwa rata-rata kerusakan sel (nekrosis) kariolisis hepar betina pada kelompok kontrol (K) yang tidak diberi EMBTBM menunjukkan nilai 19. Sedangkan kelompok P.1 yang diberi EMBTBM dengan dosis 250 mg/KgBB memperoleh hasil senilai 32 dan kelompok P.2 yang telah diberi EMBTBM dengan dosis 500 mg/KgBB menunjukkan hasil senilai 70. Selanjutnya rata-rata pada kelompok P.3 yang telah diberi EMBTBM dengan dosis 1000 mg/KgBB memperoleh hasil senilai 54.





Gambar 5.6 Histogram hasil kariolisis hepar pada *Rattus norvegicus* setelah diberi EBTBM selama 28 hari (subkronik). Kelompok perlakuan P.1, P.2 dan P.3 tidak berbeda nyata jika dibandingkan dengan kontrol ( $p \geq 0,05$ ).

Berdasarkan hasil pengamatan kariolisis sel hepar yang telah dilakukan uji *One Way ANOVA*, diperoleh nilai signifikan atau  $p$  (value) pada perlakuan kontrol, P1, P2, P3 lebih dari 0,05 yaitu 0,144. Sehingga, rerata nekrosis hati dinyatakan tidak beda nyata. Maka pemberian EMBTBM selama 28 hari pada tikus dengan dosis 250 mg/KgBB, 500 mg/KgBB dan 1000 mg/KgBB dapat menaikkan jumlah sel hepar yang kariolisis namun tidak berpengaruh terhadap nekrosis hepar tikus *Rattus norvegicus* betina.

Benalu teh (*Scurrula atropurpurea* (Bl.) Dans) merupakan salah satu tanaman obat yang tumbuh menempel pada tanaman teh. Benalu teh merupakan tanaman yang berasal dari famili *Loranthaceae*, tanaman ini biasanya banyak ditemukan di perkebunan, pemukiman dan juga hutan hujan. Kebanyakan masyarakat menganggap tanaman ini bersifat parasit, namun ada pula yang menganggap bahwasanya tanaman ini memiliki manfaat yang banyak. Terbukti bahwasanya sejak dulu kala masyarakat telah banyak yang sudah mengenal dan memanfaatkannya sebagai salah satu upaya dalam penanggulangan masalah kesehatan yang dihadapinya.

Dengan memanfaatkan ramuan dari tanaman dapat menyembuhkan penyakit dan keluhan ringan maupun berat (Thomas, 2000). Kandungan kimia pada daun dan batang benalu teh meliputi flavonoid, glikosida, alkaloid, saponin, triterpen dan tanin. Flavonoid memiliki potensi sebagai antioksidan dan kemampuannya yang dapat mengurangi aktivitas radikal bebas. Antioksidan mampu menstabilkan radikal bebas dalam tubuh dengan melengkapi kekurangan elektron milik radikal bebas dan menghambat terjadinya reaksi berantai sehingga radikal bebas dapat kembali stabil dan menghambat stress oksidatif dalam tubuh. Begitu pula dengan benalu mangga (*Dendrophthoe pentandra*) yang tergolong famili Loranthaceae. Akan tetapi benalu mangga hidup menumpang pada tanaman mangga. Benalu mangga memiliki kandungan yang hampir sama dengan kandungan kimia yang terdapat dalam benalu teh. Dalam penelitian ini bahan yang digunakan adalah benalu teh dan benalu mangga, kedua tanaman tersebut akan dikombinasikan dengan perbandingan 3:1. Untuk mendapatkan zat aktif dalam benalu maka dilakukan ekstraksi dengan cara pembuatan simplisia dari benalu tersebut. Proses pembuatan simplisia ini dimulai dari pengeringan di oven dengan suhu 40- 60°, dengan tujuan untuk menghilangkan kadar air. Setelah itu dihaluskan dengan menggunakan blender, hasil simplisia serbuk yang telah halus dilanjutkan dengan perendaman pelarut metanol 90% didalam botol aqua bekas dengan perbandingan 1: 10 (simplisia: pelarut). Larutan tersebut dikocok selama satu jam dan didiamkan selama 24 jam guna senyawa aktif yang terdapat dalam benalu dapat terikat sempurna dengan pelarut.

Hewan coba yang digunakan adalah tikus betina karena metabolisme pada tubuh tikus betina sama dengan metabolisme pada tubuh wanita. Pada dasarnya penelitian ini merupakan sebagian dari pohon penelitian, yang memiliki target khusus yang akan dicapai berupa kombinasi herbal benalu sebagai produk fitofarmaka terhadap laki- laki dan perempuan. Selain itu,

tikus mudah didapatkan dan juga dikembang biakkan. Ukuran tubuh tikus lebih besar dari mencit dan lebih kecil dari kelinci sehingga akan lebih mudah dalam penanganan ketika sampling. Berbeda dengan hewan penelitian lain, tikus tidak pernah muntah karena struktur lambung yang terbagi kedalam 2 bagian, sisi glandular dan sisi lambung depan non-glandular yang berdinding tipis. Kedua bagian tersebut dibatasi oleh sebuah jembatan yang sekaligus melapisi pintu masuknya esophagus (Dalimartha dalam Rahayu, 2018). Hal ini mempermudah dalam perlakuan tikus secara oral. Sebelum digunakan pada penelitian, tikus diaklimatisasi terlebih dahulu agar dapat beradaptasi dengan lingkungannya yang baru.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui toksisitas dengan menganalisis kadar fungsi hepar, yang terdiri atas SGOT, SGPT dan Bilirubin Total pada tikus wistar betina setelah dipapar EMBTBM selama subkronik 28 hari. Hepar merupakan salah satu organ yang mempunyai peranan penting sebagai penetral racun dan bertanggung jawab atas biotransformasi zat-zat toksik menjadi zat-zat yang tidak toksik. Oleh karena itu, proses ini menyebabkan sel hepar mudah sekali mengalami kerusakan baik berupa kerusakan struktur sel maupun gangguan fungsi pada hepar (Aisyah, 2015). Dalam Penelitian Afidina (2016) menjelaskan bahwa beberapa senyawa herbal yang masuk ke dalam tubuh akan mengalami proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Hepar merupakan organ utama metabolisme yang sering mengalami kerusakan karena senyawa itu sendiri atau penimbunan metabolit. Senyawa akan mengalami metabolisme di hepar dan akan terjadi perubahan struktur kimia yang dikatalisis oleh enzim yang dihasilkan oleh mikrosom sel hepatosit yang disebut biotransformasi. Senyawa obat atau herbal akan diubah menjadi metabolit yang biasanya kurang aktif dari obat asalnya. Proses metabolisme obat tidak selalu merupakan proses detoksikasi obat atau eliminasi persenyawaan tersebut, kadang-kadang terjadi transformasi obat menjadi senyawa intermediet yang



reaktif dan toksik terhadap hepar. Cedera hepar akut akan menyebabkan perubahan metabolisme yang kemudian akan mengakibatkan perubahan struktur dan perubahan fungsi.

Uji kadar <sup>27</sup> *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT)* dan *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT)* merupakan salah satu indikator yang dapat digunakan untuk mengetahui ada atau tidaknya kerusakan fungsi hepar yang disebabkan peningkatan terhadap kadar SGOT maupun SGPT yang ditemukan terutama pada sel-sel hepar. Kedua enzim beraktivitas dalam serum yang digunakan untuk mengukur indikasi penyakit- penyakit hati. Kadar normal kedua enzim ini <sup>80</sup> dalam serum darah memiliki konsentrasi rendah yaitu kurang dari 30- 40 IU/L (Kaplan dalam Wahyuni, 2005). Dari beberapa studi yang telah dilakukan, SGOT dan SGPT dapat meningkat kadarnya hingga 10- 500 kali lipat (Zimmermann dan Maddrey, 1993). <sup>39</sup> Kadar normal SGOT pada manusia normal adalah 5- 40 unit perliter, sedangkan SGPT 5- 35 unit per liter (Price dan Wilson, 1995). Sedangkan <sup>80</sup> kadar SGOT dan SGPT pada tikus putih secara berurutan adalah 45,7- 80,8 U/L dan 17,5- 30,2 U/L. Dari penelitian sebelumnya Athiroh dan Sulistyowati (2015) melaporkan bahwa tikus jantan yang telah dipapar dengan ekstrak metanolik benalu teh secara oral selama 28 hari (subkronik) tidak menunjukkan adanya abnormalitas pada pemeriksaan histopatologi dan tidak ada efek yang ditimbulkan dibandingkan dengan tikus kontrol pada level serum AST, serum ALT, level serum albumin, globulin dan total protein. Begitu pula dengan penelitian Hikmah dan Mahyan (2017) melaporkan bahwa tikus betina yang telah dipapar dengan ekstrak metanolik benalu teh secara oral selama 28 hari (subkronik) tidak menunjukkan adanya efek toksisitas terhadap kadar SGOT dan SGPT yang diakibatkan oleh EMSA, sehingga EMSA aman secara uji subkronis.

Uji Kadar Bilirubin total <sup>38</sup> merupakan salah satu indikator yang dapat digunakan untuk mengetahui ada atau tidaknya kerusakan fungsi hepar

yang disebabkan peningkatan terhadap kadar bilirubin (hiperbilirubinemia). Hal ini dikarenakan bilirubin yang seharusnya disekresikan hepar ke empedu tidak dapat dilaksanakan, akibatnya bilirubin akan menumpuk dalam darah. Hiperbilirubinemia disebabkan oleh rusaknya sel parenkim hepar. Didalam plasma darah, bilirubin tidak terikat oleh protein albumin kemudian dapat mengakibatkan bilirubin mudah lepas dan dikeluarkan ke jaringan (Natalia, 2013). Kadar normal bilirubin total pada tikus adalah sebesar 0,2- 0,55 mg/dl (Lab, 2014).

Berdasarkan hasil penelitian dan analisa data yang telah dilakukan dengan menggunakan uji ANOVA menunjukkan perbedaan nilai signifikan antara kelompok adalah  $p > 0,05$ . Maka dari itu kadar SGOT, SGPT dan Bilirubin total pada kelompok perlakuan (P.1, P.2, P.3) pada tikus putih betina dengan dosis 250 mg/KgBB, 500 mg/KgBB dan 1000 mg/KgBB tidak berbeda nyata dengan kelompok kontrol. Dalam hal ini berarti kadar SGOT, SGPT dan Bilirubin total pada tikus putih betina masih dalam keadaan normal dan tidak mengalami toksik terhadap fungsi heparnya. Rata-rata kadar SGOT pada kelompok kontrol adalah 165,8 U/L, sedangkan kelompok P.1 adalah 194 U/L dan kelompok P.2 dan P.3 memiliki nilai rata-rata yang lebih kecil dibandingkan dengan kelompok kontrol dengan nilai sebesar 135,8 U/L dan 155 U/L. Rata-rata kadar SGPT pada kelompok kontrol adalah 89,2 U/L, sedangkan kelompok P.1 adalah 97,6 U/L, P.2 adalah 74,4 U/L dan P.3 senilai 98,8 U/L. Nilai rata-rata kelompok P.2 memiliki nilai yang lebih kecil dan hampir sepadan apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Rata-rata kadar Bilirubin Total pada kelompok kontrol adalah 0,08 mg/dL, sedangkan kelompok P.1 senilai 0,108 mg/dL, P.2 senilai 0,098 mg/dL dan P.3 adalah 0,072 mg/dL. Nilai rerata P.1 dan P.2 sedikit meningkat apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol sedangkan kelompok P.3 memiliki nilai rata-rata yang lebih kecil dan hampir sepadan apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Pada semua kelompok perlakuan terjadi



peningkatan yang tidak signifikan dan simbol \*) yang terdapat pada semua perlakuan menyatakan bahwa hasil penelitian pada SGOT, SGPT dan Bilirubin total tidak berbeda nyata dengan kelompok kontrol.

Pada hasil pengukuran kadar SGOT, SGPT dan Bilirubin total yang telah dilakukan pengujian pada masing-masing kelompok P.1, P.2 dan P.3 menunjukkan bahwa EMBTBM yang diberikan kepada tikus betina selama 28 hari dengan dosis 250 mg/KgBB, 500 mg/KgBB dan 1000 mg/KgBB tidak berpengaruh terhadap kerusakan kadar SGOT, SGPT dan Bilirubin total karena adanya zat aktif dalam EMBTBM terutama *Kuersetin*. *Kuersetin* merupakan golongan dari *flavonoid* yang mengandung antioksidan dan dapat menghambat radikal bebas sehingga tidak membuat kerusakan pada sel hepar. Antioksidan berasal dari kata anti (melawan) dan oksidan yang kita ketahui sebagai radikal bebas. Jadi antioksidan merupakan senyawa yang dapat menunda, menghambat atau mencegah oksidasi lipid atau molekul lain dengan menghambat inisiasi atau propagasi dari reaksi rantai oksidatif (Javanmardi, *et al.*, 2003). Oksidasi adalah reaksi kimia yang dapat menghasilkan radikal bebas sehingga memicu reaksi berantai yang dapat merusak hati. Kehidupan suatu sel tubuh tergantung pada pasokan nutrisi dan oksigen. Namun demikian, oksigen juga berpotensi merusak sel-sel tubuh melalui proses oksidasi. Proses oksidasi yang awalnya didalangi oleh oksidan, akan melepaskan radikal bebas yang terus menerus akan menarik kestabilan dengan mengambil elektron dari atom lain. Sehingga akan terus memproduksi radikal bebas-radikal bebas lain. Setiap kali sebuah elektron dilepaskan atau ditangkap oleh radikal bebas, maka akan terbentuk radikal bebas yang baru. Radikal bebas yang baru terbentuk akan terus melakukan hal yang sama. Dengan cara ini, rantai radikal bebas tercipta. Jika kondisi ini terus terjadi dalam waktu yang lama, sel tubuh akan menjadi rusak. Zat toksik serta radikal bebas dapat menyebabkan rusaknya sel dan jaringan hepar. Dalam keadaan normal radikal bebas tidak akan menyebabkan

kerusakan hepar dikarenakan hepar memiliki sistem pertahanan yang lebih baik dari organ-organ lainnya. Namun apabila terdapat bagian hepar yang telah rusak dengan sangat luas maka hepar akan langsung kehilangan fungsinya. Salah satu tanda adanya gangguan fungsi hati adalah tingginya kadar SGOT, SGPT dan Bilirubin total.

Hepar merupakan organ tubuh yang penting untuk mendetoksifikasi zat kimia yang tidak berguna atau merugikan tubuh. Hepar merupakan organ yang mempunyai kemampuan tinggi untuk mengikat zat-zat kimia (Hernawati, 2012). Sebagian besar toksikan memasuki tubuh melalui gastrointestinal. Setelah diserap toksikan dibawa vena porta ke hepar. Hepar mempunyai banyak tempat pengikatan. Kadar enzim yang memetabolisme xenobiotik dalam hepar juga tinggi (terutama sitokrom P-450). Hal tersebut membuat sebagian racun menjadi kurang toksik dan lebih mudah larut dalam air sehingga lebih mudah diekskresikan. Tetapi dalam beberapa kasus, toksikan diaktifkan sehingga dapat menginduksi lesi. Lesi hepar bersifat sentrilobuler yang banyak dihubungkan dengan kadar sitokrom P<sub>450</sub> yang lebih tinggi. Selain itu kadar glutathione yang relatif rendah apabila dibandingkan dengan kadar glutathione pada bagian lain dari hepar memiliki peranan dalam mengaktifkan toksikan (Hernawati, 2012). Toksikan dapat menyebabkan berbagai jenis efek toksik pada berbagai organel dalam sel hepar, seperti perlemakan hepar (steatosit), nekrosis, kolestasis dan sirosis (Lu, 1995).

Hasil standart deviasi dari penelitian kadar SGOT kelompok kontrol adalah 46,63, P.1 senilai 73,18, P.2 senilai 24,94 dan P.3 senilai 18,33. Sedangkan hasil standart deviasi dari kadar SGPT kelompok kontrol adalah 16,87, P.1 senilai 15,57, P.2 senilai 10,33 dan P.3 senilai 12,48. Selanjutnya hasil penelitian dari kadar Bilirubin total kelompok kontrol adalah 0,018, P.1 senilai 0,032, P.2 senilai 0,033 dan P.3 senilai 0,013. Pada dasarnya setiap tikus memiliki sifat-sifat yang berbeda, seperti dalam hal pola makan, adaptasi

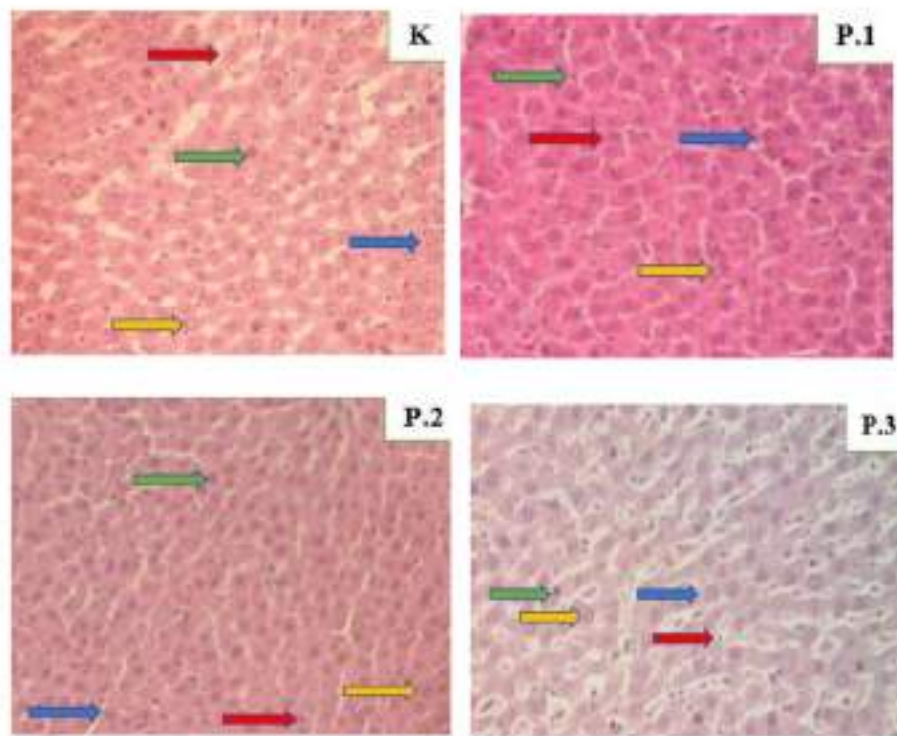
dengan lingkungan dan juga tingkat kesetresan. Maka dari itu sifat- sifat tersebut dapat berpengaruh terhadap kesehatan hewan itu sendiri. Berdasarkan uji *one way* ANOVA dengan menggunakan aplikasi jamovi 1.0.1.0 didapatkan hasil bahwa nilai sig SGOT, SGPT dan Bilirubin total secara berurutan adalah 0,356; 0,052 dan 0,189. Nilai sig tersebut lebih besar dari p value ( $P>0,05$ ), sehingga menunjukkan bahwa EMBTBM dosis 250 mg/KgBB, 500 mg/KgBB dan 1000 mg/KgBB pada tikus putih wistar betina dinyatakan tidak toksik pada fungsi hepar terutama SGOT, SGPT dan Bilirubin total. Pada kelompok perlakuan pemberian EMBTBM dengan dosis 500 mg/KgBB didapatkan hasil SGOT, SGPT dan Bilirubin total yang lebih rendah dari kontrol, sehingga dapat dikatakan dosis ini merupakan dosis yang paling efektif.

Penelitian mengenai kombinasi benalu teh dan benalu mangga ini tidak hanya dilakukan pemeriksaan terhadap biokimia klinisnya saja, melainkan juga pengamatan pada histopatologinya. Hepar dapat mengalami beberapa perubahan seperti rusaknya hepar yang bersifat *irreversible* (bersifat tetap) dan *reversible*. Degenerasi merupakan kerusakan yang *reversible*, dimana sel mengalami perubahan struktur normal. Penyebab terjadinya degenerasi adalah adanya gangguan biokimiawi yang disebabkan oleh anemia, metabolisme abnormal dan zat kimia yang bersifat toksik. Degenerasi yang berlangsung secara terus menerus akan menyebabkan kematian sel yang bersifat tetap (*irreversible*). Kematian sel ini bisa terjadi melalui proses nekrosis dan apoptosis. Nekrosis merupakan kematian sel yang disebabkan oleh kerusakan sel secara akut sedangkan apoptosis merupakan salah satu jenis kematian sel yang terencana, digunakan oleh organisme multisel untuk membuang sel yang sudah tidak diperlukan oleh tubuh (Natalia, 2013). Nekrosis dapat bersifat fokal (sentral, pertengahan, perifer), atau masif. Biasanya nekrosis bersifat akut (Lu, 2010). Adapun ciri-ciri nekrosis adalah tampaknya fragmen atau sel otot jantung nekrotik tanpa



pulasan inti atau tidak tampaknya sel disertai reaksi radang. Tampak atau tidaknya sisa sel hepar tergantung pada lama dan jenis nekrosis (Boya, 2011).

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



**Gambar 5.7 Histopatologi Hepar setelah pemberian EMBTBM selama 28 hari (Olympus CX21, 40x10)**

Keterangan: → : Normal    → : Piknotik  
→ : Karioreksis    → : Kariolisis

Berdasarkan hasil pengamatan mikroskopis hepar, pemberian EMBTBM yang berlebihan dapat berpengaruh terhadap struktur jaringan sel hepar berupa piknotik, kariolisis dan juga karioreksis. Struktur jaringan sel

hepar yang normal terlihat inti sel yang masih terlihat jelas. Sedangkan pada jaringan hepar abnormal terlihat <sup>68</sup> inti sel yang mengalami nekrosis meliputi piknotik, karioreksis dan kariolisis. Kerusakan sel hepar tikus betina pada kelompok perlakuan dengan pemberian EMBTBM dosis 250 mg/KgBB merupakan kelompok perlakuan yang lebih sedikit mengalami nekrosis dibandingkan dengan <sup>76</sup> dosis 500 mg/KgBB dan 1000 mg/KgBB. Hal ini disebabkan karena pada dosis 250 mg/KgBB merupakan dosis yang paling rendah dibandingkan dengan dosis lainnya serta dosis ini digunakan dengan harapan tidak menimbulkan toksis pada sel hepar.

Berdasarkan uji ANOVA didapatkan hasil antar kelompok perlakuan P.1, P.2 dan P.3 tidak berbeda nyata dengan kelompok kontrol baik hasil piknotik maupun kariolisis histopatologi hepar tikus betina. Namun pada hasil karioreksis histopatologi menunjukkan beda nyata dengan kelompok kontrol dengan nilai signifikan 0,009 ( $p < 0,05$ ). Salah satu penyebab banyaknya sel hepar yang mengalami karioreksis adalah terlalu banyaknya zat toksik yang terpapar pada sel hepar. Lu (1995) mengatakan bahwa sel hati berperan penting dalam metabolisme lipid. Apabila sel hati mendapatkan paparan zat yang toksik secara terus-menerus, maka akan mengganggu proses metabolisme dalam hati dan kemudian akan menyebabkan kerusakan struktur jaringan sel hepar berupa nekrosis hati. Nekrosis pada sel hati biasanya ditandai dengan adanya inti sel hati yang terlihat menyusut, batasnya tidak teratur dan berwarna gelap, dimana merupakan ciri-ciri dari piknotik. Inti piknotik merupakan pengerutan inti akibat dari homogenisasi sitoplasma dan peningkatan eosinofilik. Setelah terjadinya piknotik, inti hati <sup>68</sup> dapat hancur dan meninggalkan pecahan-pecahan zat kromatin yang tersebar didalam sel, proses ini disebut dengan istilah karioreksis. Kemudian apabila inti selnya mati dikarenakan kehilangan kemampuan untuk diwarnai maka proses ini disebut dengan kariolisis (Price dan Wilson, 1995). Menurut Ressang (1995) menyatakan



bahwa inti piknotik merupakan tahap awal dari nekrosis, dan nekrosis ditandai dengan adanya perubahan pada inti sel hati.

Ekstrak metanolik kombinasi benalu teh dan benalu mangga (EMBTBM) yang <sup>124</sup> masuk melalui saluran cerna akan mengalami metabolisme pertama di dalam hati, dikarenakan hati merupakan tempat metabolisme utama yang akan mendetoksifikasi dan mengeliminasi semua toksik baik yang endogen maupun eksogen. Oleh karena itu hati merupakan objek kerusakan potensial dari berbagai macam senyawa kimia farmasi dan lingkungan yang tak terhitung jumlahnya. Cedera merupakan hasil dari berbagai macam hal seperti toksin langsung, konvensi hepar terhadap suatu xenobiotik menjadi toksin aktif dan melalui mekanisme imun (Crawford, 2005).

Salah satu penyebab nekrosis pada hepar adalah banyaknya radikal bebas yang terjadi. <sup>124</sup> Radikal bebas merupakan molekul yang memiliki elektron yang tidak berpasangan dan bersifat reaktif. Keberadaan elektron tersebut dalam tubuh memiliki kecenderungan untuk menarik elektron milik molekul lain, sehingga dapat mengubah suatu molekul menjadi radikal bebas. Molekul tersebut dikatakan radikal bebas, karena ada elektron yang berkurang atau bertambah dari jumlah normalnya. Peningkatan stress oksidatif pada hepar disebabkan oleh radikal bebas yang dapat merusak sel hepar. Pada penelitian ini ditemukan adanya nekrosis sel pada kelompok <sup>191</sup> perlakuan kontrol. Hal ini disebabkan karena sebelum pengambilan sampel tidak dilakukan pemeriksaan terhadap hepar tikus sehingga dapat terjadi ketika tikus diambil sebagai sampel yang telah mengalami kerusakan pada hepar sebelumnya, kondisi kandang yang kurang ideal, pemberian pakan dan minum yang kurang sesuai standart dan bervariasi, faktor stress pada tikus, pengaruh zat atau penyakit lain, daya tahan dan kerentanan tikus. Namun juga ada faktor lain yang disebabkan dari sediaan kombinasi daun benalu teh dan benalu mangga itu sendiri, yaitu pada saat proses

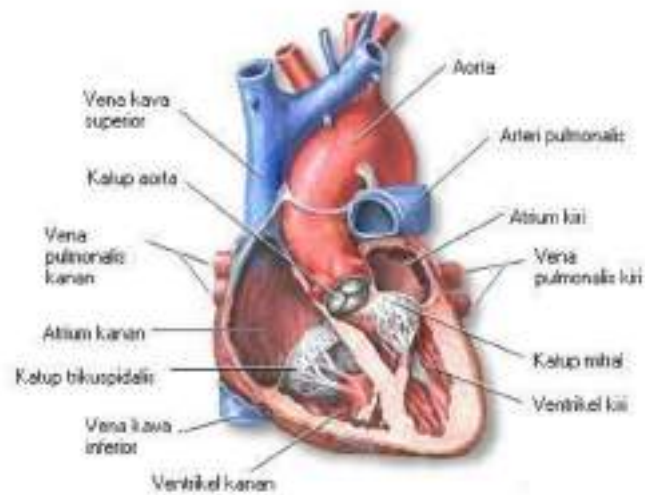
pengeringannya yang akan mempengaruhi kadar antioksidan yang dimiliki benalu tersebut karena waktu pengeringan dan proses penyimpanan juga mempengaruhi daya antioksidan (Kay, 2004).

## **BAB VI KOMBINASI BENALU TEH DAN BENALU MANGGA TERHADAP FUNGSI JANTUNG**

### **6.1 Kajian Organ Jantung (*Cor*)**

Jantung adalah organ tubuh yang berperan penting dalam keberlangsungan hidup organ tubuh lainnya. Jantung berfungsi sebagai pemompa darah secara otomatis untuk diedarkan keseluruh tubuh. Belum ada atau bahkan tidak ada alat artifisial yang mampu menyandinginya. Jika dihitung denyut jantung manusia yang hidup selama 80 tahun maka didapatkan milyaran lebih denyut jantung dengan kisaran 350 juta liter darah. Kardiorespirasi terbentuk karena adanya kerjasama jantung dengan organ respirasi yang berguna sebagai pemasok darah untuk sel tubuh dalam menciptakan ATP/energi. Tempat pembentukan ATP/energi terjadi di mitokondria (*Power of House*) yang bertujuan agar menggagalkan penumpukan asam laktat, karena dapat berdampak kematian pada tingkat seluler. Oleh sebab itu jantung dikatakan sebagai organ vital (*Penting*) bagi kehidupan manusia (Purba, 2013).

### 6.1.1 Anatomi dan Fisiologi



**Gambar 6.1 Anatomi Jantung (Guyton dan Hall, 2014).**

Letak jantung terdapat dibagian sebelah kiri sistemum rongga dada dan dilindungi oleh tulang iga. Jantung memiliki 2 (Dua) pompa yaitu jantung pompa kanan dan kiri. Pada jantung pompa kanan berguna untuk memompakan darah ke paru-paru (Pulmo), sedangkan pada jantung pompa kiri berfungsi memompakan darah menuju organ-organ perifer dalam tubuh. Asal kalian tahu disetiap bagian terpisah pada jantung terdapat 2 (Dua) ruang pompa yang selalu memompa (Berdenyut). Bagian tersebut diantaranya bagian atas atrium (Kanan & Kiri) serta bagian bawah ventrikel (Kanan & Kiri) (Guyton dan Hall, 2014).

Alasan dipisahkannya bagian-bagian yang ada pada jantung menurut Corwin (2009) adalah supaya darah tidak tercampur. Antara atrium dan ventrikel dipisah oleh dinding dan dinding pemisah atrium serta ventrikel sehingga membuatnya terbagi menjadi 2 yaitu kanan dan kiri adalah septum (Boom, 2013). Berikut penjelasan pada tiap-tiap bagian jantung:

#### 1. Atrium

Bertugas menerima darah yang dibawa kembali oleh vena. Anatomi atrium memiliki dinding yang cenderung tipis.

a. Atrium kanan

Berguna menerima darah dari seluruh jaringan tubuh tapi tidak dengan paru-paru (Pulmo). Darah yang tidak mengandung O<sub>2</sub> (Oksigen) dibawa kembali oleh vena kava superior dan inferior menuju jantung (Atrium kanan). Anatominya terletak di superior jantung bagian kanan.

b. Atrium kiri

Pada atrium kiri bertugas mewartahi darah yang teroksigenasi dari 4 (Empat) vena pulmonalis oleh paru-paru (Pulmo). Anatominya terletak di superior kiri jantung.

2. Ventrikel

Ventrikel berguna memompa darah keluar jantung yang kemudian disebarkan ke seluruh tubuh. Berbeda dengan atrium, ventrikel memiliki anatomi dinding yang lebih tebal.

a. Ventrikel kanan

Pada ventrikel kanan, darah dikeluarkan melalui jarak dekat menuju paru-paru (Pulmo) melewati trunkus pulmonari. Anatomi ventrikel kanan terletak di inferior apeks jantung bagian kanan

b. Ventrikel kiri

Bagian ini memicu darah keluar ventrikel kiri (jantung) menuju seluruh bagian tubuh kecuali paru-paru (Pulmo) melalui aorta. Anatomi ventrikel kiri adalah memiliki ketebalan dinding 3 (Tiga) kali lipat dari ventrikel kanan. Letaknya pada inferior apeks jantung bagian kiri (Ajeng, 2013).

Menurut arifin (2010) alasan dinding ventrikel lebih tebal daripada dinding atrium adalah karena ventrikel bertugas memompa darah untuk disebarkan ke pembuluh darah di seluruh tubuh dengan melawan gaya gravitasi bumi. Antara atrium dan ventrikel terdapat katup penghubung, katub trikuspid merupakan katup penghubung antara belahan bagaian kanan jantung yaitu atrium kanan dan ventrikel kanan. Sedangkan katub

mitral adalah katub penghubung belahan bagian kiri jantung yaitu atrium kiri dan ventrikel kiri.

Hidayati (2017) menjelaskan bahwa pada dinding jantung terdapat 3 (tiga) lapisan yaitu:

1. Lapisan luar (*Epikardium*)

Lapisan ini membuat bagian luar jantung tampak licin dan lunak, karena lapisan ini adalah lapisan viseral perikardium serosa yang terdiri atas mesotelium dan jaringan ikat lunak.

2. Lapisan dalam (*Miokardium*)

Lapisan ini sebagai penanggung jawab atas terjadinya peristiwa pemompaan jantung secara *involunter* (Tidak disadari). Lapisan ini juga mengisi 95% struktur dinding jantung.

3. Lapisan dalam (*Endokardium*)

Endokardium merupakan lapisan tipis endotelium yang juga membungkus katup pada jantung selain sebagai pelindung lapisan tipis jaringan ikat jantung.

Jantung adalah organ berotot atau akrab dengan sebutan miokardium akan tetapi otot jantung memiliki perbedaan mikroskopis dengan otot lain. Menurut Janson (2010) sebuah kantung yang memiliki 4 (empat) ruang saling terhubung disebut miokardium. Miokardium tersusun atas banyak sel khusus yaitu mitosit jantung. Pada sel otot jantung terdapat gelondong atau nukleus (Inti sel) serta memiliki mitokondria lebih berlimpah diantara miofibril-miofibrilnya daripada sel otot rangka ( $\pm 23\%$  volume sel). Ketika sistol otot ventrikel berkontraksi dan berelaksasi ketika diastol. (Kumar, *et al.*, 2010).

## 6.2 Kajian Enzim

### 6.2.1 Enzim LDH (*Lactate Dehidrogenase*)

Menurut Rachman (2014) dan Bakrun (2011) enzim intraseluler yang hampir ada di semua sel yang bermetabolisme serta molekul



tetramerik dengan berat 135.000 Da yang memiliki empat sub-unit, dua sub-unit yang paling umum yaitu M (muscle) dan H (heart) adalah enzim LDH (*Lactate Dehidrogenase*). Van Eard (1996) mengatakan bahwa kombinasi dua sub-unit tersebut membentuk lima isoenzim (tetramer) yang secara enzimatik serupa akan tetapi berbeda dalam pendistribusian jaringannya:

1. LDH-1 (4H): Pada jantung (*Cor*), RBC (sel darah merah) dan otak (brain).
2. LDH-2 (3H1M): Pada sistem retikulo endotelial.
3. LDH-3 (2H2M): Pada paru-paru (pulmo).
4. LDH-4 (1H3M): Pada ginjal (ren), pankreas dan plasenta.
5. LDH-5 (4M): Pada hati (hepar) dan otot lurik.

Konsentrasi tertinggi LDH (*Lactate Dehidrogenase*) ditemukan di jantung (*Cor*), hati (hepar), ginjal (ren), otak (brain), sel darah merah dan otot rangka. Diagnosa adanya peningkatan LDH (*Lactate Dehidrogenase*) ditandai dengan infark miokard akut, infark pulmonal akut, leukimia akut, hepatitis akut, kanker (hati, paru-paru, ginjal, lambung, payudara, usus, testis, serviks, melanoma kulit dan tulang), CVA, defisiensi asam folat serta pemakaian jenis obat narkotik (morfin, meperidin dan kodein). NAD(P)H dihasilkan oleh LDH (*Lactate Dehidrogenase*) dengan mengkatalisis proses reduksi piruvat menjadi laktat yang berlangsung di sitosol (Rachman, 2014).

Cytoplasmic enzyme yang mempunyai peran penting di semua organ adalah LDH (*Lactate Dehidrogenase*). Uji enzim ini digunakan untuk mendiagnosa sel mati dan jaringan yang rusak, dengan penentuan enzim LDH total (Mutmainah, 2010). Dalam Krizdiana (2013) LDH total hanya menunjukkan adanya keusakan jaringan tanpa memberitahu lokasi dan penyebabnya. Apabila ingin mengetahui lokasi terjadinya kerusakan maka perlu uji isoenzim LDH karena dapat

mengidentifikasi jaringan dan organ-organ yang terlibat. Untuk mengukur isoenzim LDH ada banyak cara yang dapat digunakan, diantaranya imuno-inhibisi sub-unit tertentu, elektroforesis, pemanasan (LDH<sub>5</sub> terurai dan LDH<sub>5</sub> stabil) dan spesifitas substrat (aktivitas hidroksibutirat dehidrogenase sebenarnya adalah LDH<sub>5</sub>) (Riswanto, 2010).

Krizdiana (2013) mengatakan bahwa penyebab terjadinya peningkatan kadar LDH (*Lactate Dehidrogenase*) adalah sebagai berikut:

#### 1. Kerusakan sel

Dalam penetapan kerusakan sel, ada tiga metode, yaitu pertama deviasi dari morfologi sel normal yang meliputi perubahan bentuk, ukuran dan jumlah nukleus. Kedua penurunan fungsi dari sel normal yang meliputi kegagalan sintesis, kegagalan menurunkan atau mengeluarkan molekul partikuler, kegagalan berpindah atau merespon stimulus kemotaktik. Ketiga peningkatan permeabilitas membran plasma, dapat dilihat dengan menghitung kenaikan molekul ekstraseluler dan penurunan molekul intraseluler dimana membran mempunyai permeabilitas terbatas pada keadaan normal. Secara umum manifestasi patologi dari kegagalan plasma yang bertindak sebagai barrier permeabilitas yang adekuat (sejajar) adalah pelepasan enzim dari sel dimana metode inilah yang sering digunakan.

#### 2. Infeksi

Salah satu penyebab peningkatan kadar LDH (*Lactate Dehidrogenase*) selanjutnya adalah infeksi oportunistik yang bisa merusak jaringan serta mempengaruhi kadar enzim LDH (*Lactate Dehidrogenase*). Akan tetapi, tidak selamanya hubungan langsung antara tingkat serum enzim LDH (*Lactate Dehidrogenase*) dengan kegiatan atau keparahan itu ada. Antibodi juga dapat mempengaruhi kadar serum LDH (*Lactate Dehidrogenase*).

### 3. Aktivitas fisik meningkat

Peningkatan aktivitas fisik dapat mempercepat laju metabolisme jaringan yang membutuhkan banyak oksigen. Apabila itu terjadi maka kadar ROS akan meningkat dan menyebabkan stres oksidatif. Sistem pertahanan sel akan melawan stres oksidatif agar tidak terjadi kerusakan sel, dengan cara meningkatkan aktivitas antioksidan untuk menetralkan radikal bebas. Ketika endogen dan eksogen tidak mampu menetralkan radikal bebas, maka kerusakan pada membran sel akan terjadi yang menyebabkan enzim intraseluler bocor. Lalu LDH (*Lactate Dehidrogenase*) keluar menuju ekstraseluler sehingga enzim LDH (*Lactate Dehidrogenase*) dalam darah meningkat.

### 4. Hemolisis

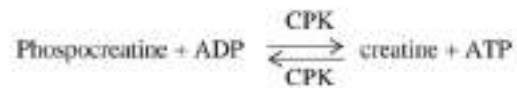
Pengurangan reversibel piruvat ke laktat oleh NADPH dikatalisis oleh LDH (*Lactate Dehidrogenase*).

#### 6.2.2 Enzim CPK (*Creatine Phosphokinase*)

CPK (*Creatine Phosphokinase*), LDH (*Lactate Dehidrogenase*), GOT (Glutamat Oksalasetat Transaminase), GPT (Glutamat Piruvat Transaminase), total kolesterol, total protein, total bilirubin, albumin, kreatinin, nitrogen urea, natrium, kalium, glukosa, trigliserida, alkaline fosfatase, asam empedu, trans peptidase dan gamma glutamil adalah diantara senyawa yang meliputi biokimia klinis (OECD, 2001).

Selain mioglobin, menurut Nugroho (2002) CPK (*Creatine Phosphokinase*) adalah penanda utama penyebab terjadinya kerusakan pada otot skeletal. Keadaan mialgia berhubungan dengan tingginya kadar CPK (*Creatine Phosphokinase*) dalam darah, dengan proses fasikulasi tercapai pada jam 24 sesudah pemberian suksinilkolin. Sementara mioglobin tercapai pada menit 20 (Nugroho, 2002). Perlu diketahui bahwa agar memperoleh ATP (*Adenosine Triphospat*) enzim

CPK mentransfer fosfat (fosforilasi) dari creatine fosfat menuju ADH (*Adenosine Diphospat*). Dengan reaksi sebagai berikut:(Harjono, 2004).



Agar tersedia ATP (*Adenosine Triphospat*) dan energi yang banyak dalam menjaga kontraksi otot secara berkelanjutan, fasikulasi banyak membutuhkan enzim CPK (*Creatine Phosphokinase*) dan kreatin fosfat (Nugroho, 2002). Saryono (2014) dan Padmaja (2009) mengatakan bahwa peran fisiologis enzim CPK (*Creatine Phosphokinase*) atau bisa juga dengan sebutan CK (*Creatine Kinase*) yaitu untuk mempertahankan banyaknya jumlah energi kreatina yang terfosforilasi, agar mengembalikan jumlah ATP (*Adenosine Triphospat*) setelah digunakan selama kontraksi otot. Enzim CPK (*Creatine Phosphokinase*) tersusun atas 2 struktur monomer, Pertama yaitu tipe B (*Brain*) yang terdapat di jaringan saraf dan kedua adalah tipe M (*Muscle*) yang terdapat di otot dengan kombinasi dari keduanya menghasilkan tiga isoenzim yaitu CK-MB dari otot jantung, CK-MM dari otot skeletal dan CK-BB dari otak (Eric, *et al.*, 2007; Gurusher Panjath, *et al.*, 2008). Maka dari itu menurut Santoso (2005) suatu ketidak laziman apabila CK-MM dan CK-BB digunakan untuk mendeteksi nekrosis otot jantung.

Tidak normalnya kadar CPK (*Creatine Phosphokinase*) umumnya berhubungan dengan indikasi kerusakan pada otot yang ditandai dengan adanya probabilitas perlukaan pada otot. Kadar normal CPK (*Creatine Phosphokinase*) kurang lebih 20-200U/L.

### 6.2.3 Enzim CK-MB (*Creatine Kinase Myocardium Band*)

Barometer kerusakan otot jantung dapat dilihat melalui konsentrasi CK-MB. Dengan adanya pelepasan molekul protein pada sirkulasi darah oleh otot jantung yang rusak disebabkan sumpalan

arteri, ini menandai adanya infark miokard. Dalam kurun waktu 3-6 jam sesudah permulaan (Onset) indikasi infark miokard, CK-MB pada sirkulasi darah akan meningkat dan terus meningkat sampai 24-36 jam. Terdapat 3 isoenzim kreatin kinase yaitu CK-MM, CK-MB dan CK-BB. CK-MB adalah produk dari 2 (Dua) susunan sub-unit kreatin kinase B (*Brain*) serta M (*Muscle*). Enzim kreatin kinase terdapat di seluruh bagian tubuh dengan massa isoenzim CK-MB 86.000 Dalton (Ladesman, 2012).

Keberadaan CK-MB tertinggi terdapat di otot jantung (Dari jumlah keseluruhan kreatin kinase pada miokard  $\pm$  mencapai 20%), sedangkan pada paru-paru (*Pulmo*), usus halus, uterus, prostat serta otot skeletal yang sehat keberadaan CK-MB rendah dibanding pada otot jantung. Oleh karena itu dalam mendeteksi kerusakan jaringan pada otot jantung, enzim CK-MB merupakan penanda terampuh. Konsentrasi normal CK-MB pada otot skeletal berkisar 5% dengan 20% sebagai konsentrasi tertingginya. Adanya infeksi imbas dari kenaikan kadar Low Density Lipoprotein (LDL) merupakan Faktor meningkatnya kadar CK-MB (Ladesman, 2012).

Makrofag berbanding lurus dengan peningkatan kadar LDL. Apabila ini terjadi maka dapat mengakibatkan infeksi pada dinding arteri semakin parah. Ketika itu terjadi secara alami sel otot membuat tutup berserat (Plak) untuk melindungi arteri. Bilamana kolesterol (LDL) serta sel-sel dalam plak berkontraksi bersama darah yang mengalir dan plak pecah, maka berdampak serangan jantung. Sehingga membuat sel darah merah (Trombosit) menggumpal yang dapat menyempal aliran darah, ini berarti pasokan darah dan oksigen ke jantung berkurang membuat meningkatnya enzim CK-MB (Ujiani, 2014).

Sesudah friksi (Luka) miokard, terjadi nyeri dada dan pada jam ke 4-9 terjadi peningkatan CK-MB dengan titik tertingginya pada jam

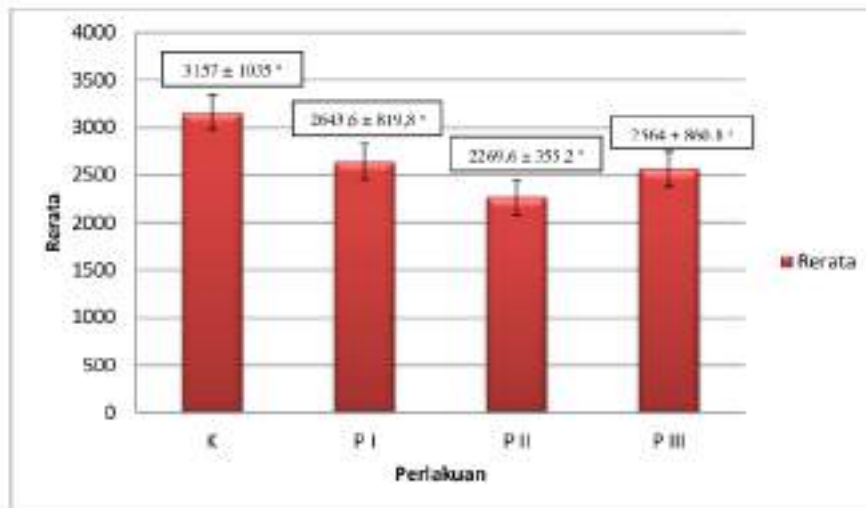


ke 24. Kemudian akan kembali normal pada jam ke 48-72. Proses terjadinya pengeluaran enzim yang menjadi tanda nekrosis sel miokard membutuhkan dorasi waktu sekitar 6 jam. Dalam menghitung jumlah keseluruhan kreatin kinase dapat dilihat dari presentase CK-MB. Dapat dipertimbangkan sebagai infark miokard akut, apabila kadara CK-MB melebihi dari 5% total kreatin kinase. Keunggulan CK-MB sebagai penanda terjadinya kerusakan pada jaringan sel otot jantung disebabkan oleh lama peningkatannya sehingga membuatnya dengan mudah terdeteksi serta pada CK-MB serial mempermudah pencarian terjadinya infark berulang (Ladesman, 2012).

### 6.3 Hasil Kadar LDH (*Lactate Dihidrogenase*)

Berdasarkan hasil uji di atas diperoleh data bahwa terjadi penurunan kadar LDH (*Lactate Dihidrogenase*) dibanding dengan kontrol. Walaupun pada P3: 2564 terjadi kenaikan kadar LDH (*Lactate Dihidrogenase*), tetapi tetap masih dibawah rerata kontrol yaitu 3157. Hal ini dapat dilihat dari rerata kadar LDH (*Lactate Dihidrogenase*) pada masing-masing kelompok. Anailsa ANOVA menghasilkan bahwa secara signifikan pada P1, P2 dan P3 tidak berbeda nyata dengan kontrol. Maka dapat dikatakan bahwa EMBTBM bersifat aman untuk digunakan sebagai sediaan obat.

Di bawah ini adalah histogram hasil uji kadar LDH tikus wistar betina sesudah diberi perlakuan uji toksisitas sub-kronik 28 hari EMBTBM.



Gambar 6.2 Histogram Kadar LDH (*Lactate Dihydrogenase*)  
Keterangan:

Berdasarkan hasil uji ANOVA ( $P > 0,05$ ), (\*) secara signifikan semua perlakuan P1, P2 dan P3 tidak berbeda nyata dengan K.

- K : Kontrol (Tidak diberi EMBTBM)
- P1 : Perlakuan 1 (Diberi EMBTBM dengan dosis 250 mg/KgBB)
- P2 : Perlakuan 2 (Diberi EMBTBM dengan dosis 500 mg/KgBB)
- P3 : Perlakuan 3 (Diberi EMBTBM dengan dosis 1000 mg/KgBB)

Terlihat jelas pada gambar histogram diatas, pada K: 3157 kemudian terjadi penurunan pada setiap perlakuan pemberian EMBTBM yaitu P1: 2643,6, P2: 2269,6 dan P3: 2564. pemberian EMBTBM melalui oral dengan cara disondekan pada tikus wistar betina dilakukan setiap pagi hari 5 kali dalam seminggu. Dosis yang diberikan juga berbeda-beda, sesuai dengan anjuran BPOM (2014) yakni dari rendah (Dosis 250 mg/KgBB), sedang (Dosis 500 mg/KgBB) dan tinggi (Dosis 1000 mg/KgBB).

Dengan ini pemberian EMBTBM pada tikus wistar betina selama 28 hari paparan dosis tertentu, tidak berpengaruh terhadap kadar LDH. Secara otomatis  $H_0$  diterima dan  $H_a$  terolak, karena dalam hipotesis jika  $P (*) > 0,05$

maka H<sub>0</sub> diterima. Untuk penggunaan sediaan obat herbal, dosis optimum yang paling aman adalah dosis 250 mg/KgBB pada P1. Alasannya karena dosis tersebut termasuk dosis terendah sehingga efisien untuk dimanfaatkan sebagai sediaan obat herbal.

Menurut Krizdiana (2013) kerusakan sel jantung dapat dilihat melalui banyak sedikitnya kadar enzim LDH (*Lactat Dehidrogenase*) yang terkandung. Selain itu enzim LDH (*Lactat Dehidrogenase*) dapat digunakan sebagai parameter aktivitas penyakit dan penanda terjadinya peristiwa patologis. Ketika sel rusak atau hancur, enzim LDH (*Lactat Dehidrogenase*) akan keluar dan masuk keperedaran darah. Sehingga bisa dimanfaatkan untuk pendeteksi kerusakan sel (Bakrun, 2011).

Perlu diketahui, enzim LDH (*Lactat Dehidrogenase*) hanya bisa digunakan untuk mengetahui adanya cedera sel atau jaringan secara umum. Untuk mengidentifikasi secara khususnya mengenai lokasi dan biang kerok penyebab terjadinya kerusakan, perlu adanya uji lanjutan berupa tes isoenzim LDH (*Lactat Dehidrogenase*). Sehingga dapat mengetahui jaringan maupun organ-organ yang terlibat.

Mengacu pada judul serta tujuan penelitian ini yaitu melihat ada atau tidaknya efek toksik paparan 28 hari EMBTBM dengan dosis tertentu pada tikus wistar betina terhadap fungsi jantung. Maka hasil penelitian menunjukkan bahwa dari kedua kelompok yakni kontrol dan perlakuan diperoleh nilai rerata yang berbeda-beda. Pada kelompok kontrol yang sama sekali tidak diberi EMBTBM nilai reratanya adalah 3157 dengan standar deviasi  $\pm 1035$ . Namun pada kelompok perlakuan P1 dengan dosis 250 mg/KgBB nilai rerata dan standar deviasinya  $2643,6 \pm 819,8$ , dosis 500 mg/KgBB pada P2 memiliki nilai rerata dan standar deviasi sebesar  $2269,6 \pm 355,2$ , sedangkan nilai  $2564 \pm 860,8$  merupakan rerata dan standar deviasi dari P3 dengan dosis 1000 mg/KgBB.

Gambar histogram rerata kadar LDH (*Lactate Dehidrogenase*) (Gambar 5.1) di atas, menampilkan penurunan kadar LDH pada kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol. Walaupun pada pemberian dosis 1000 mg/KgBB (P3) terjadi kenaikan, tetap saja berada dibawah angka rerata kontrol. Dari ketiga kelompok perlakuan diatas, nilai rerata dan standar deviasi terkecil dimenangkan oleh P2 dengan pemberian EMBTBM selama 28 hari dosis 500 mg/KgBB pada tikus wistar betina. Hal ini bukan berarti dosis tersebut efisien untuk sediaan obat herbal karena pada kelompok perlakuan dengan dosis terendah sudah mengalami penurunan kadar LDH (*Lactate Dehidrogenase*) dibanding kelompok kontrol dengan nilai rerata dan standar deviasi sebesar  $2643,6 \pm 819,8$ . Maka dosis yang optimum untuk sediaan obat herbal adalah pada kelompok perlakuan P1 yakni 250 mg/KgBB.

Perbedaan rerata serta standar deviasi pada setiap kelompok bisa dipengaruhi oleh beberapa faktor baik internal maupun eksternal. Faktor internal berupa metabolisme dan mekanisme absorpsi zat kimia pada setiap individu berbeda-beda, ada yang peka sehingga dapat memacu laju kerja serta tidak peka sehingga laju kerja menjadi lambat. Sedangkan pada faktor eksternal berupa kelembaban suhu ruangan (Kandang), kebisingan dan perilaku setiap individu.

Dari hasil uji statistik berupa SPSS *one-way Analysis of Variance* (ANOVA) versi 1.0 1.0 memberikan informasi mengenai nilai signifikan atau *P Value* tidak berbeda nyata dengan kontrol atau  $P > 0,05$ . Besaran nilai *P* adalah 0,394 yang berarti bahwa melebihi dari 0,05, demikian menunjukkan jika pemberian EMBTBM selama 28 hari dengan dosis tertentu tidak bersifat toksik terhadap fungsi jantung (kadar LDH) tikus wistar betina. Uji ANOVA digunakan bukan tanpa alasan, uji ini dapat membandingkan perlakuan yang lebih dari dua perlakuan dengan 95% tingkat kepercayaan. Dalam hipotesis jika  $F_{hitung} < F_{tabel}$ ,  $H_0$  ditolak tetapi nilai yang didapat lebih dari 0,05,



maka  $F_{100mg} > F_{50mg}$ ,  $H_0$  diterima. Terbukti sudah bahwa EMBTBM aman bagi fungsi jantung tikus wistar betina dengan dosis 250 mg/KgBB merupakan dosis yang optimum untuk sediaan obat herbal.

*Lactate Dehidrogenase* atau akrab dengan sebutan LDH adalah enzim yang bisa merubah piruvat menjadi laktat. NADPH dihasilkan dari reaksi enzim ini kemudian mendonorkan (reduksi) satu elektronnya pada oksigen menjadi  $O_2^-$  atau anion superoksida. Anion superoksida tersebut bersifat radikal dan dikatalis menjadi  $H_2O_2$  oleh SOD.  $H_2O_2$  akan dirubah oleh  $Fe^{2+}$  dengan reaksi fenton menjadi  $\cdot OH$  apabila jumlah radikal bebas sudah tidak tertangani oleh SOD. Hal ini juga terjadi dalam kondisi nitrogen monoksida (NO) ketika terbentuk oleh *NO Synthase (NOS)* yang memicu NO bereaksi dengan  $O_2$  sehingga  $ONOO^-$  (Nitrit Peroksida) berupa makromolekul terbentuk. Radikal Hidroksil atau  $\cdot OH$  dan  $ONOO^-$  (Nitrit Peroksida) merupakan radikal bebas yang bersifat reaktif dalam merusak sel serta mengakibatkan keracunan sel (Timo, *et al.*, 2004).

Jika hal tersebut terus terjadi sampai menyebabkan tingginya kadar radikal bebas dalam tubuh melebihi kadar antioksidan, maka peroksidasi lipid membran terjadi sehingga memicu sel dalam tubuh rusak juga mengganggu proses pada  $Ca^{2+}$ . Kerusakan pada mitokondria, membrane sel serta retikulum endoplasmik bisa menekekan produksi ATP dan mengganggu homeostatis kalsium sehingga  $Ca^{2+}$  pada sitosol meningkat (Kumar, *et al.*, 2007; Chen, *et al.*, 2006). Menurut Athiroh & Permatasari (2012) peningkatan  $Ca^{2+}$  merupakan barometer adanya penyakit tekanan darah tinggi (Hipertensi).

EMBTBM atau ekstrak metanolik daun benalu teh dan benalu mangga memiliki kandungan senyawa metabolit sekunder berupa flavonoid yang dapat berperan sebagai antioksidan eksogen. Hal ini dibuktikan dengan hasil uji fitokimia EMBTBM di Balai Material Medika Batu untuk melihat kandungan kimia berupa senyawa metabolit sekunder. Hasilnya terdapat



senyawa metabolit sekunder berupa flavonoid seperti tanin dan quersetin yang dapat menjaga sistem biologis serta menahan sel mengalami oksidasi. Caranya dengan usaha menangkap dan mereduksi oksigen aktif serta radikal bebas terutama superoksida, karena antioksidan eksogen ini dapat mendonorkan ion hidrogennya sehingga menjadi stabil (Argus, 2016).

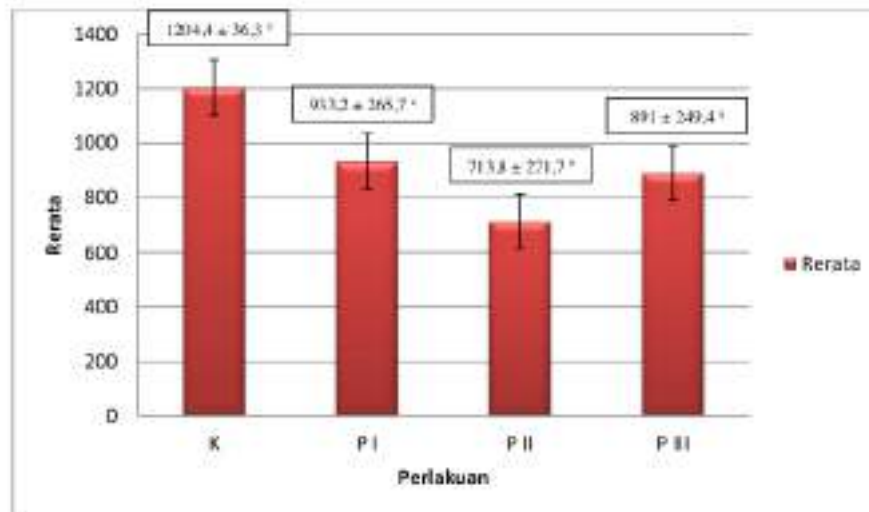
Terbentuknya ROS dapat dihambat oleh flavonoid dengan beberapa usaha diantaranya menyendat kerja NADPH dan enzim xantin oksidase juga menjapit logam ( $Fe^{2+}$  dan  $Cu^{2+}$ ) yang bisa menghasilkan radikal bebas melalui reaksi redoks (Hardiningtyas, *et al.*, 2014). Menurut Sayuti (2015) antioksidan secara kimia merupakan senyawa pendonor elektron. Cara kerja senyawa antioksidan adalah dengan memberikan elektronnya kepada senyawa oksidan (Radikal) yang menyebabkan aktivitasnya tersendat. Dengan begitu sel, jaringan dan atau organ tubuh dapat terlindungi dari senyawa oksidan karena mampu menekan proses oksidasi yang mengakibatkan kerusakan.

Penelitian ini menghasilkan bahwa EMBTBM tidak bersifat toksik bagi kadar LDH (*Lactate Dihydrogenase*) tikus wistar betina selama paparan 28 hari dengan dosis efektif terletak pada P1 yaitu 250 mg/KgBB. Serta dapat menekan kadar LDH (*Lactate Dihydrogenase*) dengan sifat antioksidan yang dimiliki oleh EMBTBM sehingga kemungkinan dapat menurunkan tekanan darah tinggi (Hipertensi) dengan cara menghambat produksi  $Ca^{2+}$ . Sudah kita ketahui bersama bahwa ekstrak metanolik daun benalu teh secara invitro bisa menurunkan kontraktilitas pembuluh darah arteri ekor tikus terpisah (Athiroh, 2000, 2009). Secara invivo benalu teh terpercaya bisa menurunkan tekan darah pada model tikus hipertensi paparan DOCA garam dengan renovasi stress oksidatif dan disfungsi endotel (Athiroh, *dkk.*, 2000, 2013, 2014).

#### **6.4 Kadar CPK (*Creatine Phosphokinase*)**

*Creatine Phosphokinase* atau akrab dengan singkatan CPK. Setelah uji biokimia klinis di Bromo Klinik Malang, diterima data bahwa terjadi

penurunan kadar CPK (*Creatine Phosphokinase*) dibanding dengan tanpa pemberian EMBTBM yakni kontrol. Terlihat jelas bahwa pada rerata kadar CPK (*Creatine Phosphokinase*) dari tikus wistar betina, setelah diberi perlakuan EMBTBM selama 28 hari berdampak positif dengan turunnya kadar CPK (*Creatine Phosphokinase*) pada tikus tersebut. Akan tetapi data tersebut masih harus melalui uji lanjutan berupa ANOVA yaitu SPSS (*Statistical Product and Service Solution*), untuk mengetahui dosis optimum EMBTBM terhadap kadar CPK (*Creatine Phosphokinase*) lalu diperoleh histogram sebagai berikut:



**Gambar 6.3 Histogram Kadar CPK (*Creatine Phosphokinase*)**

**Keterangan:**

Berdasarkan hasil uji ANOVA ( $P > 0,05$ ), (\*) secara signifikan semua perlakuan P1, P2 dan P3 tidak berbeda nyata dengan K.

- K : Kontrol (Tidak diberi EMBTBM)
- P1 : Perlakuan 1 (Diberi EMBTBM dengan dosis 250 mg/KgBB)
- P2 : Perlakuan 2 (Diberi EMBTBM dengan dosis 500 mg/KgBB)
- P3 : Perlakuan 3 (Diberi EMBTBM dengan dosis 1000 mg/KgBB)

Histogram diatas menampilkan dengan jelas penurunan kadar CPK tikus wistar betina, setelah diberi EMBTBM dengan dosis tertentu pada masing-masing perlakuan selama 28 hari. Walaupun pada P3 dengan dosis 1000 mg/KgBB terjadi kenaikan sebesar 891 dibanding P2 dengan dosis 500 mg/KgBB yakni 713,8, masih saja dibawah rerata P1 dengan dosis 250 mg/KgBB yaitu 933,2 dan dari keseluruhan perlakuan pemberian EMBTBM tersebut berada dibawah rerata kontrol. Ini berarti berdampak bagus terhadap kadar CPK tikus wistar betina.

Perolehan analisa statistik berupa SPSS 1.0.1.0, menampilkan bahwa dari seluruh perlakuan pemberian EMBTBM (P1, P2 dan P3) secara signifikan tidak berbeda nyata dengan kontrol. Ini bisa dibaca melalui nilai P (\*) lebih besar dari 0,05. Maka secara harfiah pemberian EMBTBM paparan 28 hari dengan dosis tertentu tidak berpengaruh terhadap kadar CPK tikus wistar betina. Diikuti dengan ditolaknya  $H_0$  karena nilai  $P > 0,05$  yang menyebabkan  $H_0$  diterima.

Sebagai sediaan obat herbal dibutuhkan dosis optimum agar tidak menyebabkan keracunan serta hal-hal negatif lainnya. Dalam hal ini dosis yang efisien sebagai sediaan obat herbal untuk kadar CPK adalah P1 dengan dosis 250 mg/KgBB. Alasannya jika dengan dosis rendah saja sudah aman, maka tidak perlu menambahkan dosis lagi karena dapat menambah kepekatan dosis bagi organ dalam mahluk hidup.

Menurut Saryono (2014) kerusakan jaringan otot bisa diukur menggunakan kadar CPK (*Creatine Phosphokinase*) dalam darah memakai bantuan alat Erba Manheim XL-600. Tinggi rendahnya konsentrasi CPK (*Creatine Phosphokinase*) dalam darah berbanding lurus dengan besar kecilnya kerusakan yang terjadi pada jaringan otot, semakin tinggi konsentrasi CPK (*Creatine Phosphokinase*) maka semakin besar pula kerusakan yang terkadi pada jaringan otot. Enzim CPK (*Creatine Phosphokinase*) dilepaskan oleh jaringan otot apabila terjadi cedera. Produksi ATP untuk kontraksi otot

jantung dapat dikatalis oleh enzim CPK yang membuatnya bisa digunakan sebagai biomarker jantung (Brewster, *et al.*, 2006).

NO dalam sel endotel dapat diperbanyak produksinya oleh quersetin yang merupakan bagian dari flavonoid, dengan cara mensintesis NO dalam endotel serta berdifusi secara langsung yang kemudian dapat membangkitkan *guanylate cyclase* memproduksi cGMP. Ketika hal tersebut terjadi maka MLCP meningkat serta otot polos di pembuluh darah berelaksasi karena proses vasodilatasi terjadi. Enzim CPK diaktivasi oleh  $Ca^{2+}$  yang menjadikan CPK bergantung pada  $Ca^{2+}$  melalui usaha pembacaan sinyal untuk mengaktifkan CPK (*Creatine Phosphokinase*) yang dikirim oleh  $Ca^{2+}$  (Yi Ma, *et al.*, 2013).

Mengkatalisi fosforilasi (transfer fosfat) bermula pada *Creatine Phosphat* menuju *Adenosine Diphosphat* (ADP) agar memperoleh *Adenosine Triphosphat* (ATP) merupakan fungsi enzim CPK (*Creatine Phosphokinase*). Dalam membentuk SER  $Ca^{2+}$  dari *agonist*, enzim CPK memerlukan ATP untuk dikatalis sehingga MLCK dapat distimulus oleh SER  $Ca^{2+}$ . *Myosin-P + Actin* terbentuk sebab *Myosin* bertalian sama *Actin* dan tambahan Fosfat (Fosforilasi) yang dilakukan oleh MLCK, selanjutnya terbentuklah peristiwa kontraksi pada otot yang memerlukan ATP untuk direaksikan oleh CPK. Oleh sebab itu CPK bekerja untuk menyalakan kontraksi otot melalui cara seperti diatas.

Sedangkan pemberian paparan 28 hari EMBTBM pada tikus wistar betina dengan dosis tertentu bisa menekan kadar enzim CPK, disebabkan oleh penghambatan kanal  $Ca^{2+}$  oleh EMBTBM. Jika itu terjadi mengakibatkan peningkatan  $Ca^{2+}$  intrasel gagal terbentuk yang disusul dengan kontraksi otot menurun. EMBTBM memicu NO pada endotel serta otot polos tersintesis melalui proses vasodilatasi kemudian merangsang pembentukan cGMP oleh *guanylate cyclase* yang dapat menstimulasi MLCP. Ketika MLCP terstimulasi maka terjadi pelepasan *Phosphat* (efosforilasi) pada *Myosin-P +*

*Actin* sehingga kontraksi gagal terjadi. Dengan begini kerja EMBTBM dan enzim CPK berlawanan.

Menurut hasil yang diperoleh dari uji kadar CPK di Bromo Klinik Malang setelah melalui proses analisa statistik berupa SPSS *one-way Analysis of Variance* (NAOVA) versi 1.0 1.0 menunjukkan nilai rerata pada kelompok perlakuan dan kontrol beragam tapi tidak berbeda nyata ( $P > 0,05$ ). Secara harfiah apabila nilai rerata berbevariasi maka nilai standar deviasi juga akan beragam. Pada kelompok kontrol dimana dalam kelompok ini tidak diberi perlakuan 28 hari paparan EMBTBM didapat nilai rerata dan standar devisi sebesar  $1204,4 \pm 336,3$ . Kemudian terjadi penurunan kadar enzim CPK pada masing-masing kelompok perlakuan P1, P2 dan P3 dengan nilai rerata serta standar deviasi pada dosis 250 mg/KgBB pemberian EMBTBM selama 28 hari paparan di P1 sebanyak  $933,2 \pm 265,7$  serta  $713,8 \pm 271,7$  merupakan nilai rerata  $\pm$  standar deviasi pada kelompok perlakuan dosis 500 mg/KgBB atau P2, sedangkan pada dosis 1000 mg/KgBB dikelompok perlakuan P3 diterima angka rerata dan standar deviasi sebesar  $891 \pm 249,4$ .

Ketika nilai *P Value* lebih besar dari 0,05 maka  $F_{hitung} > F_{(0,05)}$   $H_0$  diterima dengan menolak keberadaan  $H_a$ . ini memberikan dukungan terhadap hipotesis jika EMBTBM dengan dosis tertentu selama paparan 28 hari bersifat aman atau tidak toksik terhadap kadar CPK tikus wistar betina. Terlihat jelas pada gambar histogram kadar CPK (Gambar 5.2) di atas memberitahukan perbedaan yang tidak berbeda nyata serta penurunan kadar CPK tikus wistar betina pada kelompok perlakuan pemberian selama 28 hari dengan dosis tertentu EMBTBM. Penurunan begitu terasa pada kelompok perlakuan P2 dosis 500 mg/KgBB dengan angka rerata dan standar deviasi sebanyak  $713,8 \pm 271,7$  daripada kelompok perlakuan dosis 250 mg/KgBB sebesar  $933,2 \pm 265,7$  nilai rerata dan standar deviasi pada P1 serta pada angka rerata  $\pm$  standar deviasi P3 dengan dosis 1000 mg/KgBB sebanyak  $891 \pm 249,4$ .



Untuk menentukan dosis yang efektif sebagai sediaan obat herbal, Badan Pengawas Obat dan Makanan atau sering disapa dengan BPOM (2014) memberikan peraturan serta penjelasan kepada masyarakat umumnya dan peneliti khususnya. Dalam penentuan dosis optimum suatu sediaan obat herbal perlu adanya uji toksisitas seperti yang dikaukan dalam penelitian ini dengan tiga kategori takaran dosis yaitu rendah, sedang dan tinggi. Harapan dari ketiga takaran tersebut adalah tidak menyebabkan gejala toksik untuk dosis rendah, menyebabkan indikasi toksik ringan pada dosis sedang dan pada dosis tinggi mengakibatkan pertanda toksik akan tetapi tidak akut.

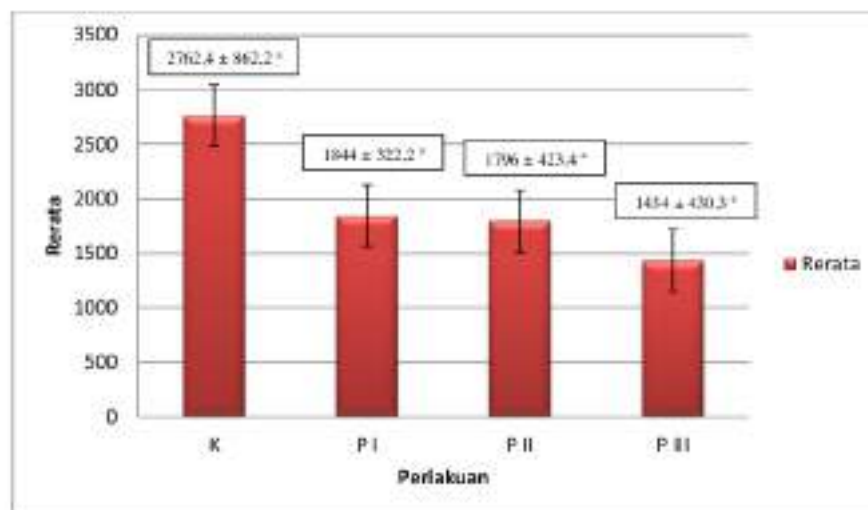
Terlihat secara gamblang pada gambar 5.2, jika tidak satupun kelompok perlakuan pemberian EMBTBM dengan dosis tertentu selama 28 hari memiliki nilai rerata dan standar deviasi yang melewati batas angka rerata serta standar deviasi pada kelompok kontrol. Ini membuktikan jika EMBTBM dengan dosis 250, 500 dan 1000 mg/KgBB bisa menurunkan kadar CPK pada tikus wistar betina. Diperkuat oleh data dari uji *one-way Analysis of Variance* (ANOVA) berupa nilai signifikan tidak kurang bahkan lebih dari 0,05. Ini menjadikan hipotesis  $H_0$  yaitu EMBTBM aman bagi kadar CPK tikus wistar betina dengan paparan 28 hari <sup>119</sup> dosis 250 mg/KgBB pada kelompok perlakuan P1, 500 mg/KgBB untuk kelompok perlakuan P2 dan pada P3 dengan dosis 1000 mg/KgBB diterima.

Maka terbukti bahwa ekstrak metanolik daun benalu teh dan benalu mangga EMBTBM tidak toksik serta bisa menekan kadar CPK tikus wistar betina selama paparan 28 hari, dengan takaran dosis 250 mg/KgBB pada kelompok perlakuan P1 merupakan dosis yang efektif sebagai sediaan obat herbal.

#### **6.5 Kadar CK-MB (*Creatine Kinase Myocardium Band*)**

Tidak berbeda dengan uji kadar LDH (*Lactate Dehidrogenase*) dan CPK (*Creatine Phosphokinase*) di atas. Untuk mengetahui naik turunnya kadar CK-

MB (*Creatine Kinase Myocardium Band*) juga perlu dilakukan uji biokimia klinis. Dari uji tersebut didapatkan data yang kemudian dilakukan analisa secara statistik yakni uji ANOVA menggunakan SPSS (*Statistical Product and Service Solution*), agar bisa dilihat pada perlakuan manakah dosis yang baik untuk kadar CK-MB (*Creatine Kinase Myocardium Band*) pada tikus wistar betina. Berikut tabel hasil uji kadar CK-MB (*Creatine Kinase Myocardium Band*) pada tikus wistar betina. Rerata kadar CK-MB (*Creatine Kinase Myocardium Band*) pada masing-masing perlakuan berbeda-beda. Pada tikus kontrol rerata CK-MB (*Creatine Kinase Myocardium Band*) sebesar 2762,4 dan mengalami penurunan pada setiap tikus perlakuan yaitu P1: 1844, P2: 1796 dan P3: 1434. Gambar histogram berikut ini dapat menampilkan dengan jelas perbedaan pada tiap-tiap perlakuan.



**Gambar 6.4** Histogram Kadar CK-MB (*Creatine Kinase Myocardium Band*)

**Keterangan:**

Berdasarkan hasil uji ANOVA ( $P > 0,05$ ), \*) secara signifikan semua perlakuan P1, P2 dan P3 tidak berbeda nyata dengan K.

K : Kontrol (Tidak diberi EMBTBM)

P1 : Perlakuan 1 (Diberi EMBTBM dengan dosis 250 mg/KgBB)

P2 : Perlakuan 2 (Diberi EMBTBM dengan dosis 500 mg/KgBB)

P3 : Perlakuan 3 (Diberi EMBTBM dengan dosis 1000 mg/KgBB)

Perbedaan sangat nampak pada gambar histogram diatas. Terjadinya penurunan kadar CK-MB pada tikus wistar betina setelah diberi perlakuan EMBTBM melalui oral (Sonde) dengan takaran dosis tertentu, membuktikan bahwa EMBTBM tidak bersifat toksik terhadap kadar CK-MB tikus wistar betina. Penurunan ini dapat dibaca melalui rerata kontrol yaitu 2762,4 dan terus mengalami penurunan pada setiap perlakuan yaitu P1: 1844, P2: 1796 dan P3: 1434. Hal ini didukung dengan hasil dari uji SPSS yang memberikan informasi bahwa pada perlakuan pemberian EMBTBM dosis 250 mg/KgBB (P1), 500 mg/KgBB (P2) dan 1000 mg/KgBB (P3), tidak berbeda nyata dengan kontrol secara signifikan.

Apabila nilai P ( $\alpha$ ) lebih besar dari 0,05 maka  $H_0$  diterima yang berarti bahwa pemberian EMBTBM tidak berpengaruh bagi kadar CK-MB tikus wistar betina. Hal tersebut secara natural membuktikan bahwa EMBTBM aman dan atau tidak bersifat toksik terhadap kadar CK-MB pada tikus wistar betina. Jika dimanfaatkan sebagai sediaan obat herbal, dosis optimum yang efisien adalah 250 mg/KgBB pada P1.

BFOM (2014) melarang adanya penambahan takaran dosis melebihi 1000 mg/KgBB, walaupun pada dosis tertinggi tersebut tidak mengalami dampak positif sekaligus. Ini memberitahukan bahwa dalam memanfaatkan sediaan obat herbal, dicari dosis terendah untuk menghindari kepekaan racikan bagi organ dalam tikus wistar betina maupun makhluk hidup lainnya.

*Creatine Kinase Myocardium Band* atau disingkat CK-MB dapat dijadikan sebagai biomarker jantung, dengan mengamati konsentrasi CK-MB bisa mengetahui kerusakan otot jantung yang digara-garai oleh sumbatan arteri. Enzim CK-MB (*Creatine Kinase Myocardium Band*) adalah bagian isoenzim Cratine Kinase (CK) (Ladesman, 2012). Sehingga memiliki cara kerja yang sama dalam proses pembentukannya yaitu dinyalakan

(aktifasi) oleh  $\text{Ca}^{2+}$  untuk mengkatalisasi transfer fosfat melalui *Creatine Phosphat* menuju ADP atau *Adenosine Diphosphat* yang membuahkan *Adenosine Triphosphat* (ATP). Membentuk  $\text{SER Ca}^{2+}$  dari *agonist* memerlukan CK untuk mengkatalis ATP menuju isoenzim *Creatine Kinase Myocardium Band* menyebabkan  $\text{SER Ca}^{2+}$  dapat merangsang MLCK (*Myosin Light Chain Kinase*).

Diperlukan ATP yang direaksikan MLCK (*Myosin Light Chain Kinase*) untuk merubah *Myosin* menjadi *Myosin - P + Actin*. Dengan *Myosin - P + Actin* dan ATP yang direaksikan oleh CK (termasuk juga isoenzim CK-MB) dapat mengaktifkan kontraksi otot. Jika terjadi kontraksi otot sampai mengakibatkan kerusakan sel otot maka kadar CK-MB meningkat, begitupun gangguan atau trauma serta kerusakan otot skeletal bisa menyebabkan naiknya konsentrasi CK-MB (*Creatine Kinase Myocardium Band*). Dari hasil uji fitofarmaka EMBTBM di Balai Material Medika Batu dihasilkan jika EMBTBM terdapat kandungan senyawa metabolit sekunder berupa flavonoid diantaranya adalah quersetin dan rutin. Dimana senyawa quersetin diketahui dapat memproduksi *Nitrit Oxide* (NO) dalam sel endotel, sehingga bisa berdifusi secara langsung dan mensintesis NO dalam endotel serta otot polos. Kemudian *Guanylate Cyclase* terangsang agar memproduksi cGMP (*Cyclic Guanosine Monophosphat*), selanjutnya proses vasodilatasi terjadi menyebabkan MLCP (*Myosin Light Chain Phosphat*) meningkat serta otot polos dan pembuluh darah relaksasi. Walaupun mekanisme kerja CK sama dengan CK-MB (*Creatine Kinase Myocardium Band*) yang memang merupakan isoenzim dari CK, namun *Creatine Kinase Myocardium Band* lebih terkonsentrasi pada otot jantung dengan proses mekanismenya berada di sitosol (Schlattner, *et al.*, 2006).

Melalui uji biokimia klinis di Bromo Klinik Malang dalam hal ini adalah konsentrasi CK-MB (*Creatine Kinase Myocardium Band*) dengan menggunakan alat Erba Mannheim XL-600, yang dapat mengukur secara



otomatis kadar CK-MB dalam serum darah tikus wistar betina sesudah mengalami perlakuan paparan EMBTBM selama 28 hari tanpa atau dengan dosis tertentu. Diterima data rerata kelompok tikus kontrol dan perlakuan dengan dosis 250 mg/KgBB untuk P1, dosis 500 mg/KgBB untuk P2 serta untuk P3 dengan dosis tinggi yakni 1000 mg/KgBB yang disusun sebagaimana tabel 5.3 diatas. Setiap kelompok baik kontrol maupun perlakuan terdapat lima (5) ekor tikus didalamnya, ini dilakukan untuk menghindari bias serta memperoleh keakuratan dalam kegiatan penelitian.

Pada kelompok kontrol didapatkan angka rerata serta standar deviasi sebanyak  $2762,4 \pm 862,2$  dan kelompok perlakuan P1 dosis 250 mg/KgBB diterima nilai rerata juga standar deviasi sebesar  $1844 \pm 322,2$ . Sedangkan rerata serta standar deviasi pada dosis 500 dan 1000 mg/KgBB adalah  $1796 \pm 423,4$  untuk P2 disusul  $1434 \pm 430,3$  untuk P3. Dari keseluruhan kelompok tidak ada yang memperoleh nilai rerata dan standar deviasi sama, ini dikarenakan *treatment* yang diberikan pada masing-masing kelompok berbeda-beda. Kelompok kontrol yang terdiri dari 5 ekor tikus wistar betina sama sekali tidak diberi EMBTBM selama paparan 28 hari, karena kelompok tersebut digunakan sebagai pembandingan dengan kelompok perlakuan. Sedangkan pada kelompok perlakuan baik P1, P2 dan P3 yang terdiri atas 5 ekor tikus wistar betina diberi EMBTBM dengan dosis bervariasi diantaranya dosis 250 mg/KgBB pada P1, 500 mg/KgBB pada P2 dan pada P3 dengan dosis 1000 mg/KgBB.

Dalam tabel tersebut bisa dibaca bahwa kadar CK-MB (*Creatine Kinase Myocardium Band*) mengalami penurunan secara terus menerus dari kelompok perlakuan dosis 250 mg/KgBB disusul dengan dosis 500 mg/KgBB dan kemudian pada dosis 1000 mg/KgBB dibanding kelompok kontrol. Penurunan kadar CK-MB (*Creatine Kinase Myocardium Band*) semakin terlihat jelas pada gambar histogram CK-MB (*Creatine Kinase Myocardium Band*) di atas (Gambar 5.3) dengan penurunan terdrastis dialami oleh kelompok



perlakuan P3  $1434 \pm 430,3$  (dosis 1000 mg/KgBB), dari ketiga kelompok perlakuan nilai rerata  $\pm$  standar deviasi tertinggi dimenangkan oleh dosis 250 mg/KgBB  $1844 \pm 322,2$  kemudian diikuti oleh P2  $1796 \pm 423,4$  dengan dosis 500 mg/KgBB.

Meskipun pada dosis 1000 mg/KgBB terjadi penurunan yang banyak terhadap konsentrasi CK-MB di serum darah tikus wistar betina, bukan berarti dosis tersebut efektif dimanfaatkan sebagai dosis optimum sediaan obat herbal. Hal tersebut dilakukan bukan tanpa alasan, mengingat dari ketiga kelompok perlakuan dosis 250, 500 dan 1000 mg/KgBB sama-sama mengalami peristiwa penurunan konsentrasi CK-MB dibandingkan kontrol yang sama sekali tidak diberi EMBTBM selama 28 hari paparan. Oleh sebab itu tidak dipilihnya kelompok perlakuan P3 dengan dosis 1000 mg/KgBB sebagai dosis yang efisien untuk sediaan obat herbal karena pada dosis terendah yakni 250 mg/KgBB sudah mengalami peristiwa penurunan. Jika pada dosis terendah sudah terjadi penurunan kadar CK-MB dibanding kontrol maka dirasa cukup untuk dijadikan dosis optimum sediaan obat herbal, demi menghindari kekentalan takaran dosis EMBTBM pada tikus wistar betina.

Untuk membandingkan dengan keakuratan 95% dari keseluruhan kelompok baik kontrol maupun perlakuan (P1, P2 dan P3), dilakukanlah uji *one-way Analysis of Variance* (ANOVA). Seperti kita ketahui bersama uji statistik tersebut dapat membandingkan dengan keakuratan hingga 95% dari 2 atau lebih perlakuan. Uji statistik berupa program SPSS (*Statistical Product and Service Solution*) versi 1.0 1.0 menggunakan aplikasi jamovi dihasilkan bahwa *P Value* atau nilai signifikan melebihi 0,05 yakni 0,099. Jika *P Value* diatas 0,05 maka  $H_0$  ditolak dan  $H_a$  diterima dengan kata lain ekstrak metanolik daun benalu teh dan benalu mangga tidak toksik (aman) terhadap kadar CK-MB tikus wistar betina selama paparan 28 hari dengan cara disondekan.

Dari keseluruhan proses penelitian uji toksisitas sub-kronik 28 hari ekstrak metanolik daun benalu teh dan benalu mangga (EMBTBM) terhadap kadar CK-MB (*Creatine Kinase Myocardium Band*) tikus wistar betina, didapatkan bahwa EMBTBM aman (tidak toksik) serta dapat menurunkan konsentrasi CK-MB tikus wistar betina selama 28 hari paparan. Kemudian pada kelompok perlakuan PI yakni dosis 250 mg/KgBB merupakan takaran dosis yang optimum untuk sediaan obat herbal.

## 6.6 Hasil Pengamatan Histopatologi

Sesuai dengan judul penelitian yakni "Uji Toksisitas Sub-Kronik 28 Hari Ekstrak Metanolik Kombinasi Daun Benalu Teh dan Benalu Mangga Terhadap Fungsi Jantung Tikus Wistar Betina". Maka pengujian biokimia klinis saja belum cukup untuk mengetahui toksisitas EMBTBM terhadap fungsi jantung. Oleh sebab itu perlu adanya pengamatan Histopatologi Organ Jantung (*Cor*), agar mengetahui kerusakan sel (Nekrosis) setelah mengalami pemberian EMBTBM dengan dosis tertentu selama 28 hari.

Setelah proses pembedahan dan pengambilan sampel darah untuk uji biokimia klinis, organ jantung diambil lalu dibersihkan menggunakan buffer KCL & PBS 25 mM. Kemudian direndam pada larutan formaldehida buffered netral 40% di botol organ. Organ disimpan pada suhu ruangan. Diambil sebagian organ secara tipis (~ 5 µm) untuk diberi pewarna Hematoxilin dan Eosin (H&E) agar mempermudah pengamatan pada mikroskop.

Dibawah ini adalah tabel hasil pengamatan sel nekrosis pada organ jantung tikus wistar betina setelah diberi paparan EMBTBM selama 28 hari.

**Tabel 6.1 Hasil Pengamatan Histopatologi**

Perlakuan Tikus	Normal	Piknosis	Korioreksis	Koriolisis	Jumlah Keseluruhan Sel
	Rerata ±	Rerata ±	Rerata ±	Rerata ±	Rerata ±

	SD / Sel	SD / Sel	SD / Sel	SD / Sel	SD / Sel
<b>K1</b>	117.3333 ± 33.62043	44.33333 ± 11.01514	13.66667 ± 2.516611	13.33333 ± 7.637626	188.6667 ± 27.15388
<b>K2</b>	130.6667 ± 47.39532	44 ± 4	27 ± 8.717798	12 ± 6.557439	213.6667 ± 45.63259
<b>K3</b>	115.6667 ± 77.08653	80 ± 8	16.33333 ± 2.309401	15 ± 8.660254	215 ± 93.92018
<b>PL 2</b>	114.6667 ± 9.291573	42 ± 2	29.33333 ± 6.506407	7.333333 ± 2.516611	193.3333 ± 11.50362
<b>PL 3</b>	156 ± 7.81025	42.66667 ± 8.144528	71.33333 ± 5.686241	6 ± 3.605551	276 ± 15.71623
<b>PL 5</b>	132.3333 ± 30.35347	59.33333 ± 18.77054	79 ± 6.928203	10 ± 6.244998	280.3333 ± 12.50333
<b>PII 1</b>	102.6667 ± 21.36196	64 ± 2.645751	39.66667 ± 20.30599	7 ± 1.732051	213.3333 ± 6.658328
<b>PII 2</b>	125.3333 ± 7.505553	62 ± 5.196152	74.66667 ± 4.725816	19 ± 1	281 ± 8.185353
<b>PII 3</b>	129 ± 27.73085	75.66667 ±	91 ± 2	40.33333 ± 8.386497	336 ± 11.13553

		16.28906			
<b>PIII. 1</b>	62.66667 ± 37.072	106.3333 ± 5.131601	70.33333 ± 21.03172	22 ± 7.81025	261.3333 ± 56.88878
<b>PIII. 2</b>	38 ± 12.28821	80.33333 ± 4.90925	143.6667 ± 31.00538	46 ± 6.244998	308 ± 31.32092
<b>PIII. 3</b>	13 ± 1	45.66667 ± 25.42309	71.33333 ± 26.0832	20.66667 ± 1.527525	150.6667 ± 6.658328

**Keterangan:**

K : Kontrol (Tidak diberi EMBTBM)

P1 : Perlakuan 1 (Diberi EMBTBM dengan dosis 250 mg/KgBB)

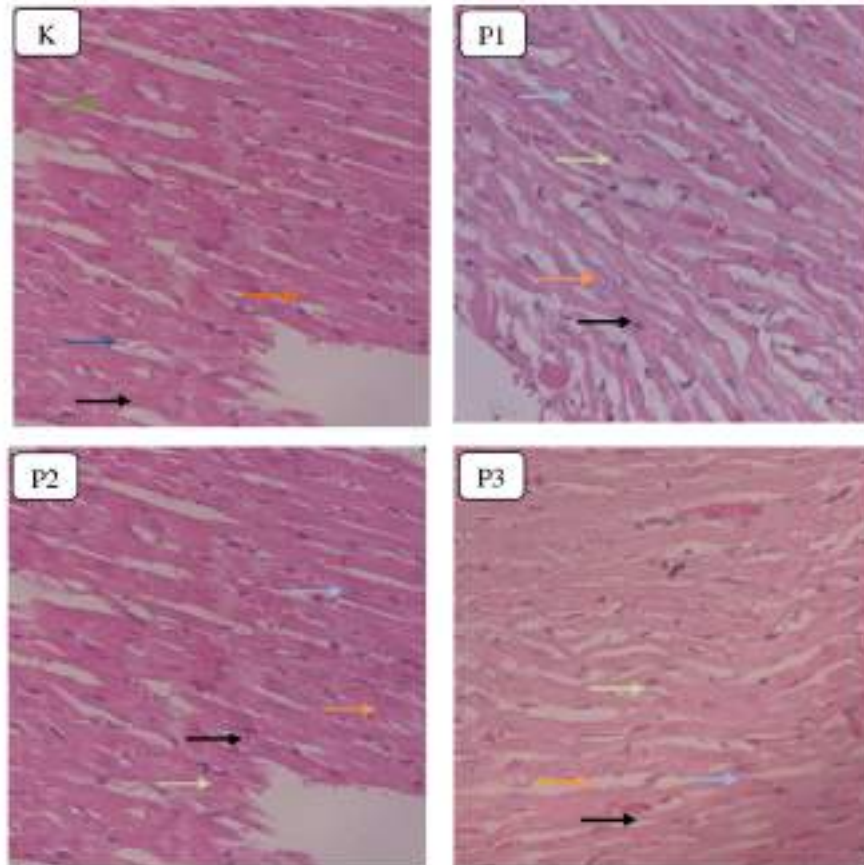
P2 : Perlakuan 2 (Diberi EMBTBM dengan dosis 500 mg/KgBB)

P3 : Perlakuan 3 (Diberi EMBTBM dengan dosis 1000 mg/KgBB)

Hasil uji biokimia klinis dalam hal ini enzim LDH (*Lactat Dehidrogenase*), CPK (*Creatine Phosphokinase*) dan CK-MB (*Creatine Kinase Myocardium Band*) yang diperoleh dari Bromo Klinik Malang saja dirasa belum cukup untuk mengetahui toksisitas terhadap fungsi jantung tikus wistar betina setelah diberi paparan 28 hari EMBTBM tanpa serta dengan dosis tertentu. Untuk memperkuat hal tersebut dilakukanlah pengamatan histopatologi agar dapat melihat serta mengetahui perubahan struktur sel jantung setelah uji toksistas ekstrak metanolik daun benalu teh dan benalu mangga (EMBTBM) sub-kronik 28 hari pada tikus wistar betina.

Hasil pengamatan histopatologi didapatkan ketika melalui beberapa prosedur penelitian diantaranya pembedahan, pengambilan organ jantung (*Cer*), pemotongan organ untuk pewarnaan menggunakan HE (Hematoxilin dan Eosin) dan diakhiri dengan pengamatan sel yang mengalami nekrosis

baik piknosis, karioreksis maupun kariolisis. Adapun gambar perbedaan antara ketiga sel yang mengalami perubahan struktur pada organ jantung (*Cor*) tikus wistar betina sebagai berikut:



Gambar 6.5 Histopatologi Organ Jantung (*Cor*)

**Keterangan:**



- K : Kontrol (Tidak diberi EMBTBM)  
 P1 : Perlakuan 1 (Diberi EMBTBM dengan dosis 250 mg/KgBB)  
 P2 : Perlakuan 2 (Diberi EMBTBM dengan dosis 500 mg/KgBB)  
 P3 : Perlakuan 3 (Diberi EMBTBM dengan dosis 1000 mg/KgBB)



Menurut Proskuryakov, *et al.*, (2003) Nekrosis merupakan model cedera sel yang dapat menyebabkan kematian diri (premature) sel-sel pada jaringan hidup melalui perusakan sel yang disebabkan oleh enzim dari diri sel itu sendiri (autolisis). Faktor luar (eksternal) sel atau jaringan adalah faktor yang menyebabkan terjadinya nekrosis, seperti racun, trauma, infeksi yang menyebabkan ketidak teraturan pencernaan komponen-komponen sel. Sampai detik ini peristiwa nekrosis dianggap sebagai proses tak terprogram (*irreversible*) dengan karakteristik serta perubahan inti sel (nukleus) nekrosis terpatok pada DNA yang rusak. Piknosis terjadi ketika inti sel menyusut dengan kromatin mengalami kondensasi, karioreksis terjadi apabila inti sel menyusut kemudian berubah menjadi fragmen lalu mengalami pembubaran dan kariolisis terjadi disebabkan oleh rusaknya DNA dengan hilangnya kromatin inti oleh degradasi.

Pengamatan histopatologi sel nekrosis organ jantung ini dilakukan dengan cara menghitung (metode kuantitatif) jumlah sel yang mengalami piknosis, karioreksis dan kariolisis dalam mikroskop cahaya elektrik binokuler Olympus (Tokyo, Jepang) dengan perbesaran 400X pada 10 lapang pandang. Berikut pembahasan mengenai hasil pengamatan histopatologi (piknosis, karioreksis dan kariolisis) organ jantung (*Cor*) tikus wistar betina.

#### 6.6.1 Sel Piknosis

Piknosis adalah proses kerusakan pada inti sel yang ditandai dengan larutnya kromosom dan proses kondensasi pada inti sel. Jika inti sel telah mengalami piknosis, maka inti sel akan menjadi padat atau kental dan ukurannya mengalami penyusutan (Zachary *et al.*, 2012). Dari hasil pengamatan sel yang mengalami piknosis pada organ jantung tikus wistar betina sesudah pemberian EMBTBM selama 28 hari dengan dosis tertentu didapatkan tabel sebagai berikut.

**Tabel 6.2 Hasil Pengamatan Sel Piknosis**

No	Perlakuan	Rerata Sel Piknosis			Rerata ± SD
		Ulangan ke-			
		1	2	3	
1	K	44.3333	44	80	56.11 ± 20.69 *
2	P1	42	42.6667	59.3333	48 ± 9.82 *
3	P2	64	62	75.6667	67.22 ± 7.38 *
4	P3	106.333	80.3333	45.6667	77.44 ± 30.44 *

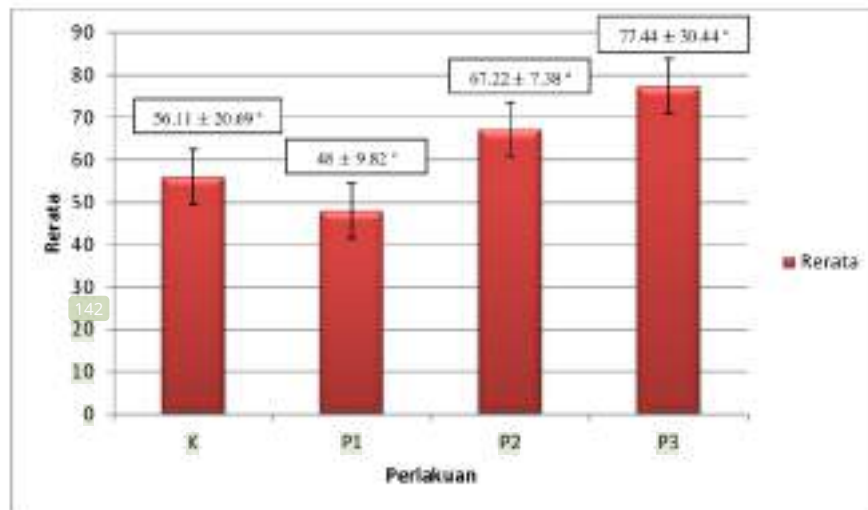
**Keterangan:**

Berdasarkan hasil uji ANOVA ( $P > 0,05$ ), \*) secara signifikan semua perlakuan P1, P2 dan P3 tidak berbeda nyata dengan K.

- K : Kontrol (Tidak diberi EMBTBM)
- P1 : Perlakuan 1 (Diberi EMBTBM dengan dosis 250 mg/KgBB)
- P2 : Perlakuan 2 (Diberi EMBTBM dengan dosis 500 mg/KgBB)
- P3 : Perlakuan 3 (Diberi EMBTBM dengan dosis 1000 mg/KgBB)

Terlihat pada tabel di atas, rerata sel yang mengalami piknosis terbanyak adalah pada P3 dengan dosis 1000 mg/KgBB yaitu sebanyak 77.44. Akan tetapi pada perlakuan EMBTBM dosis 250 mg/KgBB (P1) terjadi penurunan dibanding kontrol yakni 48 pada P1 dan pada kontrol 56.11. Ini dapat diartikan jika pemberian EMBTBM dengan dosis 250 mg/KgBB bisa memperbaiki sel jantung yang mengalami piknosis. Uji ANOVA diperoleh nilai secara signifikan bahwa pada Kontrol, P1, P2 dan P3 tidak berbeda nyata yaitu 0,760. Nilai tersebut melebihi dari 0,05.

Berikut merupakan gambar histogram sel piknosis organ jantung setelah paparan EMBTBM selama 28 hari dengan dosis berbeda pada masing-masing perlakuan.



**Gambar 6.6 Histogram Sel Piknosis**

**Keterangan:**

Berdasarkan hasil uji ANOVA ( $P > 0,05$ ), (\*) secara signifikan semua perlakuan P1, P2 dan P3 tidak berbeda nyata dengan K.

- K : Kontrol (Tidak diberi EMBTBM)
- P1 : Perlakuan 1 (Diberi EMBTBM dengan dosis 250 mg/KgBB)
- P2 : Perlakuan 2 (Diberi EMBTBM dengan dosis 500 mg/KgBB)
- P3 : Perlakuan 3 (Diberi EMBTBM dengan dosis 1000 mg/KgBB)

Gambar histogram diatas memberitakan dengan gamblang perbedaan setiap perlakuan dimana rerata pada kontrol: 56.11, P1: 48, P2: 67.22 dan P3: 77.44. Hal tersebut memberitahukan bahwa dosis terendah yakni 250 mg/KgBB merupakan dosis yang dapat memperbaiki sel jantung yang mengalami piknosis, karena pada kontrol rerata sel piknosis lebih besar dari pemberian EMBTBM melalui oral (Sonde) dengan dosis 250 mg/KgBB selama 28 hari yaitu sebesar 56.11. Pada dosis 500 mg/KgBB atau P2 mengalami kenaikan dibanding P1 dengan nilai rerata 67.22 dan makin naik pada dosis 1000 mg/KgBB dengan nilai rerata 77.44 dimana P2 serta P3 rerata sel piknosisnya melebihi kontrol.

Nilai P pada keempat perlakuan diatas (Kontrol, P1, P2 dan P3) dari analisa statistik berupa SPSS adalah 0,237. Nilai P ini melebihi dari 0,05 dengan maksud bahwa  $H_0$  diterima yang artinya tidak berbeda nyata dan atau pemberian EMBTBM dengan dosis tertentu melalui oral (Sonde) selama 28 hari tidak bersifat toksik terhadap nekrosis sel jantung berupa piknosis pada tikus wistar betina.

Ketika akan dijadikan sebagai sediaan obat herbal yang aman terhadap sel piknosis jantung maka dosis optimum terdapat pada P1 yaitu 250 mg/KgBB. Dipilihnya dosis pada P1 karena dibarengi beberapa alasan diantaranya adalah dapat menekan sel piknosis jantung dibanding dengan dosis 500 dan 1000 mg/KgBB serta dosis tersebut merupakan dosis terendah.

Setelah melalui beberapa tahapan dalam mengamati dengan metode kuantitatif histopatologi sel nekrosis berupa piknosis organ jantung tikus wistar betina diterima data tertata, diperoleh nilai rerata dan standar deviasi sebesar  $56.11 \pm 20.69$  pada kelompok kontrol. Sedangkan pada dosis 250 mg/KgBB kelompok perlakuan P1 angka rerata  $\pm$  standar deviasi sebanyak  $48 \pm 9.82$ , pada dosis 500 mg/KgBB kelompok perlakuan P2 rerata dan standar deviasi nya  $67.22 \pm 7.38$  serta didapati nilai rerata  $\pm$  standar kelompok perlakuan P3 berjumlah  $77.44 \pm 30.44$  sebagaimana telah tersusun dalam tabel hasil pengamatan sel piknosis (Tabel 5.5) di atas.

Perbedaan pada masing-masing kelompok baik kontrol maupun perlakuan makin terlihat jelas pada gambar histogram sel piknosis (Gambar 5.4) di atas. Gambar tersebut memberitahukan kepada kita jika terdapat penurunan jumlah sel piknosis pada satu kelompok perlakuan yakni dosis 250 mg/KgBB (P1) yaitu  $48 \pm 9.82$  dibanding kontrol  $56.11 \pm 20.69$ . Sedangkan pada <sup>76</sup>dosis 500 mg/KgBB (P2) dan 1000 mg/KgBB (P3) terjadi kenaikan dengan angka sebesar  $67.22 \pm 7.38$  pada P2 serta  $77.44 \pm 30.44$  pada P3 yang melebihi nilai pada kelompok kontrol.



Terjadinya penurunan jumlah sel piknosis pada kelompok perlakuan P1 dosis 250 mg/KgBB dibanding kontrol disebabkan karena ekstrak metanolik daun benalu teh dan benalu mangga (EMBTBM) bekerja secara efektif dalam takaran tersebut. Mengingat kandungan senyawa metabolit sekunder yaitu flavonoid berupa quersetin dan rutin dimiliki oleh EMBTBM tersebut. Sebagaimana kita ketahui bahwa senyawa tersebut dapat berfungsi sebagai antioksidan yang dapat memberikan elektronnya kepada oksidan (radikal bebas). Hal ini bukan berarti semakin tinggi dosis membuat sel jantung semakin bagus pula, karena tingginya dosis membuat takaran ekstrak metanolik daun benalu teh dan benalu mangga semakin pekat yang dapat menimbulkan efek toksik pada sel jantung tikus wistar betina. Hal tersebut didukung dengan tingginya jumlah sel piknosis pada jantung kelompok perlakuan P2 <sup>213</sup> dosis 500 mg/KgBB dan P3 dengan dosis 1000 mg/KgBB.

Kepekatan konsentrasi ekstrak metanolik daun benalu teh dan benalu mangga (EMBTBM) dapat memberikan efek racun pada sel jantung tikus wistar betina sehingga bisa menyebabkan infeksi lalu timbul kekacauan pencernaan komponen sel. Untuk membandingkan dengan tingkat kepercayaan 95% dari seluruh kelompok, maka dilakukanlah uji statistik berupa SPSS menggunakan aplikasi jamovi 1.0 1.0 yakni *Analysis of Variance* (ANOVA). Hasil dari uji tersebut mengatakan bahwa nilai signifikan lebih dari 0,05 yakni 0,237 dengan pengertian bahwa tidak berbeda nyata dengan kontrol. F hitung mengatakan jika  $F_{hitung} > F_{(0,05)}$  maka  $H_0$  diterima yang berarti jika EMBTBM tidak bersifat toksik terhadap sel jantung tikus wistar betina, dengan dosis optimum untuk menghindari terjadinya sel piknosis pada organ jantung tikus wistar betina adalah 250 mg/KgBB pada kelompok perlakuan P1.



### 6.6.2 Sel Karioreksis

Karioreksis adalah proses kerusakan sel yang ditandai dengan pecahnya inti sel dan rusaknya kromatin. Karioreksis terjadi karena adanya kerusakan sel secara alami atau yang disebabkan oleh serangan bakteri (Cowell *et al*, 2002). Setelah pengamatan mikroskopis sel karioreksis pada organ jantung tikus wistar betina yang sudah terpapar selama 28 hari EMBTBM dengan dosis berbeda-beda pada setiap perlakuan dihasilkan tabel seperti di bawah ini.

Tabel 6.3 Hasil Pengamatan Sel Karioreksis

No	Perlakuan	Rerata Sel Karioreksis			Rerata ± SD
		Ulangan ke-			
		1	2	3	
1	K	13.6667	27	16.3333	19 ± 7.05 *
2	P1	29.3333	71.3333	79	59.89 ± 26.74 *
3	P2	39.6667	74.6667	91	68.44 ± 26.23 *
4	P3	70.3333	143.667	71.3333	95.11 ± 42.05 *

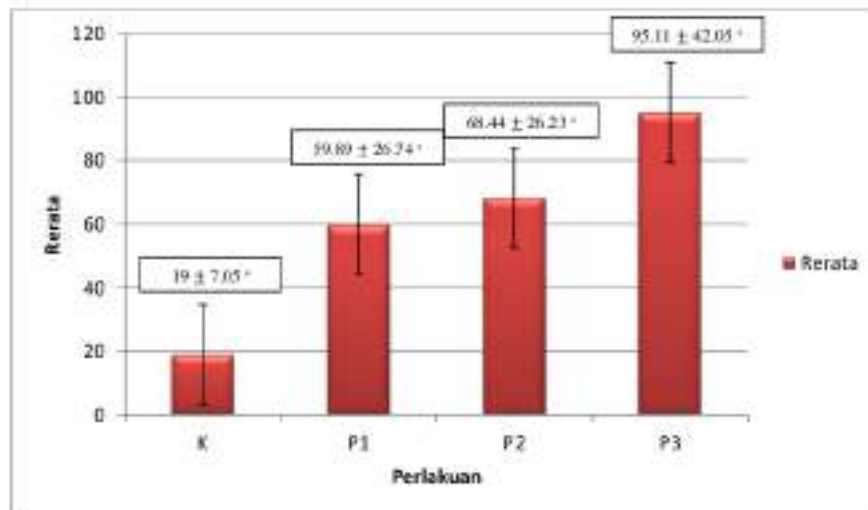
**Keterangan:**

Berdasarkan hasil uji ANOVA ( $P > 0,05$ ), (\*) secara signifikan semua perlakuan P1, P2 dan P3 tidak berbeda nyata dengan K.

- K : Kontrol (Tidak diberi EMBTBM)
- P1 : Perlakuan 1 (Diberi EMBTBM dengan dosis 250 mg/KgBB)
- P2 : Perlakuan 2 (Diberi EMBTBM dengan dosis 500 mg/KgBB)
- P3 : Perlakuan 3 (Diberi EMBTBM dengan dosis 1000 mg/KgBB)

Melalui tabel di atas dapat dilihat bahwa rerata sel karioreksis pada setiap perlakuan terus mengalami kenaikan. Dari kontrol sebesar 19, P1 dengan dosis 250 mg/KgBB sebanyak 59.89, P2 dengan dosis 500 mg/KgBB sebesar 68.44 dan P3 dengan dosis 1000 mg/KgBB sebanyak 95.11,

menunjukkan bahwa pemberian EMBTBM dapat menambah sel yang mengalami karioreksis pada organ jantung. Hal ini terlihat jelas pada gambar histogram berikut ini.



Gambar 6.7 Histogram Sel Karioreksis

**Keterangan:**

Berdasarkan hasil uji ANOVA ( $P > 0,05$ ), \*) secara signifikan semua perlakuan P1, P2 dan P3 tidak berbeda nyata dengan K.

- K : Kontrol (Tidak diberi EMBTBM)
- P1 : Perlakuan 1 (Diberi EMBTBM dengan dosis 250 mg/KgBB)
- P2 : Perlakuan 2 (Diberi EMBTBM dengan dosis 500 mg/KgBB)
- P3 : Perlakuan 3 (Diberi EMBTBM dengan dosis 1000 mg/KgBB)

Gambar histogram tersebut menerangkan begitu jelasnya perbedaan dan kenaikan yang terjadi pada masing-masing perlakuan. Walaupun pada P1 dengan dosis 250 mg/KgBB terjadi kenaikan dengan kontrol tetapi tetap saja tidak berbeda nyata dengan kelompok kontrol. Hal ini dibuktikan dengan hasil uji ANOVA berupa SPSS 1.0.1.0 diperoleh bahwa tidak berbeda nyata dengan kontrol karena nilai signifikan melebihi 0,05 yaitu 0,070.

Sesuai dengan peraturan BPOM (2014) walau dalam pemberian dosis tidak terjadi perubahan positif, dosis tidak dapat ditambahkan lagi melebihi 1000 mg/KgBB. Maka dengan adanya *P Value* 0,070 lebih besar dari 0,05 secara otomatis  $H_0$  diterima dan  $H_a$  ditolak. Hal ini berarti pemberian EMBTBM selama 28 hari dengan dosis tertentu tidak bersifat toksik terhadap nekrosis sel jantung berupa karioreksis.

Dalam pengamatan sel nekrosis histopatologi organ jantung (*Cor*) tikus wistar betina didapatkan data sel yang mengalami karioreksis sebagaimana dalam tabel hasil pengamatan sel karioreksis (Tabel 5.6) di atas. Tabel tersebut menampilkan urutan perlakuan dari kelompok kontrol kemudian kelompok perlakuan P1 dosis 250 mg/KgBB, P2 dosis 500 mg/KgBB dan P3 dosis 1000 mg/KgBB. besaran angka rerata dan standar deviasi pun cukup bervariasi dari  $19 \pm 7.05$  pada kelompok kontrol,  $59.89 \pm 26.74$  pada kelompok perlakuan P1,  $68.44 \pm 26.23$  pada kelompok perlakuan P2 serta  $95.11 \pm 42.05$  pada kelompok perlakuan P3.

Gambar histogram sel karioreksis (Gambar 5.4) di atas memperlihatkan secara jelas perbedaan yang terjadi pada masing-masing perlakuan. Hal ini dipengaruhi oleh beberapa faktor baik kelembaba (suhu ruangan), kebisingan, pola makan serta perbedaan laju (cepat dan lambat) kinerja sistem pencernaan pada masing-masing individu yang dalam hal ini tikus wistar betina. Terlihat nilai tertinggi pada kelompok perlakuan pemberian ekstrak metanolik daun benalu teh dan benalu mangga diraih oleh dosis 1000 mg/KgBB dengan angka rerata serta standar deviasi sebanyak  $95.11 \pm 42.05$ . Tingginya angka rerata serta standar deviasi pada kelompok perlakuan P3, disebabkan oleh pekat atau kentalnya adonan dosis yang mengakibatkan terjadinya infeksi pada sel sehingga mengalami karioreksis.

Menurut BPOM (2014) tingkat kekentalan adonan dosis berbanding lurus dengan tingginya konsentrasi dosis yang diberikan. Karena dalam

melarutkan ekstrak metanolik daun benalu teh dan benalu mangga digunakan takaran aquades sebanyak 2 ml pada setiap takaran dosis. Dari ketiga perlakuan pemberian ekstrak metanolik daun benalu teh dan benalu mangga, pada perlakuan dosis 250 mg/KgBB (P1) lah yang memiliki nilai rerata serta standar deviasi terkecil yaitu  $59.89 \pm 26.74$ . Hal tersebut mendukung kebenaran hukum tingkat kekentalan adonan dan konsentrasi dosis yang berbunyi bahwa kekentalan adonan berbanding lurus dengan tingginya konsentrasi dosis. Akan tetapi nilai rerata serta standar deviasi kelompok perlakuan P1 masih melebihi kontrol. Oleh sebab itu perlu adanya uji *one-way Analysis of Variance* (ANOVA) untuk membandingkan 2 atau lebih kelompok dengan 95% tingkat kepercayaan.

Dari hasil uji ANOVA didapati bahwa *P Value* sebesar 0,070. Jika nilai signifikan melebihi 0,05 maka kelompok perlakuan tidak berbeda nyata dengan kontrol sehingga  $H_a$  ditolak karena apabila  $F_{hitung} > F_{tabel}$   $H_0$  diterima. Dengan kata lain ekstrak metanolik daun benalu teh dan benalu mangga aman terhadap sel jantung tikus wistar betina serta dosis yang efektif terdapat pada P1 yakni 250 mg/KgBB.

### 6.6.3 Sel Kariolisis

Kariolisis adalah proses larutnya kromatin di dalam inti sel yang terjadi secara alami atau dikarenakan adanya kerusakan pada jaringan tubuh. Ciri-ciri dari terjadinya kariolisis adalah inti sel akan menjadi sangat pucat dan tidak berbentuk (Zachary *et al*, 2012). Pengamatan mikroskopis sel kariolisis pada organ jantung tikus wistar betina setelah diberi perlakuan terangkum dalam tabel berikut di bawah ini.

Tabel 6.4 Hasil Pengamatan Sel Kariolisis

No	Perlakuan	Rerata Sel Kariolisis			Rerata ± SD
		Ulangan ke-			
		1	2	3	

1	Kontrol	13.3333	12	15	13.44 ± 1.50 <sup>a</sup>
2	P1	7.33333	6	10	7.78 ± 2.04 <sup>a</sup>
3	P2	7	19	40.3333	22.11 ± 16.88 <sup>a</sup>
4	P3	22	46	20.6667	29.55 ± 14.26 <sup>a</sup>

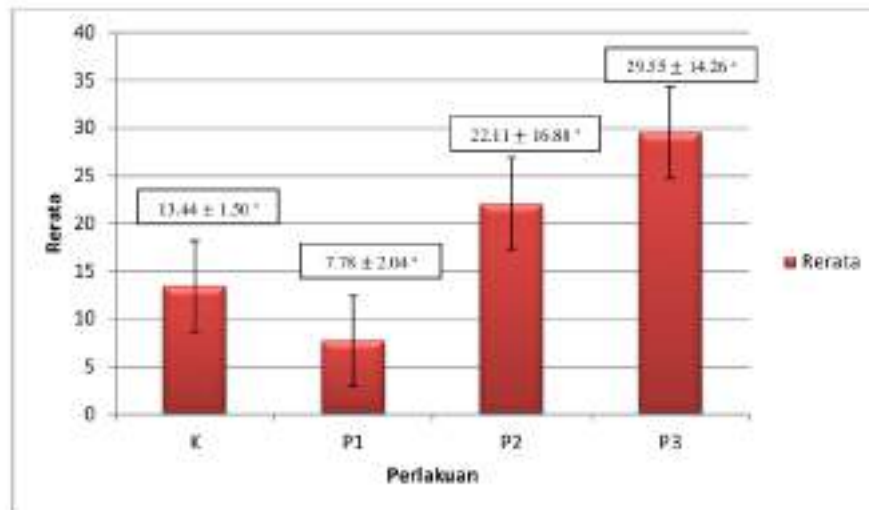
**Keterangan:**

Berdasarkan hasil uji ANOVA ( $P > 0,05$ ), (\*) secara signifikan semua perlakuan P1, P2 dan P3 tidak berbeda nyata dengan K.

- K : Kontrol (Tidak diberi EMBTBM)
- P1 : Perlakuan 1 (Diberi EMBTBM dengan dosis 250 mg/KgBB)
- P2 : Perlakuan 2 (Diberi EMBTBM dengan dosis 500 mg/KgBB)
- P3 : Perlakuan 3 (Diberi EMBTBM dengan dosis 1000 mg/KgBB)

Sebagaimana sudah tertera pada tabel hasil pengamatan sel kariolisis di atas, terjadi penurunan dengan nilai rerata 7.78 pada P1. Kemudian mengalami kenaikan pada P2 dan P3 dengan nilai rerata 22.11 dan 29.55. Kenaikan yang terjadi pada P2 dan P3 sangat signifikan, terlihat dari selisih yang begitu banyak. Untuk lebih gamblangnya lagi dapat dilihat pada gambar histogram berikut.





**Gambar 6.8 Histogram Sel Kariolisis**

**Keterangan:**

Berdasarkan hasil uji ANOVA ( $P > 0,05$ ), (\*) secara signifikan semua perlakuan P1, P2 dan P3 tidak berbeda nyata dengan K.

- K : Kontrol (Tidak diberi EMBTBM)
- P1 : Perlakuan 1 (Diberi EMBTBM dengan dosis 250 mg/KgBB)
- P2 : Perlakuan 2 (Diberi EMBTBM dengan dosis 500 mg/KgBB)
- P3 : Perlakuan 3 (Diberi EMBTBM dengan dosis 1000 mg/KgBB)

Nampak pada gambar histogram di atas, terjadi penurunan sel kariolisis di perlakuan dosis 250 mg/KgBB dengan nilai rerata 7.78 dari kontrol 13.44. sedangkan pada dosis 500 mg/KgBB mengalami kenaikan yang sangat tinggi dengan nilai 22.11, kemudian disusul oleh P3 1000 mg/KgBB dengan nilai 29.55. secara naluri maka P1 merupakan perlakuan dengan dosis optimum yang efisien untuk sediaan obat herbal.

Bisa jadi pada P3 dengan dosis 1000 mg/KgBB terdapat lebih banyak lagi sel jantung yang mengalami pемudaran atau kariolisis. Mengingat dosis tersebut merupakan dosis tertinggi dari ketiga dosis yang diberikan dalam uji toksisitas sub-kronik 28 hari ekstrak metanolik daun benalu teh dan

benalu mangga terhadap fungsi jantung tikus wistar betina. Akan tetapi tidak terlihat oleh mata (Mulai hilang).

Berdasarkan perolehan uji statistik berupa SPSS 1.0 1.0 nilai P lebih besar dari 0.05 yakni 0,073. Maka hipotesis  $H_0$  ditolak karena  $P > 0,05$ , dengan begitu dapat dikatakan pemberian selama 28 hari EMBTBM dengan dosis tertentu tidak bersifat toksik terhadap nekrosis sel jantung berupa kariolisis pada tikus wistar betina.

Sel organ jantung tikus wistar betina yang mengalami nekrosis berupa kariolisis dari penelitian ini diperoleh sebagaimana tertulis dalam tabel hasil pengamatan sel kariolisis (Tabel 5.7). Dari tabel tersebut dapat dibaca nilai rerata dan standar deviasi yang dimiliki oleh kelompok kontrol adalah  $13.44 \pm 1.50$ . Sedangkan pada kelompok perlakuan P1 dosis 250 mg/KgBB nilai rerata dan standar deviasinya sebesar  $7.78 \pm 2.04$ , pada P2 dosis 500 mg/KgBB sebanyak  $22.11 \pm 16.88$  kemudian pada dosis 1000 mg/KgBB (P3) sejumlah  $29.55 \pm 14.26$ .

Lebih gamblangnya bisa dilihat pada gambar histogram sel kariolisis (Gambar 5.4). terlihat pada kelompok perlakuan dengan dosis 250 mg/KgBB pada P1 terjadi penurunan jumlah sel piknosis yaitu  $7.78 \pm 2.04$  daripada kontrol yang memiliki angka rerata  $\pm$  standar deviasi sebanyak  $13.44 \pm 1.50$ . Ini menunjukkan adanya kinerja senyawa metabolit sekunder berupa flavonid yaitu quersetin dalam menekan adanya radikal bebas melalui penyumbangan elektron. Radikal bebas merupakan senyawa dengan jumlah elektron ganjil sehingga menyebabkan kekacauan melalui pengikatan elektron yang dilakukan secara terus menerus. Jika hal tersebut terjadi sampai melebihi jumlah kadar antioksidan endogen maka dapat mengakibatkan stress oksidatif yang berujung kematian.

Quersetin telah terbukti memiliki sifat sebagai antioksidan dengan mendonorkan elektronnya kepada oksidan (radikal bebas). Hasil fitofarmaka ekstrak metanolik daun benalu teh dan benalu mangga di Balai

Materia Medika Batu mengatakan bahwa EMBTBM positif mengandung senyawa metabolit sekunder berupa quersetin yang termasuk golongan dari flavonoid. Namun BPOM (2014) memberikan pedoman dalam menentukan takaran dosis optimum untuk sediaan obat herbal tidak boleh berlebihan karena dapat menyebabkan tingkat ketoksikan yang tinggi. Hal tersebut terbukti dengan didaptkannya hasil pengamatan sel kariolisis pada organ jantung tikus wistar betina mengalami kenaikan di kelompok perlakuan P2 dan makin tinggi pada P3.

Alasan banyaknya sel kariolisis pada kelompok perlakuan P2 dan P3 disebabkan tingginya dosis yang diberikan sehingga melebihi batas ambang kewajaran. Semakin tinggi konsentrasi dosis, semakin tinggi pula tingkat kekentalanya oleh karena itu bisa mengakibatkan terjadinya infeksi pada sel jantung yang berujung pada perubahan bentuk seperti kariolisis. Dari analisa *one-way Analysis of Variance* (ANOVA) diterima data bahwa nilai signifikan pada kelompok perlakuan P1, P2 dan P3 tidak berbeda nyata dengan kelompok kontrol. Karena nilai  $P > 0,05$  yaitu 0,073 sehingga membuat  $H_0$  diterima dengan kata lain EMBTBM aman bagi sel jantung tikus wistar betina, serta dosis 250 pada kelompok perlakuan P1 adalah dosis yang efektif sebagai sediaan obat herbal.

Banyak masyarakat yang beranggapan bahwa benalu merupakan tumbuhan yang merugikan. Padahal secara alami tumbuhan tersebut memiliki senyawa metabolit sekunder diantaranya flavonoid, alkaloid, inulin, saponin dan masih banyak lagi yang bermanfaat sebagai obat bagi mahluk hidup. Uji fitofarmaka, toksisitas (28 dan 90 hari), biokimia klinis, dan histopatologi terhadap EMBTBM pada tikus wistar betina. BPOM (2014) melarang dijadikannya manusia sebagai bahan percobaan serta memperbolehkan menggunakan hewan dengan metabolisme dan tingkat sensitivitas yang menyerupai manusia seperti tikus wistar. Berikut beberapa

pembahasan hasil penelitian uji toksisitas sub-kronik 28 hari terhadap biokimia klinis tikus wistar betina.

Diantara cara untuk mengetahui kerusakan akibat toksisitas EMBTBM dengan dosis tertentu selama 28 hari paparan melalui oral (Sonde) terhadap fungsi jantung tikus wistar betina adalah dengan menggunakan analisa biokimia klinis. Uji biokimia klinis ini dilakukan menggunakan jasa yang ditawarkan oleh Bromo Klinik Malang. Pada saat proses pembedahan tikus wistar betina di laboratorium pusat UNISMA, dilakukan pengambilan sampel darah menggunakan spuit injeksi steril sebanyak 5 mL pada bagian jantung (*Cor*).

Darah yang berhasil diambil, kemudian disimpan dalam tabung ependorf (Microtube) untuk diberikan perlakuan lanjutan agar menghasilkan serum darah. Serum darah yang sudah terbentuk selanjutnya di analisa menggunakan alat Erba Manheim XL-600. Alat tersebut dapat mendeteksi kadar biokimia klinis yang dalam hal ini LDH (*Lactat Dihydrogenase*), CPK (*Creatine Phosphokinase*) dan CK-MB (*Creatine Kinase Myocardium Band*) dengan otomatis serta menampilkan hasilnya pada layar monitor (Diasys, 2009).

Setelah semua proses pengujian terlaksana, didapatkan luaran berupa angka kadar enzim yang terdapat pada organ jantung (*Cor*) tikus wistar betina yaitu LDH (*Lactat Dihydrogenase*), CPK (*Creatine Phosphokinase*) dan CK-MB (*Creatine Kinase Myocardium Band*). Data disusun serta dikelompokkan berdasarkan nomor urut kelompok serta perlakuan, baik kelompok kontrol maupun perlakuan untuk menghindari kerancuan data dalam penelitian. Berikut dibawah ini pembahasan seputar data biokimia klinis yang telah dianalisa dengan suatu metode untuk menghasilkan keakuratan sebesar 95% dalam penelitian.



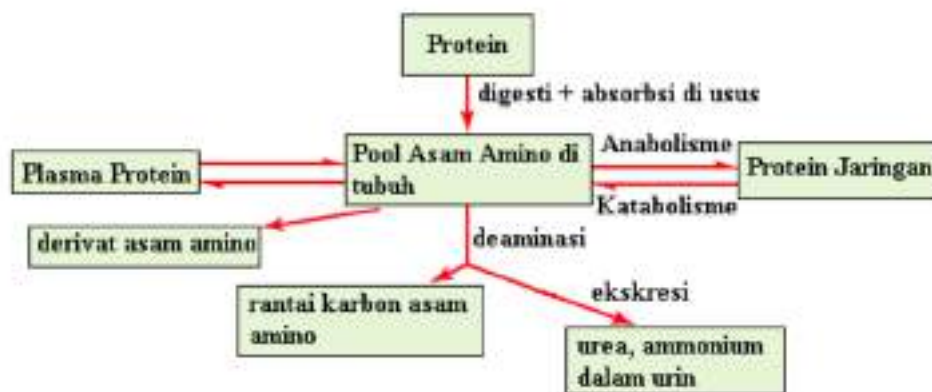
## BAB VII KOMBINASI BENALU TEH DAN BENALU MANGGA TERHADAP PROFIL PROTEIN

### 7.1 Kajian Protein

Protein merupakan komponen utama yang menyusun sel hidup, merupakan makromolekul atau polimer yang terdiri atas unit-unit polipeptida yang tiap unitnya tersusun oleh sejumlah asam-asam amino. Protein mempunyai peran utama karena fungsinya sebagai pembangun sel, mempertahankan sel, mengganti sel yang rusak dan fungsinya sebagai biokatalisator (Murray *et al.* 2003).

Protein merupakan salah satu komponen terbesar dalam sel manusia yaitu menyusun 50% dari berat kering sel. Protein menunjang keberadaan setiap sel tubuh, proses kekebalan tubuh, dan juga transport berbagai macam substansi seperti hormon, vitamin, mineral, lemak dan material lainnya. Kebutuhan akan protein bertambah pada hewan yang sedang bunting dan hewan yang berada pada masa pertumbuhan. Fungsi penting protein antara lain adalah sebagai sumber energi tubuh, berguna untuk pembentukan dan perbaikan sel dan jaringan, sebagai sintesis hormon, enzim, biokatalisator, media perambatan impuls syaraf dan pertumbuhan. Enzim merupakan biokatalisator reaksi kimia yang berperan dalam mempercepat reaksi dan terbentuk kembali diakhir reaksi. Enzim juga dapat menurunkan energi aktivasi. Hal tersebut menyebabkan kemungkinan reaksi yang berlangsung akan semakin besar yang tentunya akan mendukung reaksi-reaksi kimia dalam tubuh, karena reaksi kimia dalam tubuh harus berlangsung dalam waktu yang singkat (Nelson dan Nox, 2005).





**Gambar 7.1 Jalur Metabolisme Protein (Kaslow, 2010).**

Dalam penjelasannya (Murray *et al.*, 2003) menyebutkan sifat-sifat dari protein dipengaruhi oleh asam amino penyusunnya, misalnya mempunyai gugus asam COOH dan basa NH<sub>2</sub>, dapat bermuatan positif atau negatif tergantung pH medium dan sifat-sifat lain yang dipengaruhi oleh gugus lain yang dimiliki oleh asam amino penyusunnya. Karena susunan dan komposisi asam amino yang berbeda dalam penyusunan protein, maka hal ini akan menyebabkan konsentrasi yang berbeda dari protein antar organel sel dari spesies satu dengan spesies lainnya.

Semua protein merupakan polipeptida dengan berat molekul besar. Walaupun semua protein adalah polipeptida, banyak yang mengandung bahan non-asam amino seperti hem, derivat vitamin, lipid dan karbohidrat. Menurut sejarah, protein ini disebut dengan protein kompleks dan protein yang hanya mengandung asam amino adalah protein sederhana. Protein kompleks mempunyai sifat-sifat protein sederhana, selain itu juga mempunyai sifat-sifat khas karena adanya unsur non-asam amino spesifik (Murray *et al.*, 2003).

Terdapat klasifikasi protein yang mengalami perkembangan selama bertahun-tahun. Klasifikasi protein didasarkan pada beberapa hal. Berikut adalah beberapa klasifikasi protein yang menonjol berdasarkan kelarutan, bentuk fungsi, sifat-sifat fisik dan struktur tiga dimensi (Murray *et al.*, 2003).

Klasifikasi protein berdasarkan kelarutan, bentuk dan ukuran adalah sebagai berikut:

**a. Kelarutan**

Menurut (Murray *et al*, 2003), suatu sistem klasifikasi yang berdasarkan kelarutan berkembang dalam tahun 1927-1908 dan tetap digunakan hingga saat ini, khususnya dalam biokimia klinis. Misalnya, perbedaan yang nyata antara albumin dan globulin tidak dapat disimpulkan dari kelarutan mereka dalam air atau larutan garam. Oleh karena itu globulin dibagi lagi menjadi pseudoglobulin yang larut dalam air dengan mudah, euglobulin yang tidak larut dalam air dan bebas garam.

Menurut keterangan Murray *et al* (2003) pada tabel.1 diketahui bahwa menurut kelarutan protein dalam darah diklasifikasikan menjadi 5 fraksi yaitu sebagai berikut:

**Tabel 7.1 Klasifikasi protein berdasarkan kelarutan.**

<b>Albumin</b>	Larut dalam air dan larut dalam garam.  Tanpa asam amino khusus.
<b>Globulin</b>	Sedikit larut dalam air tetapi larut dalam garam.  Tanpa asam amino khusus.
<b>Protamin</b>	Larut dalam etanol 70-80% tetapi tidak larut dalam air dan etanol absolut.  Mengandung arginin.
<b>Histon</b>	Larut dalam larutan garam.
<b>Skleroprotein</b>	Tidak larut dalam air atau larutan garam.  Mengandung banyak Gly, Ala, Pro.

#### b. Bentuk Keseluruhan

Dua belas protein yang besar dapat dibedakan berdasarkan rasio aksial (rasio panjang terhadap lebar) mereka. Protein globular adalah salah satu jenis protein yang mempunyai rasio aksial kurang dari 10nm dan umumnya lebih dari 3-4nm dan ditandai oleh rantai polipeptida yang penuh lipatan dan berbelit. Misalnya, insulin, albumin dan globulin plasma, dan beberapa enzim. Selain protein globular terdapat jenis protein lainnya yaitu protein fibrosa.

Protein fibrosa adalah protein yang mempunyai rasio aksial lebih besar dari 10nm dan ditandai oleh rantai polipeptida atau kelompok rantai yang membelit dan bentuk spiral atau helix dan dihubungkan oleh ikatan disulfida dan hidrogen. Misalnya, keratin (protein utama rambut, wool, dan kulit) dan miosin (protein kontraktil utama pada otot)(Murray *et al*, 2003).

#### c. Protein Dan Ukurannya

Plasma mengandung campuran protein-protein yang amat kompleks. Konsentrasi total protein dalam plasma manusia kurang lebih 77,5g/dl dan membentuk bagian utama unsur-unsur pada plasma. Protein plasma sebenarnya merupakan campuran yang amat kompleks dan bukan saja mencakup protein sederhana tetapi juga protein terkonjugasi seperti glikoprotein serta berbagai tipe lipoprotein. Ada ribuan macam antibodi di dalam plasma manusia, kendati jumlah antibodi manapun biasanya cukup rendah dalam keadaan normal. Murray *et al* (2003) juga menjelaskan kuran relatif dan berat molekul sebagian protein plasma yang paling penting diperlihatkan dalam tabel

Tabel 7.2. Klasifikasi protein berdasarkan ukuran relatif dan berat molekul

Protein	Ukuran Relatif	Berat Molekul
Albumin	10nm (Elips)	69.000
Hemoglobin	<10nm (Seperti tabung)	64.450
$\beta_2$ -Globulin	>10nm (Elips)	90.000
$\gamma$ -Globulin	>10nm (Elips)	156.000
$\alpha_2$ -Lipoprotein	>10nm (Elips)	200.000
$\beta_1$ -Lipoprotein	>10nm (Bulat)	1.300.000
Fibrinogen	>10nm (Elips tipis)	340.000

Pemisahan masing-masing protein dan campuran yang kompleks seringkali dilakukan dengan menggunakan berbagai macam pelarut atau elektrolit (atau keduanya), untuk mengeluarkan fraksi protein yang berbeda menurut karakteristik kelarutannya. Cara ini menjadi dasar dari metode yang digunakan *salting-out method* yang dalam laboratorium klinik sangat berguna untuk menentukan berbagai jenis fraksi protein. Dengan cara demikian, dapat dipisahkan protein plasma menjadi 3 kelompok utama, fibrinogen, albumin dan globulin, dengan menggunakan natrium atau amonium sulfat dengan konsentrasi yang beragam.

## 7.2 Profil Protein dalam Plasma Darah

Plasma darah adalah campuran protein anion dan kation yang sangat kompleks. Protein plasma terdiri dari beberapa kelompok. Kelompok pertama yaitu kelompok protein yang dapat menyediakan nutrisi sel-sel, kelompok kedua yaitu protein yang terlibat dalam transport bahan kimia lainnya termasuk hormon, mineral, dan intermediet dan yang terakhir adalah kelompok kelompok protein yang berkaitan dengan pertahanan



terhadap penyakit. Plasma didapat dengan mencampurkan darah segar dengan antikoagulan dan disentrifugasi, maka supernatan yang muncul adalah plasma (Williams, 1982).

Protein plasma adalah parameter yang menjadi penanda terhadap keadaan hati. <sup>85</sup> Hal ini disebabkan zat toksik yang masuk ke dalam tubuh akan didistribusikan ke seluruh tubuh atau ke organ tertentu yang akan menjadi sasaran utama ketoksikan zat tersebut. Organ yang menjadi sasaran utama ketoksikan sebuah zat adalah hepar dan ginjal. Pengujian beberapa parameter darah yang diantaranya kadar protein, albumin dan globulin darah akan menunjukkan kondisi fisik dan patologis kesehatan. Sel hepar merupakan jaringan yang menjadi tujuan utama radikal bebas dikarenakan di dalam hepar terjadi sebuah proses metabolisme senyawa xenobiotik (Sasongko, 2017).

Protein plasma yang telah diidentifikasi dan mempunyai jumlah 70% dari darah albumin, globulin, dan fibrinogen. Jumlah plasma darah yaitu 55-70% total darah. Hepar mensintesa dan melepaskan lebih dari 90% protein plasma (Martini *et al*, 1992).

Menurut (Rostini, 2009) Keseluruhan total <sup>222</sup> protein dalam darah terdiri dari albumin dan globulin. Dari albumin dan globulin dapat terpisah menjadi beberapa bagian protein yang berbeda. Dengan metode tertentu albumin dapat terpisah menjadi enam bagian sedangkan fraksi globulin mampu terpisah menjadi tiga kelompok utama.

**a. Total Protein**

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



protein serum normal *Rattus norvegicus* adalah 6-8 g/dL (Murray *et al*, 2003).

Total protein merupakan kumpulan unsur-unsur kimia darah di dalam plasma atau serum. Penting untuk mengetahui fraksi protein dalam tubuh, baik dalam keadaan meningkat atau menurun. Karena keadaan tersebut berhubungan dengan status kesehatan tubuh, baik dalam kondisi sehat atau sedang mengalami suatu penyakit (Kaslow, 2010).

Total protein akan mengalami peningkatan apabila mengalami infeksi kronis, hypofungsi dari kelenjar adrenal, kegagalan fungsi hati, penyakit kolagen pada pembuluh darah, hypersensitif (alergi), dehidrasi, penyakit saluran pernafasan (sesak nafas), hemolisis, kecanduan alkohol, dan leukimia (Kaslow 2010).

Total protein juga dapat mengalami penurunan, biasanya penurunan ini disebabkan oleh <sup>87</sup> malnutrisi dan malabsorpsi, penyakit hepar, diare kronis maupun non kronis, terbakar, ketidakseimbangan hormon, penyakit ginjal (proteinuria), rendahnya albumin, rendahnya globulin dan adanya kehamilan (Kaslow, 2010).

#### **b. Albumin**

Albumin merupakan protein utama dalam plasma manusia ( $\pm 4,5\text{g/dl}$ ), mempunyai BM sekitar 69.000 dan menyusun sekitar 60% dari total protein plasma. <sup>145</sup> Sekitar 40% dari albumin terdapat dalam plasma, dan 60% lainnya ditemukan dalam ruang ekstraselular. Hati menghasilkan sekitar 25% dari total sintesis protein hepatik dan separuh dari seluruh protein yang disekresikan organ tersebut. Albumin pada mulanya disintesis sebagai preprotein. Peptida melepaskan sinyalnya ketika preproprotein melintas ke dalam sistem retikulum endoplasma kasar, dan heksapeptida pada ujung terminal-N yang dihasilkan kemudian dipecah lebih lanjut di sepanjang lintasan

sekretorik. Sintesis albumin mengalami penekanan pada sejumlah penyakit, khususnya pada penyakit hepar. Plasma darah penderita penyakit hepar seringkali memperlihatkan penurunan pada rasio albumin terhadap globulin (rasio A:G menurun). Sintesis albumin akan mengalami penurunan yang relatif dini pada keadaan malnutrisi protein, seperti kwashiorkor (Murray *et al*, 2003).

Berdasarkan keterangan (Rostini, 2009), albumin mampu terpisah menjadi enam bagian. Enam bagian tersebut yaitu albumin, alfa-1 globulin, alfa-2 globulin, beta-1 globulin, beta-2 globulin, dan gamma globulin. Di dalam plasma darah setiap komponen protein tersebut memiliki nilai normal sebagai berikut; Albumin 60,0-71,0% atau 4,3-5,1g/dL; Alfa-1 globulin 1,4-2,7% atau 0,10-0,20g/dL; alfa-2 globulin 7,0-11,0% atau 0,5-0,8g/dL; Beta-1 globulin 6,0-9,0% atau 0,4-0,6g/dL; Beta-2 globulin 2,0-5,0% atau 0,1-0,4g/dL; gamma globulin 8,0-16,0% atau 0,6-1,20g/dL.

Albumin manusia yang mature terdiri atas satu rantai polipeptida yang tersusun dari 35 asam amino dan mengandung 17 buah ikatan disulfida. Dengan menggunakan protease, albumin dapat dibagi lagi menjadi 3 dominan yang masing-masing memiliki fungsi yang berbeda. Albumin mempunyai bentuk elips, yang berarti protein ini tidak akan banyak meningkatkan viskositas (kekeruhan) plasma sebagaimana yang terjadi pada molekul berbentuk memanjang seperti fibrinogen. Karena BM-nya yang relatif rendah ( $\pm 69.000$ ) dan konsentrasinya yang tinggi, albumin diperkirakan bertanggung jawab atas 75-80% dari tekanan osmotik pada plasma manusia. Hasil penelitian elektroforesis memperlihatkan bahwa plasma mengalami penurunan pada orang-orang tertentu yang kekurangan albumin. Orang-orang ini dikatakan menunjukkan analbuminemia. Salah satu penyebab keadaan ini adalah mutasi yang mempengaruhi pemisahan.

Penderita analbuminemia hanya memperlihatkan gejala demam yang sedang, kendati ada kepercayaan bahwa albumin merupakan faktor penentu utama tekanan osmotik plasma. Dalam keadaan ini diperkirakan jumlah protein plasma yang lain akan meningkat untuk mengimbangi penurunan albumin (Murray *et al*, 2003).

Fungsi albumin yang penting lainnya adalah kemampuannya untuk mengikat berbagai macam ligand. Ligand ini mencakup asam lemak bebas (FFA), kalsium, hormon steroid tertentu, bilirubin dan sebagian triptopan plasma. Disamping itu, albumin mengikat  $\pm 10\%$  dari total tembaga plasma, dan sisanya terikat dalam seruloplasmin. Sejumlah obat, termasuk sulfonamida, penisilin, dikumarol dan aspirin terikat dengan albumin; hal ini mempunyai implikasi farmakologis yang penting (Murray *et al*, 2003).

Peningkatan konsentrasi albumin umumnya disebabkan oleh naik-turunnya volume darah. Penurunan konsentrasi albumin dalam darah tidak hanya disebabkan oleh penurunan sintesisnya, namun juga melibatkan multifaktor yang meliputi kerusakan albumin, kebocoran ekstravaskuler dan asupan protein. Menurut (Irfan *et al*, 2014), konsentrasi albumin dapat menyebabkan penurunan dehidrasi kronis, penyakit hipotyroid, malnutrisi (defisiensi protein), polidipsi, gejala kerusakan ginjal, *protein losing enteropathy*, terbakar, kegagalan fungsi hepar dan ketidakcukupan hormon anabolik (hormon pertumbuhan).

### c. Globulin

Globulin merupakan salah satu komponen penting yang juga terdapat dalam protein plasma. Berguna untuk sirkulasi ion, hormon dan asam lemak. Beberapa jenis globulin mengikat hemoglobin, beberapa lainnya mengikat zat besi, berfungsi untuk melawan infeksi dan bertindak sebagai faktor koagulasi. Konsentrasi globulin dapat

meningkat akibat infeksi kronis (parasit, bakteri atau virus), penyakit hepar (sirosis, penyumbatan saluran empedu), sindrom karsinoid, radang sendi atau reumatik, ulkus pada kolon, myeloma dan leukimia, penyakit autoimun dan gagal ginjal (Irfan *et al*, 2014).

Keberadaan globulin dalam plasma menjadi penting karena merupakan bagian dari total protein dalam plasma dan juga menjadi salah satu indikator ketidakseimbangan total kandungan protein dalam tubuh. Pada kondisi tubuh terpapar suatu zat toksik, sistem imun tubuh akan melawan infeksi termasuk juga hepar. Mekanisme ini akan mengakibatkan terjadinya kerusakan pada sel-sel hepar dan akhirnya akan menurunkan fungsi hepar dalam sintesa protein. Globulin yang juga merupakan bagian dari protein kemudian akan menurun kadarnya (Irfan *et al*, 2014).

Jika dilakukan analisis menggunakan metode elektroforesis globulin akan terbagi ke dalam beberapa kelompok utama. Globulin memiliki tiga kelompok utama yaitu; Alfa globulin, beta globulin, dan gamma globulin. Dari fraksi-fraksi tersebut terdapat penyusun yang berbeda yaitu; alfa globulin yang terdiri dari alfa-1 globulin dan alfa-2 globulin. Beta globulin terdiri dari beta-1 globulin dan beta-2 globulin, sedangkan gamma globulin tidak dapat dipisah menjadi komponen lain. Setiap bagian dari protein tersebut memiliki fungsi yang berbeda-beda. Gelombang alfa-1 globulin adalah molekul alfa-1 antitrypsin, yang menjadi penghambat protease (protease inhibitor) dan menginaktifkan enzim tripsin dalam darah. Alfa-2 globulin yang terdiri dari dua protein plasma akan berperan saat terjadi penghancuran eristrosit dan menjadi penghambat protease. Beta globulin yang terbagi menjadi dua yaitu beta-1 dan beta-2 globulin berperan dalam transfer molekul dan pengangkutan kolesterol ke dalam sel. Dalam protein beta globulin terdapat sebuah komponen



pelengkap yang dikenal sebagai fibrinogen. Bagian dari kelompok globulin lainnya adalah gamma globulin yang terdiri dari IgG, IgA, IgD, IgE, dan IgM yang dari masing-masing komponen tersebut memiliki fungsi faal sebagai antibodi yang berperan antigen yang khas spesifiknya. Pada umumnya gamma globulin lebih dikenal dengan antibodi (Rostini, 2009).

### 7.3 Ikatan Obat dengan Protein

Banyak obat berinteraksi dengan protein plasma, jaringan atau makromolekul lain seperti melanin dan DNA membentuk suatu kompleks obat-makromolekul. Pembentukan kompleks ini sering disebut *ikatan obat protein*. Ikatan obat protein dapat merupakan proses *reversibel* atau *irreversibel*. Ikatan obat protein yang irreversibel umumnya merupakan hasil aktivasi kimia obat yang kemudian berikatan kuat dengan protein atau makromolekul dengan ikatan kimia kovalen. Ikatan obat protein yang irrevesibel terdapat pada jenis tertentu dari toksisitas obat yang dapat terjadi dalam jangka waktu panjang, seperti dalam kasus karsinogenik-kimia, atau dalam jangka waktu relatif pendek seperti dalam kasus obat-obat yang membentuk produk-antara kimia yang reaktif. Sebagai contoh, hepatoksisitas dari asetaminoven dosis tinggi disebabkan oleh pembentukan metabolit-antara yang reaktif yang berinteraksi dengan protein hepar (Shargel, 1988).

Sebagian besar obat berikatan atau membentuk kompleks dengan protein dan berproses secara reversibel. Ikatan obat protein yang reversibel ini menunjukkan bahwa obat mengikat protein dengan ikatan kimia yang lebih lemah, seperti ikatan hidrogen atau gaya Van der Waak. Asam-asam amino yang menyusun rantai protein mempunyai gugus hidroksil, karboksil, atau gugus lain yang tersedia untuk berinteraksi dengan obat secara reversibel (Shargel, 1988).



Komponen utama protein plasma yang bertanggung jawab terhadap ikatan obat adalah albumin. Ikatan obat protein yang reversibel merupakan hal yang sangat menarik dalam farmakokinetik. Obat yang terikat protein merupakan suatu kompleks besar yang tidak dapat melewati membran sel dengan mudah, oleh karena itu mempunyai distribusi yang terbatas. Secara lebih lanjut, obat yang terikat protein adalah tidak aktif secara farmakologik dan tidak tersedia untuk kegunaan terapeutik. Sebaliknya obat bentuk bebas atau tidak terikat dapat melewati membran sel dan aktif secara terapeutik. Penelitian untuk mengevaluasi secara seksama ikatan obat protein biasanya dilakukan secara *in vitro* dan umumnya dengan menggunakan protein yang dimumikan seperti albumin (Shargel, 1988).

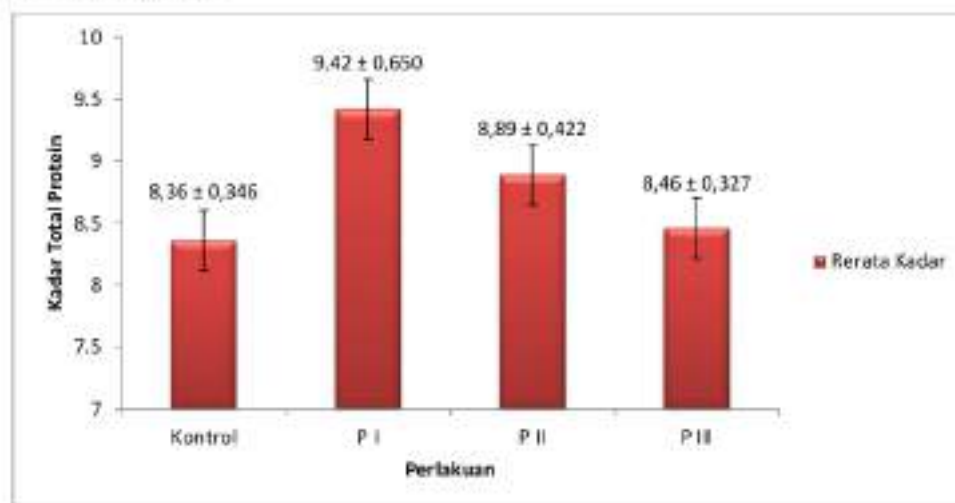
#### 7.4 Hasil Uji Kadar Total Protein

Dari penelitian yang telah dilakukan selama 28 hari didapatkan hasil rerata dari masing-masing parameter yaitu rerata kadar total protein, kadar albumin, dan kadar globulin. Berdasarkan pada penarikan kesimpulan hasil uji ANOVA apabila ( $P > 0,05$ ),<sup>4</sup> secara signifikan pada P I, P II, dan P III maka tidak beda nyata antara perlakuan dengan kontrol. Namun apabila sebaliknya ( $P < 0,05$ ),<sup>4</sup> maka berbeda nyata antara perlakuan dengan kontrol.

Pada tabel 4 yaitu tabel hasil uji ANOVA kadar total protein menunjukkan nilai rerata kadar total protein pada *Rattus norvegicus* yang telah dipapar dengan EMBTBM selama 28 hari secara subkronik. Pada tabel tersebut menunjukkan nilai rerata kadar total protein kontrol adalah 8.36 g/dL. Pada perlakuan I (P I) nilai rerata kadar total protein adalah 9.42 g/dL. Pada perlakuan II (P II) rerata kadar total protein mengalami peningkatan menjadi 9.89 g/dL dan pada perlakuan III (P III) menunjukkan nilai rerata kadar total protein 8.46 g/dL. Dari masing-masing perlakuan yaitu P I (9.42 g/dL), P II (8.89 g/dL), dan P III (8.46 g/dL) mengalami peningkatan dan penurunan yang tidak terlalu signifikan. Perbedaan antara kontrol, P I, P II, dan P III memiliki selisih  $\pm 1$  g/dL.

Nilai P hitung pada hasil uji ANOVA rerata kadar total protein yang ditunjukkan oleh tabel 4 adalah 0,050. Jika diamati pada tabel tersebut maka dapat disimpulkan bahwa ( $P > 0,05$ ), yang menandakan apabila perlakuan P I (9,42 g/dL), P II (8,89 g/dL), dan P III (8,46 g/dL) tidak beda nyata (<sup>59</sup> jika dibandingkan dengan nilai rerata kadar total protein kontrol (8,36 g/dL). Karena memiliki nilai P hitung yang lebih besar dari F tabel ( $P > 0,05$ ), maka dapat diketahui bahwa  $H_0$  diterima. Pemaparan EMBTBM tidak memberikan efek toksik terhadap kadar total protein pada *Rattus norvegicus*, dan dapat diketahui bahwa pemaparan EMBTBM selama 28 hari secara subkronik aman terhadap kadar total protein dalam plasma darah.

Berikut adalah hasil uji ANOVA rerata kadar total protein yang disajikan dalam histogram.



Gambar 7.2 Histogram Total Protein

### 7.5 Hasil Uji Kadar Albumin

Berikut adalah hasil uji rerata kadar albumin plasma darah pada *Rattus norvegicus* yang telah dipapar dengan EMBTBM selama 28 hari secara subkronik yang ditunjukkan dan dapat diamati pada tabel 5.

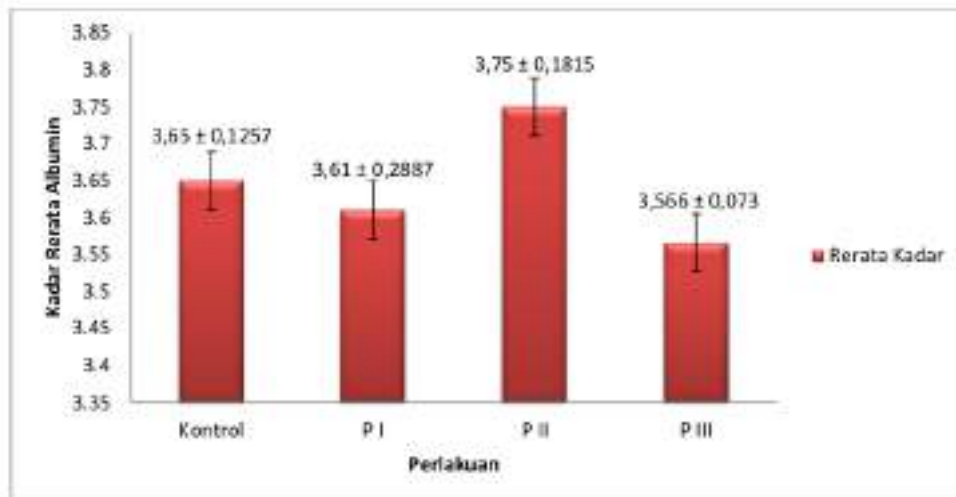
Berdasarkan pada penarikan kesimpulan hasil uji ANOVA apabila ( $P > 0,05$ ), secara signifikan pada P I, P II, dan P III maka tidak beda nyata antara

perlakuan dengan kontrol. Namun apabila sebaliknya ( $P < 0,05$ ),<sup>4</sup> maka berbeda nyata antara perlakuan dengan kontrol.

Pada tabel 5 yaitu tabel hasil uji ANOVA kadar albumin menunjukkan nilai rerata kadar albumin pada *Rattus norvegicus* yang telah dipapar dengan EMBTBM selama 28 hari secara subkronik. Pada tabel tersebut menunjukkan nilai rerata kadar albumin kontrol adalah 3,65 g/dL. Pada perlakuan I (P I) nilai rerata kadar albumin adalah 3,61 g/dL. Pada perlakuan II (P II) rerata kadar albumin mengalami peningkatan menjadi 3,75 g/dL dan pada perlakuan III (P III) menunjukkan nilai rerata kadar albumin adalah 3,56 g/dL. Dari masing-masing perlakuan yaitu P I (3,61 g/dL), P II (3,75 g/dL), dan P III (3,56 g/dL) mengalami peningkatan dan penurunan yang tidak terlalu signifikan. Perbedaan antara kontrol, P I, P II, dan P III memiliki selisih  $\pm 0,1$  g/dL.

Nilai P hitung pada hasil uji ANOVA rerata kadar albumin yang ditunjukkan oleh tabel 5 adalah 0,285. Jika diamati pada hasil tabel tersebut maka dapat disimpulkan bahwa ( $P > 0,05$ ),<sup>4</sup> yang menandakan apabila perlakuan P I (3,61 g/dL), P II (3,75 g/dL), dan P III (3,56 g/dL) tidak beda nyata (<sup>NS</sup> jika dibandingkan dengan nilai rerata kadar total protein kontrol (3,65 g/dL). Karena memiliki nilai P hitung yang lebih besar dari F tabel ( $P > 0,05$ ),<sup>48</sup> maka dapat diketahui bahwa  $H_0$  diterima. Pemaparan EMBTBM tidak memberikan efek toksik terhadap kadar albumin pada *Rattus norvegicus*, dan dapat diketahui bahwa pemaparan EMBTBM selama 28 hari secara subkronik aman terhadap kadar albumin dalam plasma darah.

Berikut adalah hasil uji ANOVA rerata kadar albumin yang disajikan dalam histogram.



Gambar 7.3 Histogram Kadar Albumin

#### 7.6 Hasil Uji Kadar Globulin

Berikut adalah hasil uji rerata kadar globulin plasma darah pada *R. norvegicus* yang telah dipapar dengan EMBTBM selama 28 hari secara subkronik yang ditunjukkan dan dapat diamati pada tabel 6.

Berdasarkan pada penarikan kesimpulan hasil uji ANOVA apabila ( $P > 0,05$ ),<sup>a</sup> secara signifikan pada P I, P II, dan P III maka tidak beda nyata antara perlakuan dengan kontrol. Namun apabila sebaliknya ( $P < 0,05$ ),<sup>a</sup> maka berbeda nyata antara perlakuan dengan kontrol.

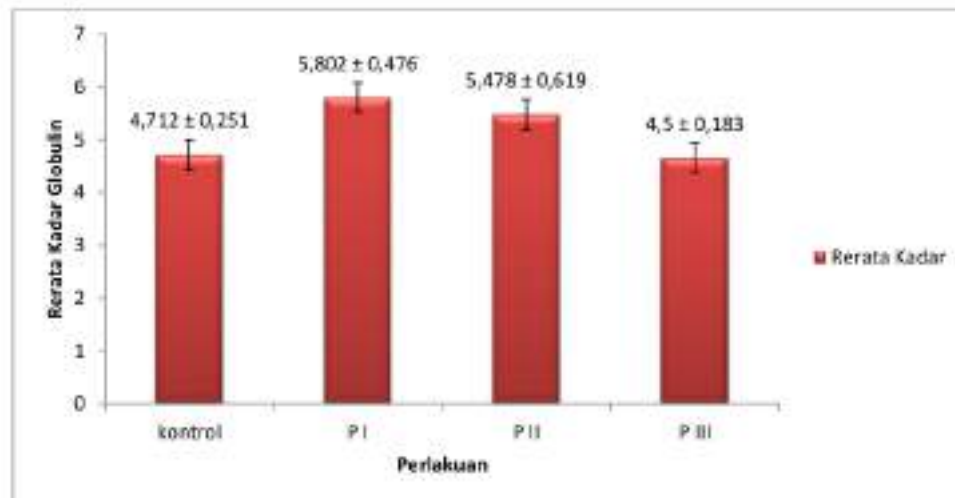
Pada tabel 6 yaitu tabel hasil uji ANOVA kadar globulin menunjukkan nilai rerata kadar globulin pada *Rattus norvegicus* yang telah dipapar dengan EMBTBM selama 28 hari secara subkronik. Pada tabel tersebut menunjukkan nilai rerata kadar globulin kontrol adalah 4.71 g/dL. Pada perlakuan I (P I) nilai rerata kadar globulin adalah 5.80 g/dL. Pada perlakuan II (P II) rerata kadar globulin mengalami penurunan menjadi 5.47 g/dL dan pada perlakuan III (P III) menunjukkan nilai rerata kadar globulin adalah 4.66 g/dL. Dari masing-masing perlakuan yaitu P I (5.80 g/dL), P II (5.47 g/dL), dan P III (4.66 g/dL) mengalami peningkatan dan penurunan yang tidak



terlalu signifikan. Perbedaan antara kontrol, P I, P II, dan P III memiliki selisih  $\pm 1$  g/dL.

Nilai P hitung pada hasil uji ANOVA rerata kadar globulin yang ditunjukkan oleh tabel 6 adalah 0,005. Jika diamati pada hasil tabel tersebut maka dapat disimpulkan bahwa ( $P < 0,05$ ),<sup>59</sup> yang menandakan apabila perlakuan P I (5,80 g/dL), P II (5,47 g/dL), dan P III (4,66 g/dL) berbeda nyata (<sup>NS</sup> jika dibandingkan dengan nilai rerata kadar globulin kontrol (4,71 g/dL). Karena memiliki nilai P hitung yang lebih kecil dari F tabel ( $P < 0,05$ ),<sup>48</sup> maka dapat diketahui bahwa  $H_0$  ditolak. Pemaparan EMBTBM memberikan efek toksik terhadap kadar globulin pada *Rattus norvegicus*, dan dapat diketahui bahwa pemaparan EMBTBM selama 28 hari secara subkronik memiliki pengaruh terhadap peningkatan dan penurunan kadar albumin dalam plasma darah.

Berikut adalah hasil uji ANOVA rerata kadar globulin yang disajikan dalam histogram.



**Gambar 7.4 Histogram Kadar Globulin**

<sup>98</sup> Benalu teh (*Scurrula atropurpurea* (Blume) Danser) dan benalu mangga (*Dendrothoe pentandra* (L.) Miq.) adalah dua jenis spesies tumbuhan yang hidup sebagai parasit dan tumbuh melekat pada tubuh inang. *S. atropurpurea*



dan *D. pentandra* termasuk pada suku <sup>79</sup> *Loranthaceae*. Suku *Loranthaceae* merupakan hemiparasit, melekat pada tumbuhan inang dengan haustoria yang banyak atau merupakan kompleks haustoria primer tunggal. Suku *Loranthaceae* umumnya memiliki daun yang <sup>73</sup> berhadapan dan kadang-kadang berseling. Perbungaan pada suku *Loranthaceae* umumnya aksiler jarang <sup>56</sup> sekali terminal. Bakal buah tenggelam, tangkai putik dan kepala putik tunggal. Buah menyerupai beri. Berbiji satu dan dikelilingi oleh lapisan lekat di luar berkas vaskuler (Uji *et al.*, 2012).

Dari notabene yang hidup sebagai tumbuhan jenis benalu dan bergantung pada tanaman lain sebagai inang, tumbuhan benalu termasuk *S. atropurpurea* dan *D. pentandra* menjadi momok bagi masyarakat sekitarnya. Menurut persepsi masyarakat pada umumnya benalu adalah tumbuhan pengganggu yang tidak memiliki manfaat. Beberapa masyarakat bahkan sampai merusak dan membuang tumbuhan benalu yang dianggap sebagai tumbuhan yang merugikan dan dapat mengganggu tanaman lain atau tanaman budidaya. Namun hal tersebut sekarang dapat diantisipasi dengan adanya <sup>17</sup> penelitian ini. Penelitian ini adalah penelitian lanjutan yang sebelumnya dilakukan oleh Athiroh dan Permatasari (2012) yang menyatakan bahwa benalu teh telah banyak dimanfaatkan sebagai obat tradisional terhadap berbagai penyakit dan memiliki aktivitas kimia yaitu antioksidan. Penelitian tersebut sangat relevan dengan firman Allah yang terdapat pada QS. Ali 'Imron : 191 yang artinya "ya Tuhan kami, tidaklah Engkau menciptakan semua ini sia-sia, Mahasuci Engkau, lindungilah kami dari azab neraka". Berdasarkan ilmu Al Qur'an yang telah Allah jelaskan dan didukung dengan penelitian yang telah teruji maka tumbuhan benalu pun memiliki manfaat bagi kehidupan manusia, khususnya *S. atropurpurea* dan *D. pentandra*.

Selain itu dalam penelitiannya Athiroh dan Permatasari (2012) juga menyebutkan bahwa pada *S. atropurpurea* terdapat sebanyak 16 bahan

bioaktif yang berperan sebagai antioksidan. Sedangkan menurut Sembiring *et al* (2016) senyawa yang terdapat pada *D. pentandra* juga berperan sebagai antioksidan. Dari beberapa penelitian sebelumnya menyatakan bahwa *S. atropurpurea* dan *D. pentandra* adalah tanaman yang mampu menjadi kandidat sediaan obat herbal dikarenakan terdapat beberapa senyawa di dalam keduanya yang memiliki aktivitas kimia sebagai antioksidan.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis profil protein yang meliputi kadar total protein, kadar albumin dan kadar globulin pada serum darah tikus wistar betina *Rattus norvegicus* setelah dilakukan pemaparan EMBTBM secara subkronik selama 28 hari. Hasil penelitian ini dibagi ke dalam tiga sub pembahasan yaitu hasil uji kadar total protein, hasil uji kadar albumin, dan hasil uji kadar globulin. Hasil uji kadar total protein pada serum tikus wistar betina secara berturut-turut adalah kontrol (8.36 g/dL) dan untuk masing-masing perlakuan yaitu P I (9.42 g/dL), P II (8.89 g/dL), dan P III (8.46 g/dL). Hasil uji kadar albumin pada serum tikus wistar betina secara berturut-turut adalah kontrol (3.65 g/dL) dan pada masing-masing perlakuan yaitu P I (3.61 g/dL), P II (3.75 g/dL), dan P III (3.56 g/dL). Hasil uji kadar globulin pada serum tikus wistar betina secara berturut-berturut adalah kontrol (4.71 g/dL) dan untuk masing-masing perlakuan yaitu P I (5.80 g/dL), P II (5.47 g/dL), dan P III (4.66 g/dL). Dari hasil tersebut dilakukan uji statistik analisis varian terhadap kontrol dengan setiap kelompok perlakuan. Untuk total protein menunjukkan *not significant* (<sup>NS</sup> atau tidak beda nyata antara tikus kontrol dengan seluruh kelompok tikus yang diberikan perlakuan yaitu P I, P II, dan P III. Untuk kadar albumin menunjukkan *not significant* (<sup>NS</sup> atau tidak beda nyata antara tikus kontrol dengan seluruh kelompok tikus yang diberikan perlakuan yaitu P I, P II, dan P III. Untuk kadar globulin terjadi beda nyata (\* antara tikus kontrol dengan seluruh kelompok tikus yang diberikan perlakuan yaitu P I, P II, dan P III. Namun jika diperhatikan dari seluruh nilai yang ditunjukkan pada hasil uji

total protein, kadar albumin, dan kadar globulin peningkatan atau penurunan kadar yang terjadi tidak menunjukkan selisih kadar yang jauh berbeda antara kontrol dengan masing-masing perlakuan.

Uji toksisitas adalah suatu uji untuk mendeteksi suatu zat pada sistem biologi dan untuk memperoleh data dosis-respon yang khas dari sediaan uji. Selain itu uji toksisitas juga dapat memberikan informasi mengenai derajat bahaya sediaan uji tersebut apabila terjadi pemaparan pada manusia, sehingga dapat ditentukan dosis penggunaan yang aman bagi manusia (BPOM, 2014). Menurut Kanu *et al* (2016), zat toksik yang masuk ke dalam tubuh manusia akan didistribusikan melalui darah. Organ utama yang seringkali menjadi sasaran zat toksik tersebut adalah hepar dan ginjal.

Sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Sammad dan Athiroh (2017) bahwa kadar total protein dan albumin dalam darah dapat dijadikan parameter untuk mengetahui adanya kerusakan pada hepar yaitu dengan mengukur jumlah poliribosom (Retikulum Endoplasma) sintesa protein. Pada pengukuran kadar total protein dan albumin tidak terpengaruhi oleh makanan, jenis kelamin, ataupun umur. Jumlah kadar total protein yang normal pada serum darah tikus wistar betina adalah antara 6-8 g/dL. Sedangkan jumlah kadar albumin yang normal pada serum darah tikus wistar adalah mulai dari 3.8-5.0 g/dL.

Pada penelitian ini juga dilakukan uji toksisitas untuk mengetahui adanya efek toksik yang disebabkan oleh pemaparan EMBTBM (Ekstrak Metanolik Benalu Teh dan Benalu Mangga) selama 28 hari terhadap profil protein dalam serum darah tikus wistar betina. Rasio yang digunakan dalam EMBTBM adalah BT:BM = 3:1. Rerata kadar total protein dalam serum tikus wistar betina *R. norvegicus* di akhir penelitian yaitu kontrol (8.36 g/dL) sedangkan untuk masing-masing perlakuan yaitu P I (9.42 g/dL), P II (8.89 g/dL), P III (8.46 g/dL). Jika dibandingkan dengan kontrol perlakuan yang menunjukkan angka peningkatan total protein adalah P I (9.42 g/dL)

kemudian P II (8.89 g/dL) dan yang terakhir adalah P III (8.46 g/dL). Jika diamati secara saksama peningkatan yang signifikan ditunjukkan pada perlakuan P I (9.42 g/dL) dengan takaran dosis 250 mg/KgBB. Kemudian rerata kadar total protein mengalami penurunan sedikit demi sedikit pada perlakuan setelahnya yaitu di perlakuan P II (8.89 g/dL) dan perlakuan P III (8.46 g/dL). Menurut Kaslow (2010) Total protein merupakan kumpulan unsur-unsur kimia darah di dalam plasma atau serum. Penting untuk mengetahui fraksi protein dalam tubuh meningkat atau menurun karena berhubungan dengan status kesehatan tubuh itu sendiri apakah sehat atau sedang menderita suatu penyakit. Jika pada P I (9.42 g/dL) kadar total protein langsung mengalami peningkatan hingga sekitar 1 g/dL dari rerata kadar kontrol (8.36 g/dL), maka dapat diperhatikan pada dosis 250 mg/KgBB dapat menyebabkan peningkatan pada kadar total protein. Menurut Sammad dan Athiroh (2017), kadar normal total protein pada tikus normal adalah sekitar 6-8 g/dL. Jika peningkatan yang dialami hingga mencapai angka 9.42 g/dL maka perlu diperhatikan bahwa peningkatan yang signifikan bisa terjadi karena adanya kegagalan fungsi hati. Hal ini sesuai dengan yang disebutkan oleh Kaslow (2010), bahwa total protein akan mengalami peningkatan apabila mengalami infeksi kronis, hipofungsi dari kelenjar adrenal, kegagalan fungsi hati, penyakit kolagen pada buluh darah, hypersensitif (alergi), dehidrasi, penyakit saluran pernafasan (sesak nafas), hemolisis, kecanduan alkohol, dan leukimia. Dari beberapa hal yang dapat meningkatkan rerata kadar total protein adalah adanya kegagalan fungsi hati yang disebabkan oleh pemaparan EMBTBM. Sehingga penggunaan dosis 250 mg/KgBB masih memerlukan pengawasan lebih lanjut.

Pada P II (8.89 g/dL) rerata kadar total protein mengalami penurunan hingga 1 g/dL. Penurunan rerata kadar total protein juga terjadi pada P III (8.46 g/dL). Namun, penurunan yang terjadi dari P I (9.42 g/dL) menuju P II (8.89 g/dL) dan kemudian dari P II (8.89 g/dL) menuju P III (8.46 g/dL) tidak



disebabkan karena adanya gangguan pada fungsi hepar karena penurunan yang terjadi masih dalam batas rentang normal dan rerata kadar total protein pada P II (8.89 g/dL) dan P III (8.46 g/dL) tidak terpaut jauh jika dibandingkan dengan kontrol (8.36 g/dL). Jika diperhatikan dengan saksama selisih nilai rerata total protein antara kontrol, P I, P II, dan P III adalah  $\pm 1$  g/dL.

Kesimpulan yang didapatkan dari hasil uji ANOVA adalah nilai  $P > 0.05$  dengan nilai P hitung dari rerata kadar total protein adalah 0.050. Hasil tersebut menunjukkan bahwa antara kontrol dengan masing-masing perlakuan menunjukkan tidak beda nyata (<sup>NS</sup> sehingga pemaparan EMBTBM pada *R. norvegicus* tidak memberikan efek toksik pada total protein. Hal ini ditunjukkan dengan stabilnya rerata kadar total protein terutama pada P II (8.89 g/dL) dan P III (8.46 g/dL) yang tidak terpaut jauh dengan kontrol (8.36 g/dL). Jika pemaparan EMBTBM menunjukkan tidak beda nyata (<sup>NS</sup> maka EMBTBM dianggap aman dan tidak memberikan efek toksik terhadap total protein serum plasma darah tikus wistar. Selain itu dari hasil uji rerata kadar total protein juga memberikan informasi bahwa dosis terbaik yang dapat digunakan yaitu pada P III (8.46 g/dL) dengan takaran dosis 1000 mg/KgBB.

Parameter lain yang digunakan untuk mengetahui adanya kerusakan hepar atau adanya toksisitas yang disebabkan oleh pemaparan EMBTBM adalah albumin. Albumin merupakan salah satu fraksi utama penyusun serum plasma dalam darah. Karena jumlahnya yang hampir mendominasi serum darah maka peningkatan dan penurunan jumlahnya dapat dijadikan suatu parameter untuk mengetahui adanya efek toksik dari suatu sediaan uji. Rerata kadar albumin dalam serum tikus wistar betina *R. norvegicus* di akhir penelitian yaitu kontrol (3.65 g/dL) sedangkan untuk masing-masing perlakuan yaitu P I (3.61 g/dL), P II (3.75 g/dL), P III (3.56 g/dL). Jika dibandingkan dengan kontrol perlakuan yang menunjukkan angka peningkatan kadar albumin adalah P II (3.75 g/dL) dan kadar albumin yang



terendah yaitu pada P III (3.566 g/dL). Jika diamati secara saksama rerata kadar albumin dari masing-masing perlakuan tidak terpaut jauh jika dibandingkan dengan kontrol. Menurut Sammad dan Athiroh (2017) nilai kadar albumin yang normal pada serum darah *R. norvegicus* adalah antara  $\pm 3-5$  g/dL.

Kesimpulan yang didapatkan dari <sup>42</sup> hasil uji ANOVA adalah nilai  $P > 0.05$  dengan nilai P hitung dari rerata kadar albumin adalah 0.285. Hasil tersebut menunjukkan bahwa antara kontrol dengan masing-masing perlakuan menunjukkan tidak beda nyata (<sup>ns</sup> sehingga pemaparan EMBTBM pada *R. norvegicus* tidak memberikan efek toksik pada kadar albumin. Hal ini ditunjukkan dengan stabilnya rerata kadar albumin mulai dari P I (3.61 g/dL), P II (3.75 g/dL), dan P III (3.56 g/dL) yang nilainya hampir sama dengan kontrol (3.65 g/dL). Jika pemaparan EMBTBM menunjukkan tidak beda nyata (<sup>ns</sup> maka EMBTBM dianggap aman terhadap kadar albumin pada serum darah tikus wistar. Selain itu dari hasil uji rerata kadar albumin juga memberikan informasi bahwa dosis terbaik yang dapat digunakan yaitu pada P II (3.75 g/dL) dengan takaran dosis 500 mg/KgBB. Dosis tersebut dijadikan sebuah rekomendasi dikarenakan pada dosis 500 mg/KgBB rerata kadar albumin mengalami peningkatan yang tidak melebihi batas normal yaitu  $\pm 3-5$  g/dL. Pada penelitian ini peningkatan albumin disebabkan oleh normalnya kerja hepar dalam mensintesis total protein plasma. Kerja sintesis protein akan normal akibat turunnya tingkat kerusakan yang terjadi pada hepatosit.

Selain total protein dan kadar albumin protein plasma darah juga memiliki fraksi penyusun lain yang dapat digunakan sebagai penanda apabila terjadi toksisitas di dalam hepar adalah globulin. Globulin adalah protein plasma yang lebih sering dikenal sebagai antibodi. Sama halnya dengan total protein dan albumin, peningkatan dan penurunan rerata

kadaranya akan menunjukkan adanya gangguan pada tubuh khususnya organ hepar dan ginjal (Kaslow, 2010).

Rerata kadar globulin dalam serum tikus wistar betina *R. norvegicus* di akhir penelitian yaitu kontrol (4.71 g/dL) sedangkan untuk masing-masing perlakuan yaitu P I (5.80 g/dL), P II (5.47 g/dL), P III (4.66 g/dL). Jika dibandingkan dengan kontrol perlakuan yang menunjukkan angka peningkatan rerata kadar globulin adalah P I (5.80 g/dL) kemudian P II (5.47 g/dL). Jumlah rerata kadar globulin yang terendah ditunjukkan oleh P III (4.66 g/dL). Jika dibandingkan dengan rerata kadar globulin pada tikus normal yaitu kontrol (4.71 g/dL) rerata kadar globulin P I (5.80 g/dL) dan P II (5.47 g/dL) mengalami peningkatan kadar globulin hingga 1 g/dL. Sedangkan pada P III (4.66 g/dL) menunjukkan nilai rerata kadar globulin tidak memiliki selisih yang jauh jika dibandingkan dengan kontrol (4.71 g/dL).

Kesimpulan yang didapatkan dari <sup>42</sup> hasil uji ANOVA adalah nilai  $P < 0.05$  dengan nilai  $P$  hitung dari rerata kadar globulin adalah 0.005. Hasil tersebut menunjukkan bahwa antara kontrol dengan masing-masing perlakuan menunjukkan beda nyata ( $^*$ ) sehingga pemaparan EMBTBM pada *R. norvegicus* dapat memberikan efek toksik pada kadar globulin. Hal ini ditunjukkan dengan peningkatan rerata kadar total protein terutama pada P I (5.802 g/dL) dan P II (5.478 g/dL). Jika pemaparan EMBTBM menunjukkan beda nyata ( $^*$ ) maka EMBTBM dianggap belum dinyatakan aman terhadap stabilitas kadar globulin pada serum darah tikus wistar. Selain itu dari hasil uji rerata kadar globulin juga memberikan informasi bahwa dosis yang hampir sesuai dengan kontrol (4.712 g/dL) dan memiliki kemungkinan dapat dijadikan acuan yaitu pada P III (4.66 g/dL) dengan takaran dosis 1000 mg/KgBB.

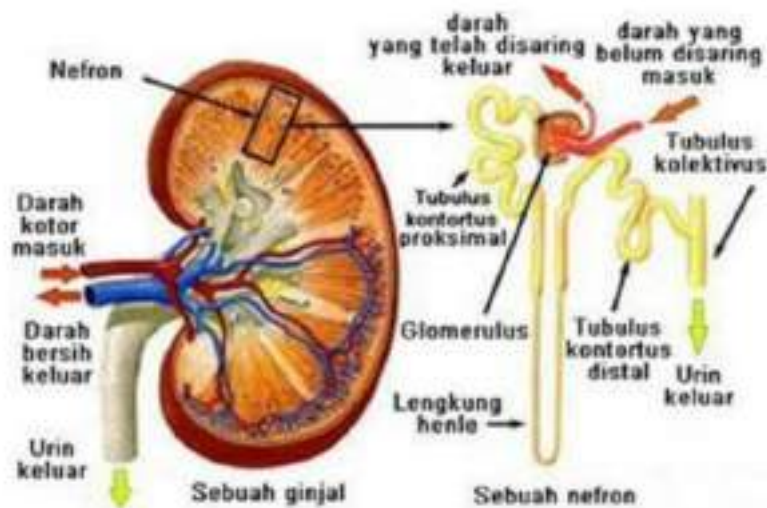
Dari tiga parameter yang diamati dua diantaranya menunjukkan hasil yang tidak beda nyata (*not significant*) ( $^{NS}$ ), maka hasil parameter globulin yang

menunjukkan beda nyata (\* yaitu adanya efek toksik yang mampu mempengaruhi stabilitas dapat diantisipasi. Dalam penelitian ini hasil uji ANOVA pada kadar globulin adalah tidak beda nyata (\*, hal tersebut menandakan bahwa antara tikus kontrol dengan tikus yang diberikan perlakuan memiliki perbedaan. Namun menurut (Healthoracle, 2014) peningkatan konsentrasi kadar globulin yang diikuti penurunan konsentrasi kadar albumin adalah suatu hal yang normal. Hasil uji kadar rerata albumin mengalami penurunan atau memiliki nilai rerata kadar yang lebih rendah dari rerata kadar globulin. Dari analisis tersebut maka kenaikan kadar globulin masih dapat dimasukkan pada kategori normal karena diikuti dengan adanya penurunan konsentrasi kadar albumin.

## **BAB VIII KOMBINASI BENALU TEH DAN BENALU MANGGA TERHADAP FUNGSI GINJAL**

### **8.1 Kajian Fungsi Ginjal**

Ginjal adalah sepasang organ nefroperitoneal yang integral dengan homeostatis tubuh dalam mempertahankan keseimbangan termasuk keseimbangan fisika dan kimia. Ginjal mengekskresi hormon dan enzim yang membantu pengaturan produksi eritrosit, tekanan darah serta metabolisme kalsium dan fosfor. Ginjal membuang sisa metabolisme dan menyesuaikan ekskresi air dan pelarut (Baradero, 2009).



Gambar 8.1 Ginjal (Sjaifullah, 2010)

Secara khusus fungsi ginjal dapat didasarkan dalam enam poin berikut ini, mengatur keseimbangan pH darah, meregulasi tekanan darah, memproses vitamin D sehingga dapat distimulasi oleh tulang, membuang racun dan produk buangan limbah dari darah, racun didalam darah, diantaranya urea dan uric acid, menjaga kebersihan darah dengan meregulasi semua cairan (air dan garam) di dalam tubuh, memproduksi hormonerythropoietin yang bertugas memproduksi sel darah merah di tulang. Pemeriksaan fungsi ginjal dapat dilakukan dengan menghitung LFG. Kecepatan filtrasi glomerulus dapat didefinisikan sebagai volume filtrat yang masuk kedalam kapsul bowman per satuan waktu. LFG relatif konstan dan memberi indikasi kuat mengenai kesehatan ginjal. Proses filtrasi di glomeruli terjadi secara pasif. Kecepatan filtrasi glomerulus ditentukan oleh tiga faktor, yaitu keseimbangan tekanan yang bekerja pada dinding kapiler, kecepatan aliran plasma melalui glomerulus dan permeabilitas serta adanya luas permukaan kapiler yang menurunkan LFG. Nilai rata-rata untuk LFG adalah berkisar 90-120 ml/ mnt/ 1,73 m<sup>2</sup> (Sacher, 2004).



Pengukuran LFG dapat dilakukan apabila ada zat yang secara bebas dan mudah difiltrasi di glomerulus dan tidak mengalami reabsorpsi, sekresi atau perubahan melalui cara apapun, sebelum zat tersebut muncul di urin. LFG yang diukur dari kreatinin dan volume urin hanyalah merupakan perkiraan dari LFG sebenarnya, akibat sejumlah kecil kreatinin yang berpindah dari cairan per tubulus kedalam sel-sel tubulus dan disekresikan kedalam lumen tubulus. Dengan demikian, LFG yang dihitung berdasarkan kreatinin akan sedikit lebih tinggi, karena lebih banyak kreatinin yang diekskresikan dalam urin daripada difiltrasi di glomerulus. Laju filtrasi glomerulus merupakan pengukuran spesifik untuk mengetahui kapasitas filtrasi glomerulus dan fungsi ginjal dengan rumus tes klirens kreatinin menurut formula Cockcroft-Gault.

## 8.2 Gangguan Fungsi Ginjal

Nefropati obstruktif (NO) adalah perubahan struktur anatomi disertai penurunan faal ginjal dengan perjalanan penyakit akut ataupun kronis. Gangguan fungsi ginjal yang lebih lanjut adalah gagal ginjal akut (GGA) adalah sindroma yang ditandai oleh penurunan laju filtrasi glomerulus secara mendadak dan cepat (hitungan jam-minggu) yang mengakibatkan terjadinya retensi produk sisa nitrogen seperti ureum dan kreatinin. Peningkatan kadar kreatinin serum 0,5 mg/dl dari nilai sebelumnya, penurunan CCT dihitung sampai 50 %, atau penurunan fungsi ginjal yang mengakibatkan kebutuhan akan dialisis (Davey, 2015).

Fungsi glomerulus-eliminasi toksin sisa metabolisme, variabel utama yang menggambarkan efisiensi ginjal dalam pembuangan zat sisa metabolisme adalah filtrasi glomerulus *glomerular filtration rate* (GFR). Tes yang paling digunakan untuk mengukur GFR adalah pengukuran kreatinin serum tidak linear, dan sangat penting untuk mengetahui bahwa penurunan GFR yang signifikan dapat terjadi sebelum terjadinya kenaikan serum.



Fungsi glomerulus-konservasi konstituen darah normal, fungsi glomerulus dapat terganggu sehingga protein plasma tidak dapat dipertahankan lagi. Kebocoran protein ini dapat bervariasi mulai dari yang ringan. Signifikan sebagai tanda adanya penyakit ginjal, sampai sangat berat yang berhubungan dengan *hipoalbuminemia* yang hebat serta edema yang cukup berat. Selain fungsi glomerulus yang terganggu. *Proteinuria* ringan dapat terjadi sebagai akibat gangguan fungsi tubulus dan fenomena *overflow* (misalnya mieloma, rantai ringan, leukimia akut, lisozimuria) (Davey, 2005).

### 8.3 Evaluasi Klinik Ginjal

Fungsi ginjal dapat dievaluasi dengan berbagai uji laboratorium secara mudah. Langkah awal dimulai dengan pemeriksaan urinalisis lengkap, termasuk pemeriksaan sedimen kemih. Berbagai informasi penting mengenai status fungsi ginjal dapat diperoleh dari urinalisis. Pengukuran kadar *Blood Urea Nitrogen* (BUN) dan kreatinin serum berguna untuk evaluasi gambaran fungsi ginjal secara umum. Dalam keterbatasannya kedua uji tersebut mampu membuat estimasi laju filtrasi glomerulus (LFG) yang akurat. Untuk menetapkan LFG yang lebih tepat dapat dilakukan pengukuran dengan klirens kreatinin atau klirens inulin (Sjaifullah, 2010).

### 8.4 Kajian Kreatinin

Kreatinin merupakan suatu zat sisa metabolisme yang terbentuk dari pemecahan kreatin. Kreatinin disintesis didalam hati dari metionin, glisin, dan arginin. Dalam otot rangka, kreatinin difosforilasi membentuk fosforil kreatin, merupakan simpanan energi bagi sintesis ATP, ATP yang dibentuk oleh glikolisis dan fosforilasi oksidatif yang bereaksi dengan kreatinin membentuk ADP dan fosfokreatinin yang mengandung ikatan fosfat energi yang tinggi. Fosfokreatinin dapat salingmemindahkan energi dengan ATP. Bila ATP banyak dalam sel, sebagian besar energinya digunakan untuk mensintesis fosfokreatin, sehingga terbentuk cadangan energi. Jika ATP

mulai habis, energi dalam fosfokreatin ditransfer kembali menjadi ATP. Jadi hubungan antara fosfokreatin dengan ATP bersifat reversibel. Hasil hubungan kreatin yaitu kreatinin yang sangat bergantung pada filtrasi glomerulus (Handoko, 2006).

#### 8.4.1 Mekanisme Metabolisme Kreatinin

Kreatinin terutama ditemukan di jaringan otot (94%). Kreatin dalam otot diambil dalam darah karena otot sendiri tidak mampu mensintesis kreatin. Kreatin darah berasal dari makanan dan biosintesis yang melibatkan berbagai organ terutama hati. Proses awal biosintesis kreatin berlangsung melibatkan asam amino arginin dan glisin. Kreatinin yang terbentuk ini kemudian akan berdifusi keluar sel otot untuk kemudian diekskresi dalam urine. Pembentukan kreatinin dari kreatin berlangsung secara konstan tidak ada mekanisme reuptake oleh tubuh. Sehingga sebagian besar kreatinin yang terbentuk dalam otot akan diekskresi lewat ginjal sehingga ekskresi kreatinin dapat digunakan untuk menggambarkan laju filtrasi glomerulus (LFG) walaupun tidak 100% sama dengan ekskresi inulin yang merupakan baku emas LFG. Meskipun demikian, sebagian (16%) dari kreatinin yang terbentuk dalam otot akan mengalami degradasi dan diubah kembali menjadi kreatin. Sebagian kreatin juga dibuang lewat jalur intestinal dan mengalami degradasi lebih lanjut oleh kreatinase bakteri usus. Kreatinase bakteri akan mengubah kreatin yang kemudian akan kembali masuk ke darah (*enteric cycling*) (Henry, 2011).

Glisin, arginin, dan metionin seluruhnya turut serta pada biosintesis kreatinin. Pemindehan gugus guanidine dari arginin kepada glisin, yang membentuk senyawa guanidoasetat (glukosiamina), berlangsung dalam ginjal tetapi tidak terjadi dalam hati atau otot jantung. Sintesis kreatinin diselesaikan lewat reaksi metilasi guanidoasetat oleh senyawa *S-adenosilmetionin* di hati dan proses non enzimatis berlangsung di otot

(Murry,2003).

<sup>131</sup> Kreatinin diproduksi dalam jumlah yang sama dan diekskresi melalui urin setiap hari. Dengan nilai normal kreatinin 0,5-1,5 mg/dL dan ureum 8-20 mg/dL (Rahman, 2013). <sup>91</sup> Kesehatan fungsi ginjal dapat dideteksi dari kadar kreatinin dan ureum di dalam darah. Makin tinggi kadarnya berarti makin besar kemungkinan terjadinya gangguan atau kegagalan fungsi ginjal, karena menunjukkan bahwa kemampuan ginjal mengeluarkan kedua zat tersebut sudah mulai berkurang (Handoko, 2006). Ekskresi kreatinin bagi wanita lebih kecil dari pria, karena bentuk otot pada wanita juga lebih kecil. Serum kreatinin merupakan indikator yang baik untuk memantau fungsi ginjal karena ekskresi kreatinin tidak dipengaruhi oleh diet, olahraga, sex, umur, dan hormon-hormon lain.

#### 8.4.2 Pemeriksaan Kreatinin di Darah

Pemeriksaan kreatinin di darah (serum) terdapat beberapa prosedur diantaranya penentuan jenis sampel untuk uji kreatinin darah adalah serum atau plasma heparin. Pengumpulan 3-5 ml sampel darah vena dalam tabung sentrifuge. Lakukan sentrifugasi dan pisahkan serum plasmanya. Mencatat jenis oleh yang dikonsumsi oleh penderita dianjurkan untuk tidak mengonsumsi daging merah terlebih dahulu. Kadar kreatinin diukur menggunakan spektrofotometer, fotometer atau *analyzer* kimiawi (Henry, 2011).

<sup>141</sup> Dewasa : 0,6-1,5 mg/dL (laki-laki) dan 0,5-1,0 dL (wanita)

Anak : 0,8-1,4 mg/dL (bayi baru lahir), 0,7-1,4 mg/dL (wanita)

Lansia : kadarnya mungkin berkurang akibat penurunan massa otot dan produksi kreatinin.

Masalah klinis yang diduga dapat terjadi pada hasil pemeriksaan kadar kreatinin adalah salah satunya terjadinya peningkatan kadar yaitu keadaan yang berhubungan dengan adanya peningkatan kadar kreatinin



seperti gagal ginjal akut dan subkronik, nekrosis tubulus akut, hipertensi dan lain-lain. Obat-obat yang dapat meningkatkan kadar kreatinin adalah Amfoterisin B, Kanamisin, metilisin, asam askorbat, obat kemoterapi dan lainnya (Bilfaqih, 2011).

Selain itu juga terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi hasil uji laboratorium kadar kreatinin yaitu pada penggunaan jenis obat-obatan tertentu yang dapat meningkatkan temuan laboratorium, kehamilan, aktivitas fisik yang berlebihan, konsumsi daging merah dalam jumlah besar dapat mempengaruhi temuan laboratorium.

Ureum merupakan produk akhir katabolisme protein dan asam amino yang diproduksi oleh hati dan didistribusikan melalui cairan intraseluler dan ekstraseluler ke dalam darah untuk kemudian difiltrasi oleh glomerulus (Gowda, 2010). Pengukuran ureum serum dapat digunakan untuk mengevaluasi fungsi ginjal, status hidrasi, menilai keseimbangan nitrogen, menilai progresivitas penyakit ginjal, dan menilai hasil hemodialisis (Edmund, 2010).

Beberapa metode telah dikembangkan untuk mengukur kadar ureum serum, yang sering digunakan adalah metode enzimatik. Enzim urease menghidrolisis ureum dalam sampel menghasilkan ion amonium yang kemudian diukur. Ada metode yang menggunakan dua enzim, yaitu enzim urease dan glutamat dehidrogenase (Frank, 2010).

Metode pemeriksaan ureum yang digunakan di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek adalah urease. Setiap pemeriksaan terdapat faktor interfering/pengganggu. Untuk metode urease pada pemeriksaan ureum faktor pengganggunya adalah (Riswanto, 2010): status dehidrasi, pemberian cairan yang berlebihan dapat menyebabkan kadar ureum rendah palsu, dan sebaliknya. Dehidrasi dapat memberikan temuan kadar ureum tinggi palsu. Diet rendah protein dan tinggi karbohidrat dapat menurunkan kadar ureum. Sebaliknya, diet tinggi protein dapat meningkatkan kadar ureum, kecuali

bila penderita banyak minum. Pengaruh obat (misalnya antibiotik, diuretik, antihipertensif) dapat meningkatkan kadar ureum.

Bahan pemeriksaan untuk pengukuran ureum serum dapat berupa plasma, serum, ataupun urin. Jika bahan plasma harus menghindari penggunaan antikoagulan natrium citrate dan natrium fluoride, hal ini disebabkan karena citrate dan fluoride menghambat urease. Ureum urin dapat dengan mudah terkontaminasi bakteri. Hal ini dapat diatasi dengan menyimpan sampel di dalam refrigerator sebelum diperiksa (Toussaint, 2012).

Peningkatan ureum dalam darah disebut azotemia. Kondisi gagal ginjal yang ditandai dengan kadar ureum plasma sangat tinggi dikenal dengan istilah uremia. Keadaan ini dapat berbahaya dan memerlukan hemodialisis atau transplantasi ginjal (Myres, 2012).

Peningkatan ureum dikelompokkan menjadi pra renal, renal, dan pasca renal. Azotemia pra renal adalah keadaan kadar ureum yang disebabkan oleh penurunan aliran darah di ginjal membuat ureum semakin sedikit saat difiltrasi. Beberapa faktor penyebabnya yaitu penyakit jantung kongestif, syok, perdarahan, dehidrasi, dan faktor lain (Myres, 2012). Peningkatan kadar ureum darah juga terjadi pada keadaan demam, diet tinggi protein, terapi kortikosteroid, perdarahan gastrointestinal karena peningkatan katabolisme protein. Penurunan fungsi ginjal juga meningkatkan kadar urea plasma karena ekskresi urea dalam urin menurun. Hal ini dapat terjadi pada gagal ginjal akut ataupun kronis, glomerulonefritis, nekrosis tubuler, dan penyakit ginjal lainnya. Azotemia pasca renal ditemukan pada obstruksi aliran urin akibat batu ginjal, tumor vesika urinaria, hiperplasia prostat, dan pada infeksi traktus urinarius berat (Edmund, 2010). Penurunan kadar ureum plasma dapat disebabkan oleh penurunan asupan protein dan penyakit hati yang berat. Pada kehamilan juga terjadi penurunan kadar ureum karena adanya peningkatan sintesis



protein (Gaedake, 2000).

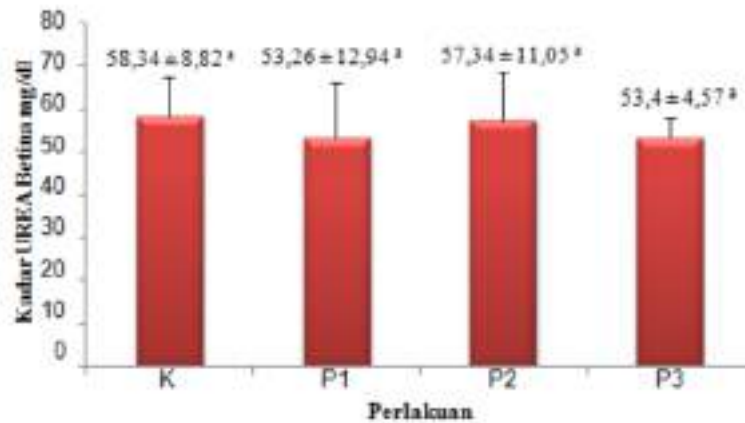
### 8.5 Hasil Uji Kadar Urea

Setelah dilakukan uji kadar urea pada tikus putih *Rattus norvegicus* yang telah diberikan ekstrak metanolik daun Benalu Teh (*Scurula atropurpurea* (Bl) Dans) dan Benalu Mangga (*Dendrophthoe pentandra*) (EMBTBM) selama 28 hari didapatkan hasil yang ditabulasikan berdasarkan perlakuan dari masing-masing kelompok yang disajikan dalam bentuk tabel sebagai berikut. Berdasarkan hasil analisis kadar urea menunjukkan bahwa kadar urea relatif normal berdasarkan biomarker ginjal. Terdapat peningkatan yang tidak signifikan di semua kelompok di setiap perlakuan. Hasil uji ANOVA analisis kadar urea menggunakan SPSS menunjukkan kadar urea pada kelompok P1 tidak berbeda nyata dengan kontrol karena teramati nilai rerata P1 lebih kecil dari kontrol dan masih berkisaran sama. Pada kontrol memiliki kadar rerata urea 58,34 mg/dL, sedangkan rerata kadar urea P2 57,34 mg/dL, berdasarkan uji ANOVA menunjukkan kelompok kontrol tidak berbeda nyata dengan kelompok P2. Pada kelompok P3 juga hampir memiliki kesamaan dengan kelompok P1 dengan nilai kadar urea 53,4 mg/dL sehingga kelompok P3 tidak berbeda nyata dengan kontrol hasil ini juga sesuai dengan uji ANOVA.

Pemberian EMBTBM terhadap tikus betina ternyata tidak berpengaruh terhadap kadar urea dalam tubuh. Teramati pada hasil analisis kadar urea pada kelompok P1 dengan dosis 250 mg/KgBB, kelompok P2 dengan dosis 500 mg/KgBB, dan kelompok P3 dengan dosis 1000 mg/KgBB tidak berbeda nyata dengan kontrol, dari ketiga perlakuan menunjukkan memiliki nilai rerata kadar urea yang hampir sepadan dan lebih rendah dari kontrol, hal ini juga berdasarkan uji ANOVA yang didapatkan nilai sig 0,718 yang lebih besar dari p hitung 0,05 sehingga semua perlakuan tidak berbeda nyata dengan kontrol.

Hasil analisis data secara statistik kadar urea tikus Wistar betina yang

dipapar EMBTBM secara subkronik selama 28 hari didapatkan histogram sebagai berikut:



Gambar 8.2 Histogram Uji ANOVA kadar urea pada *Rattus norvegicus* setelah diberi EMBTBM selama 28 hari (subkronik).

Keterangan :

K : Kontrol

P.1 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 250 mg/KgBB

P.2 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 500 mg/KgBB

P.3 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 1000 mg/KgBB

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

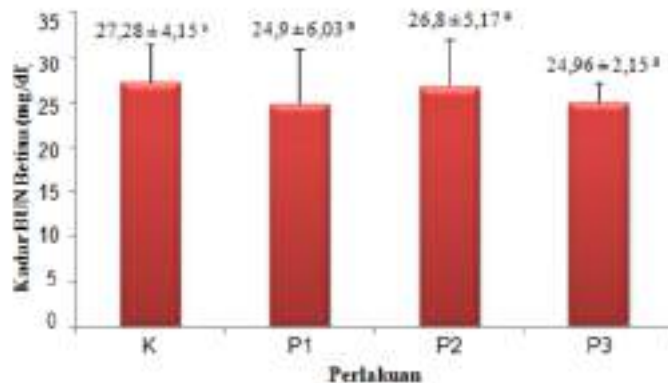
Penelitian ini menggunakan 3 perlakuan dan 1 kontrol, kelompok 1 (P1) dipapar EMBTBM dengan dosis 250 mg/KgBB, kelompok 2 (P2) dipapar EMBTBM dengan dosis 500 mg/KgBB, dan kelompok 3 (P3) dipapar EMBTBM dengan dosis 1000 mg/KgBB. Setiap perlakuan menggunakan 5 tikus untuk dijadikan ulangan. Pada kontrol (K) tanpa diberi EMBTBM rerata kadar urea adalah 58,34 mg/dL. Hasil rerata kadar urea kelompok P1 mengalami penurunan 53,26 mg/dL. Hasil rerata kadar urea kelompok P2 juga mengalami penurunan yaitu 57,34 mg/dL. Pada

kelompok P3 didapatkan rerata kadar urea yang hampir sama dengan kelompok P1 yaitu 53,4 mg/dL. Sehingga dari hasil kadar urea yang didapatkan menunjukkan tidak terjadi toksisitas pada tikus wistar betina dikarenakan tidak terjadi peningkatan kadar urea melainkan mengalami penurunan. Kerusakan ginjal atau terjadi toksik pada ginjal dapat ditandai dengan peningkatan kadar urea.

Berdasarkan hasil analisis kadar BUN menunjukkan bahwa kadar BUN relatif normal berdasarkan biomarker ginjal. Terdapat peningkatan yang tidak signifikan di semua kelompok di setiap perlakuan. Hasil uji ANOVA analisis kadar BUN menggunakan SPSS menunjukkan kadar BUN pada kelompok P1 tidak berbeda nyata dengan kontrol karena teramati nilai rerata P1 lebih kecil dari kontrol dan masih berkisaran sama. Pada kontrol memiliki kadar rerata BUN 27,28 mg/dL, sedangkan rerata kadar BUN P2 24,9 mg/dL, pada kelompok P3 juga hampir memiliki kesamaan dengan kelompok P1 dengan nilai kadar BUN 26,8 mg/dL sehingga kelompok P3 tidak berbeda nyata dengan kontrol hasil ini juga sesuai dengan uji ANOVA.

Pemberian EMBTBM terhadap tikus betina ternyata tidak berpengaruh terhadap kadar BUN dalam tubuh. Teramati pada hasil analisis kadar BUN pada kelompok P1 dengan dosis 250 mg/KgBB, kelompok P2 dengan dosis 500 mg/KgBB, dan kelompok P3 dengan dosis 1000 mg/KgBB tidak berbeda nyata dengan kontrol, dari ketiga perlakuan menunjukkan memiliki nilai rerata kadar BUN yang hampir sepadan dan lebih rendah dari kontrol, hal ini juga berdasarkan uji ANOVA yang didapatkan nilai sig 0,720 yang lebih besar dari p hitung 0,05 sehingga semua perlakuan tidak berbeda nyata dengan kontrol.

Hasil analisis data secara statistik kadar BUN tikus Wistar betina yang dipapar EMBTBM secara Subkronik selama 28 hari didapatkan histogram sebagai berikut:



**Gambar 8.3** Histogram Uji ANOVA kadar BUN pada *Rattus norvegicus* setelah diberi EMBTBM selama 28 hari (subkronik).

Keterangan :

K : Kontrol

P.1 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 250 mg/KgBB

P.2 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 500 mg/KgBB

P.3 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 1000 mg/KgBB

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

Penelitian ini menggunakan 3 perlakuan dan 1 kontrol, kelompok 1 (P1) dipapar EMBTBM dengan dosis 250 mg/KgBB, kelompok 2 (P2) dipapar EMBTBM dengan dosis 500 mg/KgBB, dan kelompok 3 (P3) dipapar EMBTBM dengan dosis 1000 mg/KgBB. Setiap perlakuan menggunakan 5 tikus untuk dijadikan ulangan. Pada kontrol (K) tanpa diberi EMBTBM rerata kadar BUN adalah 27,28 mg/dL. Sedangkan pada hasil rerata kadar BUN kelompok P1 mengalami penurunan 24,9 mg/dL. Selanjutnya pada kelompok P2 rerata kadar BUN juga mengalami penurunan yaitu 26,8 mg/dL. Selanjutnya pada kelompok P3 didapatkan rerata kadar BUN yang hampir sama dengan kelompok P1 yaitu 24,96 mg/dL. Dari hasil kadar BUN yang didapatkan menunjukkan tidak terjadi toksisitas pada tikus wistar

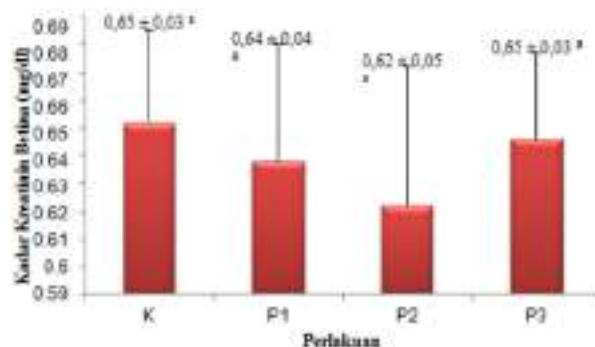


betina dikarenakan tidak terjadi peningkatan kadar BUN melainkan mengalami penurunan. Kerusakan ginjal atau terjadi toksik pada ginjal dapat ditandai dengan peningkatan kadar BUN.

Berdasarkan hasil analisis kadar kreatinin menunjukkan bahwa kadar kreatinin relatif normal berdasarkan biomarker ginjal. Terdapat peningkatan yang tidak signifikan di semua kelompok di setiap perlakuan. Hasil uji ANOVA analisis kadar kreatinin menggunakan SPSS menunjukkan kadar kreatinin pada kelompok P1 tidak berbeda nyata dengan kontrol karena teramati nilai rerata P1 lebih kecil dari kontrol dan masih berkisaran sama. Pada kontrol memiliki kadar rerata kreatinin 0,65 mg/dL, sedangkan rerata kadar kreatinin P2 0,62 mg/dL, berdasarkan uji ANOVA menunjukkan kelompok kontrol tidak berbeda nyata dengan kelompok P2. Pada kelompok P3 juga hampir memiliki kesamaan dengan kelompok P1 dengan nilai kadar 0,65 mg/dL sehingga kelompok P3 tidak berbeda nyata dengan kontrol hasil ini juga sesuai dengan uji ANOVA.

Pemberian EMBTBM terhadap tikus betina ternyata tidak berpengaruh terhadap kadar kreatinin dalam tubuh. Teramati pada hasil analisis kadar kreatinin pada kelompok P1 dengan dosis 250 mg/KgBB, kelompok P2 dengan dosis 500 mg/KgBB, dan kelompok P3 dengan dosis 1000 mg/KgBB tidak berbeda nyata dengan kontrol, dari ketiga perlakuan menunjukkan memiliki nilai rerata kadar kreatinin yang hampir sepadan dan lebih rendah dari kontrol, hal ini juga berdasarkan uji ANOVA yang didapatkan nilai sig 0,755 yang lebih besar dari p hitung 0,05 sehingga semua perlakuan tidak berbeda nyata dengan kontrol.





**Gambar 8.4** Histogram Uji ANOVA kadar kreatinin pada *Rattus norvegicus* setelah diberi EMBTBM selama 28 hari (subkronik).

Keterangan :

K : Kontrol

P.1 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 250 mg/KgBB

P.2 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 500 mg/KgBB

P.3 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 1000 mg/KgBB

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

Penelitian ini menggunakan 3 perlakuan dan 1 kontrol, kelompok 1 (P1) dipapar EMBTBM dengan dosis 250 mg/KgBB, kelompok 2 (P2) dipapar EMBTBM dengan dosis 500 mg/KgBB, dan kelompok 3 (P3) dipapar EMBTBM dengan dosis 1000 mg/KgBB. Setiap perlakuan menggunakan 5 tikus untuk dijadikan ulangan. Pada kontrol (K) tanpa diberi EMBTBM rerata kadar kreatinin adalah 0,65 mg/dL. Pada hasil rerata kadar kreatinin kelompok P1 mengalami penurunan 0,64 mg/dL. Pada kelompok P2 rerata kadar kreatinin juga mengalami penurunan yaitu 0,62 mg/dL. Selanjutnya pada kelompok P3 didapatkan rerata kadar kreatinin yang hampir sama dengan kelompok P1 yaitu 0,65 mg/dL. Dari hasil kadar kreatinin yang didapatkan menunjukkan tidak terjadi toksisitas pada tikus wistar betina dikarenakan tidak terjadi peningkatan kadar kreatinin melainkan

mengalami penurunan. Kerusakan ginjal atau terjadi toksik pada ginjal dapat ditandai dengan peningkatan kadar kreatinin. Berdasarkan hasil uji analisa ANOVA didapatkan nilai signifikan ( $p \geq 0,05$ ).

**Tabel 8.1 Hasil Biokimia Darah Tikus setelah Pemberian Kombinasi Benalu Teh dan Benalu Mangga terhadap Fungsi Ginjal.**

Perlakuan	BUN (mg/dL)	Urea (mg/dL)	Kreatinin (mg/dL)
Kontrol (K)	27,28 ± 4,15 ns	58,34 ± 8,82 ns	0,65 ± 0,03 ns
P.1 (250 mg/kgBB)	24,9 ± 6,03 ns	53,26 ± 12,94 ns	0,64 ± 0,04 ns
P.2 (500 mg/kgBB)	26,8 ± 5,17 ns	57,34 ± 11,05 ns	0,62 ± 0,05 ns
P.3 (1000 mg/kgBB)	24,96 ± 2,15 ns	53,4 ± 4,57 ns	0,65 ± 0,03 ns

Keterangan :

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

Berdasarkan hasil kadar BUN dan Urea tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dan perlakuan ( $p < 0,05$ ) meskipun pada kelompok kontrol cenderung sedikit lebih tinggi. Berarti pemberian kombinasi ekstrak hingga dosis tertinggi yaitu 1000 mg/kgBB (P3) masih aman pada fungsi ginjal. Sementara untuk kadar kreatinin, tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dengan perlakuan dosis 250 (P1) dan 1000 (P3) mg/kgBB ( $p > 0,05$ ), sedangkan pada kelompok dosis 500 mg/kgBB lebih rendah signifikan dibandingkan kelompok kontrol ( $p < 0,05$ ) artinya pemberian EMBTBM menurunkan kadar kreatinin, BUN, dan urea karena dilihat pada penurunan dari perlakuan kontrol ke P1, P2, P3.

Tabel 8.2 Hasil Perhitungan Kerusakan Sel ( Nekrosis) Ginjal Tikus Wistar Betina setelah Pemberian Kombinasi Benalu Teh dan Benalu Mangga (EMBTBM) Selama 28 Hari.

Perlakuan	Normal	Piknotik	Karioreksis	Kariolisis	Keseluruhan Sel
	Rerata	Rerata	Rerata	Rerata	Rerata
<b>K.1</b>	204 = 66,88% ± 3,61	31 = 10,16% ± 1	22,67 = 7,43% ± 2,52	23 = 7,54% ± 1	305 ± 5
<b>K.2</b>	193,33 = 57,88% ± 1,53	36,67 = 10,97% ± 1,53	33,67 = 10,08% ± 1,53	22 = 6,58% ± 1	334 ± 3,61
<b>K.3</b>	191,67 = 57,67% ± 1,53	36 = 8,77 % ± 1	33,67 = 10,83% ± 1,53	22 = 6,61% ± 1	332,33 ± 2,62
<b>P1.2</b>	254 = 83,27% ± 3,61	36,33 = 11,91% ± 1,53	26 = 8,52% ± 1	23,3 = 7,63% ± 1,53	305 ± 5
	196,67 =	31,33 =	30 = 8,92% ±	21 = 6,25% ±	336 ± 1

<b>P1.3</b>	58,53% ± 1,53	9,32% ± 1,53	1	1	
<b>P1.5</b>	194,33 = 58,18% ± 1,53	36 = 10,77% ± 1	33 = 9,88% ± 1	23 = 6,88% ± 1	334 ± 3,61
<b>P2.1</b>	256,33 = 80,69% ± 2,08	35 = 11,01% ± 1	24,67 = 7,76% ± 1,53	21,67 = 6,82% ± 1,53	317,67 ± 2,52
<b>P2.2</b>	257 = 80,90% ± 1	34 = 10,70% ± 1	25 = 7,86% ± 1	21,33 = 6,71% ± 1,53	317,67 ± 2,52
<b>P2.3</b>	258 = 80,62 % ± 1	33,67 = 10,52% ± 1,53	25 = 7,81% ± 1	22 = 6,87% ± 1	320 ± 2
<b>P3.1</b>	256,33 = 80,60% ± 2,08	32 = 10,06% ± 2	23,3 = 7,32% ± 1,53	21 = 6,60% ± 1	318 ± 2,65
	257,67 =	37 =	27 = 8,39% ±	24 = 7,46% ±	321,67

P3.2	80,10% ± 1,53	11,50% ± 1	1	1	± 1,53
P3.3	256 = 80,50% ± 1	32 = 10,06% ± 1	23 = 7,23% ± 1	21,33 = 6,70% ± 1,53	318 ± 2,65

Keterangan :

K : Kontrol

P.1 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 250 mg/KgBB

P.2 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 500 mg/KgBB

P.3 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 1000 mg/KgBB

**Tabel 8.3 Hasil Piknotik Histopatologi Ginjal Tikus Wistar Betina Setelah Pemberian Kombinasi Benalu Teh dan Benalu Mangga (EMBTBM) Selama 28 Hari.**

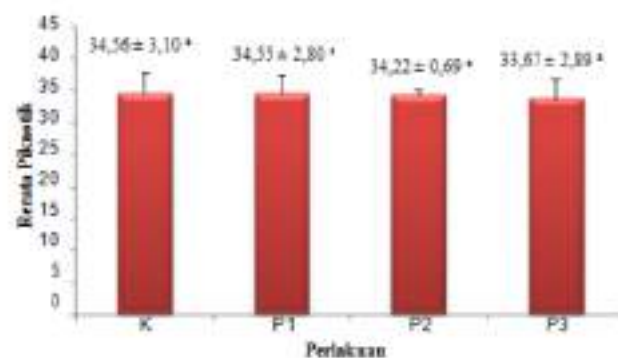
Histopatologi Ginjal Tikus Wistar Betina					
No.	Perlakuan	Jumlah Sel Piknotik			Rerata ± SD
		Ulangan			
		1	2	3	
1	Kontrol (K)	31	36,67	36	34,56 ± 3,10 *
2	P1(250 mg/kgBB)	36,33	31,33	36	34,55 ± 2,80 *
3	P2 (5000 mg/kgBB)	35	34	33,67	34,22 ± 0,69 *
4	P3 (1000 mg/kgBB)	32	37	32	33,67 ± 2,89 *

Keterangan :

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



Berdasarkan tabel 5.5 dan tabel 5.6, menunjukkan bahwa rerata kerusakan sel (*nekrosis*) piknotik ginjal pada kelompok kontrol (K) yaitu tikus tanpa perlakuan atau tanpa diberi EMBTBM menunjukkan rerata adalah 34,56. Sedangkan pada kelompok perlakuan 1 (P1) yaitu kelompok tikus perlakuan diberi EMBTBM dengan dosis 250 mg/KgBB mengalami penurunan jumlah rerata sel piknotiknya yaitu sebesar 34,55. Kelompok perlakuan 2 (P2) yaitu kelompok tikus dengan diberi EMBTBM dosis 500 mg/KgBB reratanya juga menurun yaitu sebesar 34,22 dan kelompok perlakuan 3 (P3) yaitu kelompok tikus dengan diberi EMBTBM dosis 1000 mg/KgBB reratanya juga menurun yaitu sebesar 33,67, artinya pemberian EMBTBM tidak mengakibatkan kerusakan pada sel ginjal dilihat dari sel yang mengalami piknotik.



Gambar 8.5 Histogram sel piknotik ginjal pada *Rattus norvegicus* setelah diberi EMBTBM selama 28 hari (subkronik). Kelompok perlakuan P1, P2, P3 tidak berbeda nyata jika dibandingkan dengan kontrol ( $p \geq 0,05$ ).

Pada gambar histogram diatas, tidak terlihat perbedaan rerata nekrosis ginjal, karena nilai signifikan atau p (value) pada perlakuan kontrol, P1, P2, P3 lebih dari 0,05 yaitu 0,985. Sehingga, rerata nekrosis ginjal dinyatakan tidak beda nyata. Maka pemberian EMBTBM selama 28 hari

pada tikus dengan dosis 250 mg/KgBB, 500 mg/KgBB, dan 1000 mg/KgBB menurunkan sel ginjal yang piknotik dan tidak berpengaruh terhadap nekrosis ginjal tikus *Rattus norvegicus* betina.

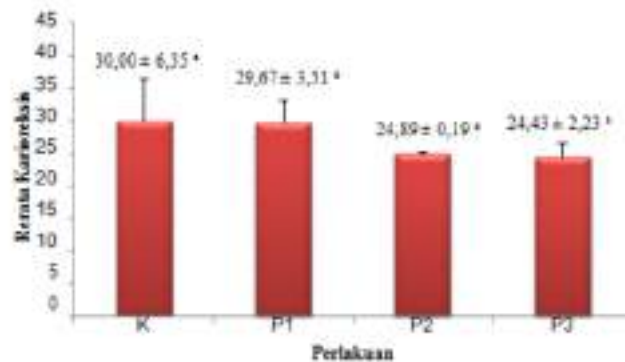
**Tabel 8.4 Hasil Karioreksis Histopatologi Ginjal Tikus Wistar Betina setelah Pemberian Kombinasi Benalu Teh dan Benalu Mangga (EMBTBM) Selama 28 Hari.**

Histopatologi Ginjal Tikus Wistar Betina					
No.	Perlakuan	Jumlah Sel Karioreksis			Rerata ± SD
		Ulangan			
		1	2	3	
1	Kontrol (K)	22,67	33,67	33,67	30,00 ± 6,35 <sup>a</sup>
2	P1 (250 mg/kgBB)	26	30	33	29,67 ± 3,51 <sup>a</sup>
3	P2 (500 mg/kgBB)	24,67	25	25	24,89 ± 0,19 <sup>a</sup>
4	P3 (1000 mg/kgBB)	23,3	27	23	24,43 ± 2,23 <sup>a</sup>

Keterangan :

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

Berdasarkan tabel 5.7, menunjukkan bahwa rerata kerusakan sel (*nekrosis*) karioreksis ginjal pada kelompok kontrol (K) yaitu tikus tanpa perlakuan atau tanpa diberi EMBTBM menunjukkan rerata adalah 30,00. Sedangkan pada kelompok perlakuan 1 (P1) yaitu kelompok tikus perlakuan diberi EMBTBM dengan dosis 250 mg/KgBB reratanya adalah 29,67. Selanjutnya kelompok perlakuan 2 (P2) yaitu kelompok tikus dengan diberi EMBTBM dosis 500 mg/KgBB reratanya adalah 24,89 dan kelompok perlakuan 3 (P3) yaitu kelompok tikus dengan diberi EMBTBM dosis 1000 mg/KgBB reratanya adalah 24,43, artinya pemberian EMBTBM tidak mengakibatkan kerusakan pada sel ginjal dilihat dari sel yang mengalami karioreksis.



Gambar 8.6 Histogram hasil karioreksis ginjal pada *Rattus norvegicus* setelah diberi EMBTBM selama 28 hari (subkronik). Kelompok perlakuan P1, P2, P3 tidak berbeda nyata jika dibandingkan dengan kontrol ( $p \geq 0,05$ ).

Berdasarkan hasil pengamatan karioreksis sel ginjal yang telah dilakukan uji *One Way ANOVA*. Pada gambar histogram diatas, tidak terlihat perbedaan rerata nekrosis ginjal, karena nilai signifikan atau p (value) pada perlakuan kontrol, P1, P2, P3 lebih dari 0,05 yaitu 0,205. Sehingga, rerata nekrosis ginjal dinyatakan tidak beda nyata. Maka pemberian EMBTBM selama 28 hari pada tikus dengan dosis 250 mg/KgBB, 500 mg/KgBB, dan 1000 mg/KgBB menurunkan sel ginjal yang karioreksis dan tidak berpengaruh terhadap nekrosis ginjal tikus *Rattus norvegicus* betina.

Tabel 8.5 Hasil Kariolisis Histopatologi Ginjal Tikus Wistar Betina setelah Pemberian Kombinasi Benalu Teh dan Benalu Mangga (EMBTBM) Selama 28 Hari.

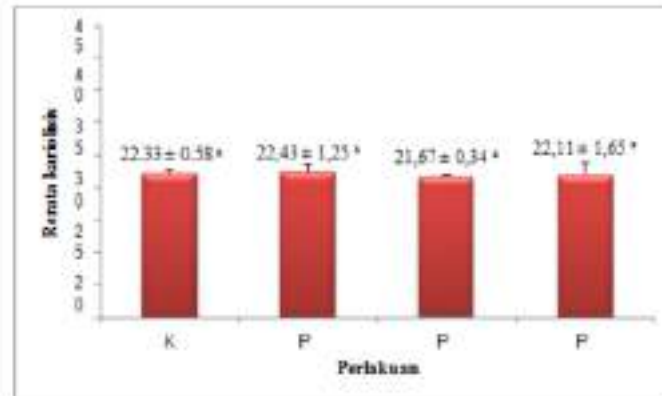
Histopatologi Ginjal Tikus Wistar			
Betina			
No.	Perlakuan	Jumlah Sel Kariolisis	Rerata ± SD
		Ulanga	

		n			
		1	2	3	
1	Kontrol (K)	23	22	22	22,33 ± 0,58 <sup>a</sup>
2	P1 (250 mg/kgBB)	23,3	21	23	22,43 ± 1,25 <sup>a</sup>
3	P2 (500 mg/kgBB)	21,67	21,33	22	21,67 ± 0,34 <sup>a</sup>
4	P3 (1000 mg/kgBB)	21	24	21,33	22,11 ± 1,65 <sup>a</sup>

Keterangan :

Berdasarkan hasil uji ANOVA ( $p > 0,05$ ), <sup>163</sup> secara signifikan semua perlakuan P1, P2, dan P3 tidak berbeda nyata dengan kontrol.

Berdasarkan tabel 5.8, menunjukkan bahwa rerata kerusakan sel (*nekrosis*) kariolisis ginjal pada kelompok kontrol (K) yaitu tikus tanpa perlakuan atau tanpa diberi EMBTBM menunjukkan rerata adalah 22,33. Sedangkan pada kelompok perlakuan 1 (P1) yaitu kelompok tikus perlakuan diberi EMBTBM dengan dosis 250 mg/KgBB reratanya adalah 22,43. Selanjutnya kelompok perlakuan 2 (P2) yaitu kelompok tikus dengan diberi EMBTBM dosis 500 mg/KgBB reratanya adalah 21,67 dan kelompok perlakuan 3 (P3) yaitu kelompok tikus dengan diberi EMBTBM dosis 1000 mg/KgBB reratanya adalah 22,11. Artinya pemberian EMBTBM tidak mengakibatkan kerusakan pada sel ginjal dilihat dari sel yang mengalami kariolisis.



Gambar 8.7 Histogram hasil kariolisis ginjal pada *Rattus norvegicus* setelah diberi EMBTBM selama 28 hari (subkronik). Kelompok perlakuan P1, P2, P3 tidak berbeda nyata jika dibandingkan dengan kontrol ( $p \geq 0,05$ ).

Berdasarkan hasil pengamatan kariolisis sel ginjal yang telah dilakukan uji *One Way ANOVA*. Pada gambar histogram diatas, tidak terlihat perbedaan rerata nekrosis ginjal, karena nilai signifikan atau *p* (value) pada perlakuan kontrol, P1, P2, P3 lebih dari 0,05 yaitu 0,507. Sehingga, rerata nekrosis ginjal dinyatakan tidak beda nyata. Maka pemberian EMBTBM selama 28 hari pada tikus dengan dosis 250 mg/KgBB, 500 mg/KgBB, dan 1000 mg/KgBB menurunkan sel ginjal yang kariolisis dan tidak berpengaruh terhadap nekrosis ginjal tikus *Rattus norvegicus* betina.

Benalu teh (*Scurrula atropurpurea* (Bl.) Dans) merupakan tanaman benalu yang tumbuh menempel pada pohon teh. Benalu diberikan nama atas pohon yang ditumpanginya, benalu teh merupakan tumbuhan yang menempel pada tanaman teh. Pada penyebaran benalu teh (*Scurrula atropurpurea* (Bl.) Dans) disebarkan oleh burung pemakan biji yang membawa biji benalu dari tanaman satu ke tanaman lainnya. Burung-burung pemakan biji benalu termasuk dalam suku Dicaeidae, khususnya *Dicaeum* sp penyebarannya terjadi dari satu jenis inang ke jenis inang yang lain dan sangat terbantu oleh



sifat biji-bijinya yang lengket karena mengandung zat kimia “viscin” (Solikin, 2016). Benalu teh (*Scurrula atropurpurea* (BL) Dans) merupakan tanaman dari famili Loranthaceae yang memiliki bentuk morfologi daun hampir mirip dengan teh. *D. pentandra* merupakan jenis benalu yang masuk dalam suku Loranthaceae. *D. pentandra* ditemukan di daerah hutan hujan atau di hutan yang terbuka, di perkebunan, di taman-taman kota, hingga di sekitar pemukiman penduduk. Penyebarannya terjadi melalui burung-burung pemakan bijinya.

Benalu teh telah banyak dimanfaatkan sebagai obat tradisional terhadap berbagai penyakit dan memiliki efek antioksidan (Athiroh, N dan N. Permatasari, 2012). Daun dan batang benalu teh (*Scurrula atropurpurea* (BL) Dans) mengandung flavonoid, glikosida, alkaloid, saponin, triterpen dan tanin yang berperan sebagai antioksidan. Potensi flavonoid sebagai antioksidan dan kemampuannya mengurangi aktivitas radikal hidroksi, anion superoksida dan radikal peroksida menjadi lemak flavonoid berperan penting dan erat kaitannya dengan proses dan epidemiologi penyakit (Munawaroh, 2016). Pada uji in vitro menunjukkan bahwa benalu teh dapat menurunkan kontraktilitas pembuluh darah dari ekor tikus terpisah (Athiroh, et al., 2012). Dilanjut dengan penelitian in vivo memberikan hasil bahwa tikus model hipertensi paparan DOCA garam dapat diturunkan tekanan darahnya melalui perbaikan stress oksidatif dan disfungsi endotel oleh benalu teh (*Scurrula atropurpurea* (BL) Dans) (Athiroh, N and E. Sulistyowati, 2013; Athiroh, dkk., 2014; Athiroh, dkk., 2014). Pada perkembangan penelitian mengenai benalu teh (*Scurrula atropurpurea* (BL) Dans) dapat menurunkan tekanan darah (Athiroh, 2009), dan pada uji lanjutan tentang toksisitas pada mencit kadar SOD dan MDA paparan EMSA, tidak berbeda nyata dengan kontrol sehingga dikatakan aman (Athiroh, dkk., 2014; Athiroh, dan Wahyuningsih, D. 2017) dan pada uji toksisitas sub kronik 28 hari berikutnya mengenai kadar trigliserida, kreatinin, albumin, dan total protein pada

tikus yang dipapar EMSA tidak berbeda nyata dengan kontrol (Munawaroh, *dkk.*, 2016). Tidak berhenti disitu penelitian terbaru mengenai benalu teh masih banyak lagi untuk menjadikan benalu teh sebagai bahan baku obat. Pada uji toksisitas sub kronik pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) betina setelah pemaparan EMSA selama 90 hari menunjukkan hasil pada kadar kolesterol (Zakia dan Athiroh, 2017), Trigliserida (Fajrin dan Athiroh, 2017), kreatinin (Prastika, *dkk.*, 2017), total kolesterol pada darah (Zahroh, *dkk.*, 2017), protein (Fatima, *dkk.*, 2017) tidak berbeda nyata antar perlakuan, begitu juga pada penelitian uji toksisitas subkronik pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) betina setelah pemaparan EMSA selama 90 hari pada histopatologi nekrosis otak (Mihmidati dan Athiroh, 2017), jaringan pulmo (Fahmiy dan Athiroh, 2017), jaringan jantung (Hidayati dan Athiroh, 2017) tidak terjadi beda nyata antar perlakuan. Pada penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa kombinasi <sup>98</sup> benalu teh (*Scurrda atropurpurea*) (BL) Dans. Dan benalu mangga (*Dendrophthoe pentandra*) Tidak terjadi toksik dan bisa dikatakan aman digunakan dengan bukti tidak terjadi beda nyata antar variabel penelitian dengan kontrol.

Pada penelitian ini bertujuan untuk mengetahui analisis kadar fungsi ginjal yang terdiri dari urea, BUN, kreatinin pada tikus wistar betina setelah dipapar EMBTBM selama subkronik 28 hari. Hasil penelitian berdasarkan histogram yang didapat bahwa kadar urea pada kontrol adalah 58,34 mg/dL sedangkan pada p1 adalah 53,26 <sup>183</sup> mg/dL, pada P2 57,34 mg/dL dan pada kelompok P3 memiliki kadar rerata urea 53,4 mg/dL. Kadar BUN pada kontrol adalah 27,28 mg/dL sedangkan pada p1 adalah 24,9 <sup>183</sup> mg/dL, pada P2 26,8 mg/dL dan pada kelompok P3 memiliki kadar rerata BUN 24,96 mg/dL. Kadar kreatinin pada kontrol adalah 0,65 mg/dL sedangkan pada p1 adalah <sup>142</sup> 0,64 mg/dL, pada P2 0,62 mg/dL dan pada kelompok P3 memiliki kadar rerata kreatinin 0,65 mg/dL. Kadar urea, BUN, dan kreatinin yang didapatkan tidak menunjukkan adanya peningkatan melainkan terjadi

penurunan dari setiap perlakuan jika dibandingkan kontrol. Berdasarkan hasil analisis kadar kreatinin, urea, BUN menunjukkan bahwa kadar kreatinin, urea, BUN relatif normal berdasarkan biomarker ginjal. Terdapat peningkatan yang tidak signifikan di semua kelompok pada setiap perlakuan. Hasil uji statistik terhadap ketiga variasi dosis tidak menunjukkan adanya perbedaan kemampuan ekstrak metanolik kombinasi benalu mangga dan benalu teh dalam mempengaruhi kadar kreatinin darah, dan simbol \* yang terdapat pada semua perlakuan menyatakan bahwa hasil penelitian pada uji kadar kreatinin, urea, BUN *Rattus norvegicus* tidak berbeda nyata dengan kontrol.

Perlakuan dengan pemaparan EMBTBM dengan dosis berbeda didapatkan hasil kadar urea, BUN, dan kreatinin lebih rendah dari kontrol. EMBTBM berpotensi sebagai obat-obatan untuk menyembuhkan berbagai penyakit seperti antihipertensi, antikanker dan anti inflamasi karena kandungan senyawa aktif yang terkandung didalamnya salah satunya yaitu flavonoid contohnya kuersetin. Kuersetin merupakan suatu glikosida. Flavonoid bekerja menstabilkan radikal bebas dengan cara menangkap radikal bebas, menghambat enzim hidrolisis dan oksidatif dan melengkapi kekurangan elektron yang dimiliki radikal bebas, menghambat terjadinya reaksi berantai dari pembentukan radikal bebas dan memperbaiki kerusakan membran sel melalui mekanisme *scavenger* sehingga kerusakan sel-sel glomerulus dapat dicegah (Mohsen, 2007). Peningkatan radikal bebas yang disebabkan oleh *Shear stress* (Bahorun, *et al.*, 2006). Adanya faktor stress saat proses pemeliharaan tikus dapat meningkatkan radikal bebas, beberapa kemungkinan yang dapat menyebabkan tikus menjadi stress yakni perbandingan luas kandang dengan populasi tikus yang diduga kurang efektif, distribusi diet tikus yang kurang merata dan gangguan perilaku antar hewan uji dan proses pemberian EMBTBM pada hewan uji *Rattus*



*norvegicus* (Triliana, 2005). Kreatinin merupakan bentuk anhidrida dari kreatin yang mayoritas disintesis di dalam otot melalui proses dehidrasi non-enzimatik dari kreatin fosfat (Sumaryono, 2008). Selain di otot, kreatinin terdapat didalam otak dan darah dalam bentuk fosfokreatin maupun bentuk bebas. Kreatinin diekskresikan seluruhnya kedalam urin melalui filtrasi glomerulus. Rusaknya fungsi ginjal ditandai dengan meningkatnya kadar kreatinin (Pearce, 2000 (disitasi dari Sumaryono, 2008)). Kadar normal kreatinin dan ureum secara berurutan adalah sekitar 0,5-0,8 mg/dl dan 28,79-68,18 mg/dl (Sumaryono, *et al.*, 2008). Salah satu penyebab jika terjadi peningkatan kadar kreatinin adalah radikal bebas. Radikal merupakan suatu molekul yang memiliki satu elektron yang tidak berpasangan di orbital atau senyawa yang sangat tidak stabil karena struktur atom atau molekul tersebut. Akibatnya, radikal bebas yang ada menjadi sangat reaktif dikarenakan berusaha mencoba untuk berpasangan dengan atom atau molekul lain, atau bahkan elektron tunggal untuk menciptakan senyawa yang stabil. Radikal bebas juga merupakan mekanisme nefrotoksik dari sisplatin dan antioksidan dapat melindungi dari nefrotoksik. Radikal bebas dan Reactive Oxygen Species (ROS) menginduksi stress oksidatif dalam ginjal. Peningkatan radikal bebas dan ROS akan menyebabkan terjadinya kematian sel dimana isi-sel yang keluar akan berikatan dengan protein fibronektin didalam lumen tubular. Hal ini akan menyebabkan penyumbatan berupa silinder sehingga kreatinin tidak dapat dikeluarkan dengan baik (Michael, 2013). Ureum merupakan produk akhir proses katabolisme asam amino. Pada proses pemecahan asam amino akan terbentuk senyawa amonia yang bersifat toksik. Setelah itu, senyawa amonia ini akan diubah menjadi senyawa yang tidak toksik, yaitu dalam bentuk urea melalui siklus pembentukan urea. Urea dalam darah akan direabsorpsi kedalam medulla ginjal dan segera diekskresikan melalui urin. Ureum dalam darah dapat dihitung sebagai Blood Urea Nitrogen (Sumaryono, *et al.*, 2008). Menurut

Schrier (2007) disitasi dari Hertanto (2012), terdapat beberapa kondisi klinis lain yang menyebabkan kesalahan perkiraan laju filtrasi glomerulus yang dilihat dari kadar ureum. Kondisi klinis yang pertama adalah volume ekstraseluler dalam tubuh. Keadaan dehidrasi cairan tubuh akan meningkatkan kadar ureum dalam darah karena proses reabsorpsi urea pada ginjal juga meningkat. Kedua, kadar protein dalam pakan. Protein yang tinggi dalam pakan akan meningkatkan pembentukan urea yang merupakan produk terakhir dari katabolisme asam amino. Ketiga, terdapat penyakit liver dan malnutrisi hebat.

Hasil standart deviasi yang didapat dari hasil penelitian pada kadar urea, BUN, dan kreatinin kontrol (8,82, 4,15, 0,03), perlakuan EMBTBM dosis 250 mg/KgBB (12,94, 6,03, 0,04), 500 mg/KgBB (11,05, 5,17, 0,05), 1000 mg/KgBB (4,57, 2,15, 0,03), hasil ini termasuk besar nilai sampel terhadap nilai rata-rata, hal ini disebabkan setiap individu tikus memiliki mekanisme absorpsi zat kimia dan metabolisme yang berbeda beda ada yang cepat dan ada yang lamban berdasarkan individu hewan coba. Ini juga diduga karena perbedaan sifat-sifat individu hewan coba yang meliputi pola makan, nafsu makan, dan tingkat kestresan suatu hewan coba. Meskipun memiliki standart deviasi yang cukup berdasarkan berdasarkan statistika uji ANOVA dengan aplikasi jamovi 1.0 didapatkan hasil bahwa nilai sig urea, BUN, kreatinin dari perlakuan yaitu 0,718, 0,720, 0,750 lebih besar dari p value ( $P > 0,05$ ), sehingga menunjukkan tidak beda nyata antar perlakuan. Hal ini menunjukkan bahwa EMSA dosis 250, 500, 1000 mg/KgBB pada tikus wistar betina dinyatakan aman dan tidak toksik pada fungsi ginjal terutama kadar urea, BUN, kreatinin. Hal ini juga didukung oleh penelitian sebelumnya tentang paparan EMSA pada tikus secara sub kronik selama 28 hari dalam biokimia klinis kadar Kreatinin (Prastika, *dkk.*, 2016) tidak beda nyata antar tikus perlakuan. Pada perlakuan pemaparan EMBTBM dengan dosis 250 mg/KgBB didapatkan hasil kadar urea, BUN, kreatinin yang mendekati



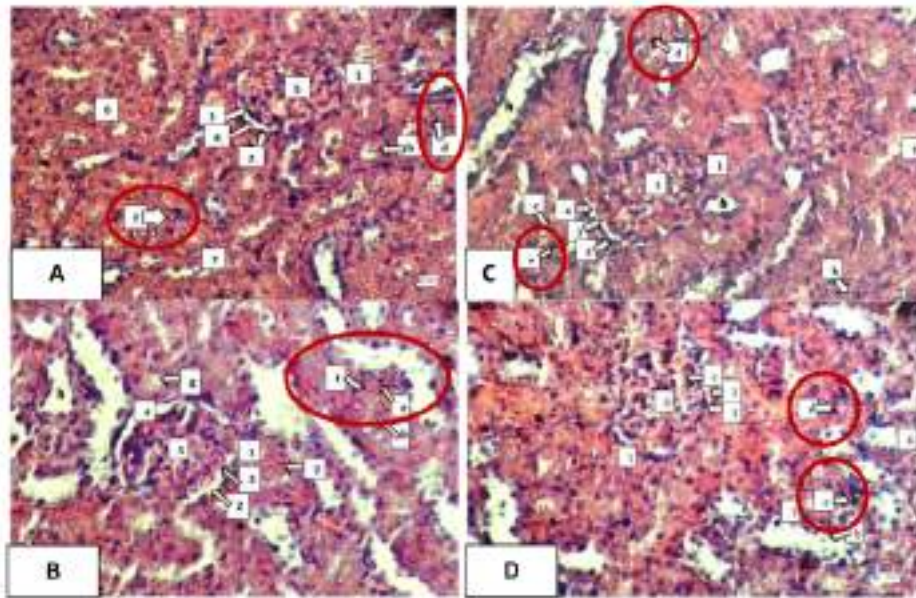
kontrol, sehingga bisa dikatakan dosis pada perlakuan iri efektif karena termasuk dosis terendah pada penelitian iri tetapi mendapatkan hasil yang optimum. Perlakuan dengan <sup>17</sup> dosis 250 mg/KgBB termasuk dosis optimum dengan nilai dosis terendah tetapi menghasilkan efek terbaik, karena pada pemaparan obat pada manusia diharapkan diberikan dosis terendah dengan pemaparan waktu secara keberlanjutan secara bertahap untuk mencegah agar tidak terjadi resistensi penyakit terhadap obat yang diberikan jika diberikan paparan tertinggi. Dosis EMBTBM menghasilkan kadar urea, BUN, kreatinin terdapat kenaikan tetapi masih dibawah kontrol, hasil tersebut diduga karena sesuai dengan kurva dosis-efek yaitu dosis obat berbanding lurus dengan respon obat, sehingga semakin kuat efek terapi yang ditimbulkan. Mekanisme terjadinya hal tersebut dapat melalui efek antioksidan maupun efek vasodilator dari flavonoid pada ekstrak benalu teh dan mangga. EMBTBM dikatakan tidak toksik pada tubuh dan aman digunakan karena kadar urea, BUN, Kreatinin tidak mengalami peningkatan.

#### Pemeriksaan histopatologi

Nekrosis adalah kematian sel. Nekrosis dapat bersifat fokal (sentral, pertengahan, perifer), atau masif. Biasanya nekrosis bersifat akut (Lu, 2010). Ciri nekrosis adalah tampaknya fragmen atau sel otot jantung nekrotik tanpa pulasan inti atau tidak tampaknya sel disertai reaksi radang. Tampak atau tidaknya sisa sel ginjal tergantung pada lama dan jenis nekrosis (Boya, 2011). Kematian sel nekrotik merupakan kematian sel yang masih hidup, dimana jika rangsangan kuat dari senyawa toksik dapat meyebabkan cedera pada sel atau rangsangan yang berkepanjangan. Perubahan inti sel yang mengalami nekrosis adalah hilangnya gambaran kromatin, inti keriput tidak vaskuler, piknotik, kariolisis, dan karioreksis (Lu, 2010). Miosit nekrosis adalah miokardium yang memiliki tanda-tanda nekrosis seperti piknotik

(penyusutan inti sel) (Gambar 5.7. B, C, D), karioreksis (inti sel hancur) (Gambar 5.7. A), dan kariolisis (inti sel menghilang) (Gambar 5.7. A, B, C, D). Dalam uji toksisitas subkronik (28 hari) dengan parameter albumin, globulin, total protein pada tikus perlakuan EMSA diperoleh hasil tidak beda nyata dengan kontrol. Selain itu didukung dengan data histopatologi hepar yang menunjukkan tidak ada abnormalitas yang ditemukan pada histopatologi hati, jantung pada semua kelompok perlakuan, jika dibandingkan dengan kontrol (Athiroh dan Sulistyowati, 2015).

Pengamatan dilakukan dengan cara menghitung persentase kerusakan ginjal ditempatkan dalam buffer KCl & PBS 25 mM, kemudian disimpan dalam formaldehida buffered netral 40% pada suhu kamar. Bagian hematoxylin dan eosin (H&E) (- 5 µm) disiapkan untuk mengukur histopatologi. Bagian difoto pada perbesaran 400x menggunakan mikroskop cahaya binokuler Olympus (Tokyo, Jepang). Pengamatan kerusakan sel ginjal meliputi degenerasi parenkim dan nekrosis pada gambar di bawah ini dengan melihat perbandingan pada penelitian Widyastuti dkk., (2018) (Gambar 8.8).

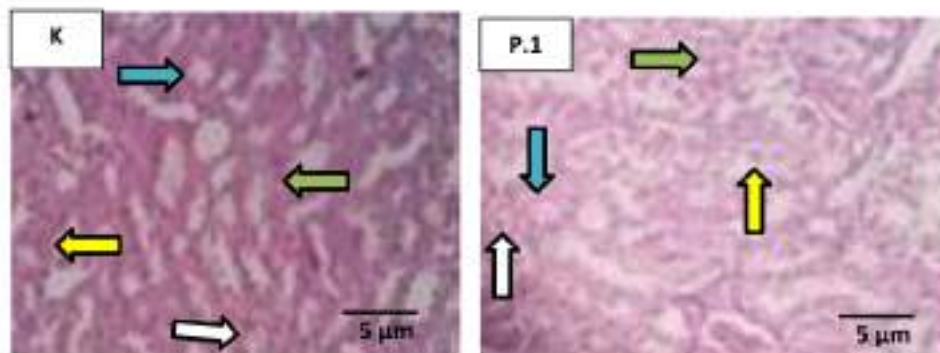


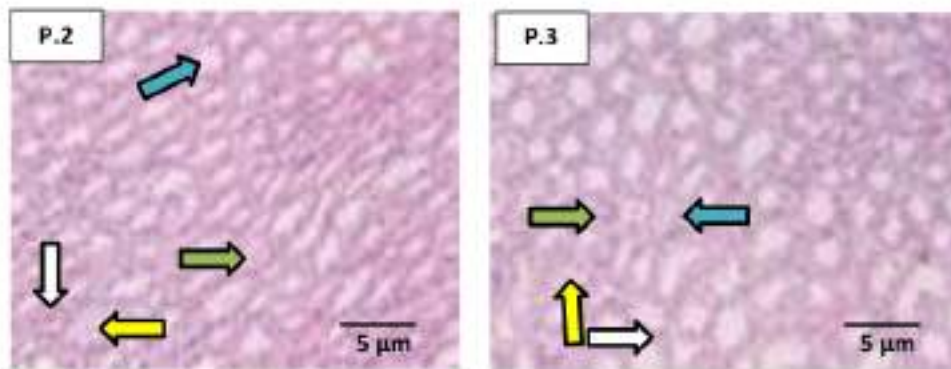
186  
**Gambar 8.8 Struktur Mikroanatomis Kortex Ginjal Tikus Putih *Rattus norvegicus* Betina Galur Wistar Grup K dan P1 (Mikroskop Cahaya Binokuler) (Widyastuti, dkk., 2018).**

Keterangan:

176  
 A: Pengamatan Pada Hari ke-14 B: Pengamatan Pada Hari ke-56 C: Pengamatan Pada Hari ke-90 D: Pengamatan Pada Hari ke-14

1. Kapsula bowman; 2. Lamina parietalis; 3. Lamina visceralis; 4. Ruang kapsul; 5. Glomerulus; 6. Tubulus proksimal; 7. Tubulus distal; a. bengkak keruh; b. hidrofilik; c. perlemakan; d. karioreksis; e. piknosis; f. kariolisis; g. plasmolisis; h. dilatasi tubulus.





**Gambar 8.9 Histopatologi Ginjal Setelah Pemberian EMBTBM 28 Hari**  
(Mikroskop Cahaya Binokuler Olympus CX21, 40x)

: Normal       : Karioreksis  
 : Piknotik       : Kariolisis

- P.1 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 250 mg/KgBB.  
 P.2 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 500 mg/KgBB.  
 P.3 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 1000 mg/KgBB.

Kerusakan sel ginjal tikus betina kelompok EMBTBM dengan pemberian dosis 250, 500, dan 1000 mg/KgBB menurunkan jumlah sel yang mengalami nekrosis. Gambaran nekrosis sel dapat dilihat dari inti sel yang mengalami piknotik, karioreksis, dan kariolisis sedikit jika dibandingkan dengan dosis 250 mg/KgBB dan dosis 1000 mg/KgBB. Hal ini disebabkan karena pada dosis 500 mg/KgBB lebih efektif dan antioksidan berada pada puncak untuk mencegah terjadinya kerusakan sel. Berbeda dengan dosis 250 mg/KgBB yang juga mengalami kerusakan sel (nekrosis) karena antioksidan dalam benalu teh dan benalu mangga menjadi berlebih menyebabkan peroksidan (radikal bebas) yang menyebabkan terbentuknya *Reactive Oxygen Species* (ROS) sehingga terjadi memicu peroksidase lipid. Sedangkan pada kontrol, kerusakan sel (nekrosis) disebabkan oleh faktor lingkungan, makanan, dan usia. Namun berdasarkan hasil uji ANOVA



menunjukkan bahwa  $p \geq 0,05$  artinya kelompok perlakuan tikus P1, P2, P3 tidak berbeda nyata dengan kelompok kontrol. Dalam suatu uji toksisitas subkronik 28 hari. Untuk mengetahui tingkat kerusakan ginjal, maka perlu dilakukan pengamatan histopatologi terhadap nekrosis ginjal. Cara yang digunakan untuk mengetahui nekrosis ginjal pada penelitian ini, organ ginjal diiris dengan *microtome*, kemudian diawetkan dalam bentuk *slide* patologi anatomi ginjal untuk semua perlakuan kontrol, P1, P2, P3. Berdasarkan uji ANOVA dalam bentuk tabel maupun gambar histogram didapatkan hasil antar perlakuan P1, P2, P3 tidak berbeda nyata dengan kontrol. Untuk mendukung hal tersebut. Maka, perlu dilakukan pengamatan histopatologi terhadap nekrosis ginjal. Hasil perhitungan nekrosis ginjal tikus *rattus norvegicus* betina dapat disajikan dalam foto hasil pengamatan di bawah mikroskop cahaya binokuler olympus.

Pemeriksaan histopatologi ginjal pada Gambar 5.8 di atas menunjukkan adanya nekrosis ringan dan tidak terjadi pendarahan. Hasil pemeriksaan terhadap nekrosis ginjal tidak beda nyata antara P1, P2, P3 dengan kontrol. Hal tersebut menunjukkan pemberian EMBTBM selama 28 hari pada tikus dengan dosis 250 mg/KgBB, 500 mg/KgBB, dan 1000 mg/KgBB, tidak berpengaruh terhadap nekrosis ginjal tikus betina (*Rattus norvegicus*). Data statistik hasil analisis nekrosis ginjal dan histogram uji ANOVA didukung dengan data gambar histopatologi ginjal pada Gambar 5.5 yang menunjukkan adanya nekrosis ringan pada semua perlakuan. Dalam hal ini, uji toksisitas EMBTBM subkronik (28 hari) dinyatakan aman karena pada perlakuan P1, P2, dan P3 tidak berbeda nyata dengan perlakuan kontrol.

Prospek pohon penelitian kombinasi benalu teh dan benalu mangga sebagai sediaan obat herbal menuju fitofarmaka tidak hanya dengan parameter biokimia klinis saja, tetapi didukung dengan histopatologinya. Nekrosis ginjal merupakan kematian sel secara tidak terprogram dan



<sup>65</sup> *irreversible* yang terjadi pada sel ginjal yang dapat disebabkan oleh *injury* maupun infeksi. Pada nekrosis terjadi perubahan inti yang pada akhirnya dapat menyebabkan inti menjadi lisis dan membran plasma menjadi *rupture* (rusaknya jaringan). Dalam penelitian ini menggunakan pemeriksaan mikroskopis kuantitatif dengan menghitung jumlah sel yang rusak pada 10 lapangan pandang dengan perbesaran 400x. Nekrosis ringan ditandai dengan piknotik, karioreksis, dan kariolisis dalam jumlah sedikit.

Mekanisme terjadinya nekrosis dapat dilihat pada kerangka teori. Salah satu penyebab nekrosis ginjal adalah radikal bebas yang berlebih. <sup>124</sup> Radikal bebas merupakan molekul yang memiliki elektron yang tidak berpasangan dan bersifat reaktif. Keberadaan elektron tersebut dalam tubuh memiliki kecenderungan untuk menaarik elektron milik molekul lain, sehingga dapat mengubah suatu molekul menjadi radikal bebas. Molekul tersebut dikatakan radikal bebas, karena ada elektron berkurang atau bertambah dari jumlah normalnya. Peningkatan stress oksidatif pada ginjal disebabkan oleh radikal bebas yang dapat merusak sel pneumosit ginjal. Adapun molekul utama yang dirusak oleh radikal bebas adalah DNA, protein, dan lipid. Hal ini menyebabkan peroksidasi lipid membran karena reaksi asam lemak tak jenuh ganda fosfolipid membran sel dengan ROS (Prastika dkk., 2017).

Radikal bebas dalam ginjal berfungsi sebagai penyebab kerusakan membran sel pneumosit. Hal ini memicu terjadi inflamasi pada sel. Bila terjadi inflamasi, maka sel melakukan aktivasi makrofag untuk mengurangi dampak infalamasi yang parah. Untuk mengetahui tingkat kerusakan sel ginjal, maka dilakukan histopatologi organ ginjal terutama diamati nekrosis ginjal dengan menghitung jumlah sel yang rusak. Dan dengan adanya EMBTBM, dapat menurunkan terjadinya inflamasi sel sehingga menstimulasi sel untuk melakukan aktivasi makrofag (Droge, 2002).

Tidak ada perbedaan yang signifikan dalam bobot absolut dan relatif dari ginjal yang diamati dalam kontrol dan ekstrak tikus yang diobati pada semua tingkat dosis. Tidak ada nilai tes fungsi ginjal yang diukur (kadar urea dan kreatinin serum) yang berbeda secara signifikan pada hewan yang diberi perlakuan dan kontrol. Selain itu, perbandingan pemeriksaan histologis dari bagian ginjal tikus yang disonde dan tikus kontrol menunjukkan tidak ada perubahan signifikan yang dikaitkan dengan pengobatan dengan ekstrak. Pada semua kelompok, komponen glomerulus dan tubulus ginjal utuh dan tampak normal. Selain itu, tidak ada tanda-tanda glomerulonefritis yang diamati pada tikus yang diobati dengan ekstrak. Oleh karena itu, EMBTBM tampaknya tidak memiliki toksisitas terhadap ginjal dan mampu menurunkan kadar urea, BUN, kreatinin, dan nekrosis sel ginjal yang awalnya nilai reratanya tinggi dan untuk uji lanjutan diperlukan uji toksisitas subkronik 90 hari dikarenakan banyak faktor yang perlu dipertimbangkan untuk menghasilkan obat herbal.

## **BAB IX KOMBINASI BENALU TEH DAN BENALU MANGGA TERHADAP PROFIL LIPID**

### **9.1 Kajian Profil Lipid**

Sejumlah senyawa kimia dalam makanan dan dalam tubuh digolongkan dalam lipid. Senyawa tersebut adalah lemak netral dikenal juga sebagai Trigliserida, fosfolipid, kolesterol dan beberapa senyawa lain yang kurang penting (Guyton, 1997). Menurut Martin (1990), bahwa lipid adalah kelompok senyawa heterogen yang berkaitan, baik secara aktual maupun potensial dengan asam lemak. Lipid mempunyai sifat umum yaitu relatif tidak larut dalam air dan larut dalam pelarut nonpolar seperti eter, kloroform, dan benzena.

Lipid adalah unsur makanan penting tidak hanya karena nilai energinya yang tinggi tetapi juga karena vitamin yang larut dalam lemak.

dan asam lemak esensial yang terkandung dalam lemak makanan. Lemak dalam tubuh berfungsi sebagai sumber energi efisien, secara langsung dan secara potensial, bila disimpan dalam jaringan adiposa. Ia berfungsi sebagai penyekat panas dalam jaringan subkutan dan sekeliling organ-organ tertentu, dan lipid nonpolar bekerja sebagai penyekat listrik (*electrical insulator*) yang memungkinkan perambatan cepat gelombang depolarisasi sepanjang syaraf bermielin (Martin, 1990).

## 9.2 Metabolisme Lipid

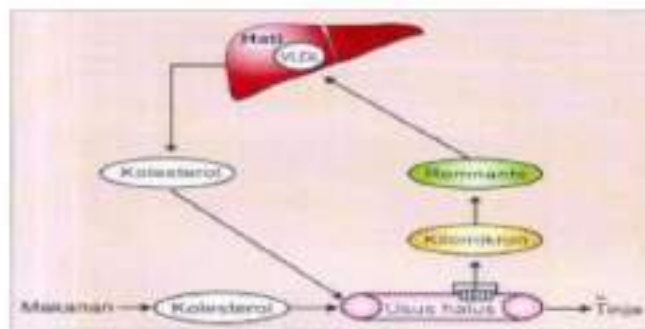
Ada tiga cara metabolisme lipid yaitu melalui *extrahepatic pathway* (jalur metabolisme eksogen), *endogenous pathway* (jalur metabolisme endogen) dan Jalur *Reverse Cholesterol Transport*.

### a) Jalur Metabolisme Eksogen (*Extrahepatic Pathway*)

Pada Gambar 3 menunjukkan bahwa kolesterol dan *Free fatty acid* yang masuk ke dalam tubuh lewat asupan akan diserap di intestinal mikrovili dimana mereka akan diubah menjadi kolesterol ester dan trigliserida. Kedua zat ini kemudian dikemas dalam bentuk kilomikron dan disekresi ke dalam sistem limfatik dan memasuki sirkulasi sistemik. Trigliserida mengalami hidrolisis di kapiler jaringan lemak dan otot menjadi asam lemak bebas (mono dan diglyserida) dan kilomikron remnan, sehingga ukuran kilomikron menjadi berkurang dan karenanya ditransfer menjadi HDL. Kilomikron remnan akan dimetabolisme dalam hati sehingga menghasilkan kolesterol bebas. Sebagian kolesterol yang mencapai organ hati akan diubah menjadi asam empedu, yang akan dikeluarkan ke dalam usus, berfungsi sebagai detergen dan membantu proses penyerapan dari makanan (Ontoseno, 2006).

Sebagian lagi dari kolesterol dikeluarkan melalui saluran empedu tanpa dimetabolisme menjadi asam empedu kemudian organ hati akan mendistribusikan kolesterol ke jaringan tubuh lainnya melalui jalur

endogen. Yang tersisa pada Kilomikron (yang lemaknya telah diambil) pada akhirnya dibuang dari aliran darah oleh hati. Kolesterol juga dapat diproduksi oleh hati dengan bantuan enzim yang disebut *HMG Koenzim-A Reduktase*, kemudian dikirimkan ke dalam aliran darah. Kilomikron akan masuk melalui saluran limfe dan akhirnya melalui ductus toracicus akan masuk ke aliran darah. Triglisericid dalam kilomikron akan terhidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase yang berasal dari endotel menjadi asam lemak bebas (*Free Fatty Acid*). Asam lemak bebas dapat disimpan sebagai triglisericid kembali di jaringan lemak (*Adiposa*), apabila dalam jumlah banyak sebagian akan diambil oleh hati sebagai bahan untuk pembentukan triglisericid hati. Kilomikron yang sudah kehilangan sebagian triglisericid akan menjadi kilomikron remnant yang mengandung kolesterol ester dan akan di bawa ke hati (Adam, 2014).



**Gambar 9.1 Metabolisme Eksogen Lipid (Adam, 2014)**

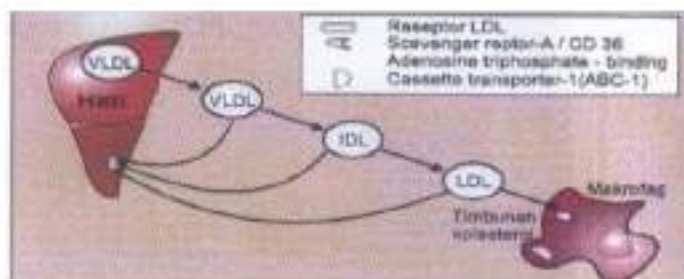
Makanan mengandung kolesterol dan triglisericida yang nantinya akan diubah menjadi kilomikron bersama dengan substansi lain untuk dibawa ke hepar. Didalam hepar kilomikron akan dipecah dimana triglisericida akan dihidrolisis untuk di simpan menjadi adiposa atau untuk di sekresi kembali ke dalam tubuh (Adam, 2014).

**b) Jalur Metabolisme Endogen (*Endogenous pathway*)**



Dilihat dari Gambar 4 Triglisericid dan kolesterol yang disintesis di hati dan disekresi ke dalam sirkulasi sebagai lipoprotein *Very Low Density Lipid* (VLDL) Apolipoprotein yang terkandung dalam VLDL adalah apolipoprotein B100. Dalam sirkulasi, triglisericid dalam VLDL akan dihidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase dan VLDL akan berubah menjadi *Intermediate Density Lipid* (IDL) yang juga akan mengalami hidrolisis menjadi *Low Density Lipid* (LDL). Sebagian dari VLDL, IDL, dan LDL akan mengangkut kolesterol ester kembali ke hati. LDL adalah lipoprotein yang mengandung paling banyak kolesterol. Sebagian kolesterol yang ada di LDL akan dibawa ke hati dan jaringan steriogenik lainnya seperti kelenjar adrenal, testis, dan ovarium yang mempunyai reseptor untuk kolesterol-LDL. Sebagian lagi dari kolesterol-LDL akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh reseptor *Scavenger A* (SR-A) di makrofag dan akan menjadi sel busa (*foam cell*). Makin banyak kadar kolesterol-LDL dalam plasma makin banyak mengalami oksidasi dan ditangkap oleh makrofag. Jumlah kolesterol yang akan teroksidasi tergantung dari kadar kolesterol yang ada di LDL. Beberapa keadaan yang mempengaruhi tingkat oksidasi (Adam, 2014) :

- 1) Meningkatnya jumlah LDL kecil padat (*small dense LDL*) seperti pada sindrom metabolik dan diabetes mellitus
- 2) Kadar kolesterol-HDL, makin tinggi kadar kolestero-HDL akan bersifat protektif terhadap oksidasi LDL



Gambar 9.2 Metabolisme Endogen Lipid (Adam, 2014)

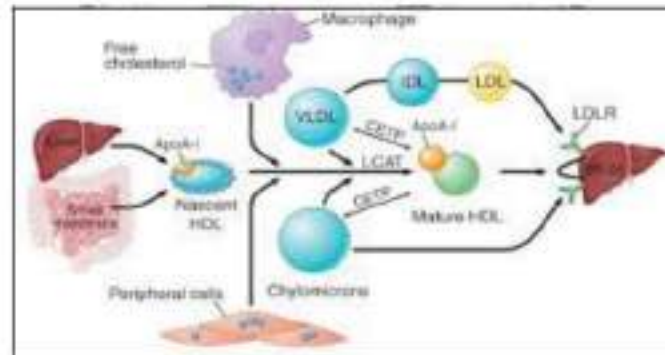


Trigliserida dan kolesterol yang di sekresi oleh hepar akan menjadi lipoprotein <sup>171</sup> *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) yang nantinya akan dihidrolisi oleh enzim lipoprotein lipase menjadi *Intermediate Density Lipoprotein* (IDL) dan IDL akan dihidrolisi juga menjadi *Low Density Lipoprotein* (LDL) yang mudah mengalami oksidasi dan dimakan oleh makrofag menjadi sel busa (*foam cell*) (Adam, 2014).

#### c) Jalur *Reverse Cholesterol Transport*

Pada Gambar 5 HDL dilepaskan sebagai partikel miskin kolesterol yang mengandung apolipoprotein (Apo) A, C, dan E ; dan disebut HDL *nascent*. HDL *nascent* berasal dari usus halus dan hati, mempunyai bentuk gepeng dan mengandung apo A1. HDL *nascent* akan mendekati makrofag untuk mengambil kolesterol yang disimpan di makrofag. Setelah mengambil kolesterol dari makrofag HDL *nascent* akan berubah menjadi HDL dewasa yang berbentuk bulat. Agar dapat diambil oleh HDL *nascent*, kolesterol (kolesterol bebas) dibagian dalam makrofag harus dibawa ke permukaan membrane sel makrofag oleh suatu transporter yang disebut *adenosin triphosphate-binding cassette transporter-1* (ABC-1).

Setelah mengambil kolesterol bebas dari makrofag, kolesterol bebas akan diesterifikasi menjadi kolesterol ester oleh enzim *Lechitin Cholesterol Acyltransferase* (LCAT). Selanjutnya sebagian kolesterol ester yang dibawa HDL akan mengambil dua jalur. Jalur pertama ialah ke hati dan ditangkap oleh scavenger receptor class B type 1 dikenal dengan SR-B1. Jalur kedua adalah kolesterol ester dalam HDL akan dipertukarkan dengan trigliserida dalam VLDL dan IDL dengan bantuan *Cholesterol Ester Transfer Protein* (CETP). Dengan demikian fungsi HDL sebagai penyerap kolesterol dari makrofag mempunyai dua jalur yaitu langsung ke hati dan jalur tidak langsung melalui VLDL dan IDL untuk membawa kolesterol kembali ke hati (Adam, 2014).



**Gambar 9.3 Jalur Reverse Cholesterol Transport (Adam, 2014)**

High Density Lipoprotein (HDL) Nascent berasal dari hati dan usus halus yang miskin kolesterol. HDL Nascent mengambil kolesterol bebas dari makrofag dengan bantuan *adenosin triphosphate-binding cassette transporter-1* (ABC-1) dan menjadi HDL dewasa. Kolesterol bebas yang dibawa HDL akan diesterifikasi menjadi kolesterol ester dan dibawa ke hati melalui dua jalur. Jalur pertama langsung dibawa ke hepar dan jalur kedua melalui VLDL atau LDL (Adam, 2014).

### 9.3 Lipoprotein

Lipid plasma utama terdiri atas kolesterol, trigliserida, fosfolipid dan *Free fatty acid*. Lipid ini bersifat hidrofobik oleh karena itu sirkulasinya dalam darah adalah dalam bentuk kompleks lipid-protein atau lipoprotein. Plasma lipoprotein sendiri berdasarkan densitasnya, terdiri atas kilomikron, VLDL, LDL dan HDL (Oentoseno, 2006). Menurut Tirtawinata (2006) penjelasan kilomikron, VLDL, LDL, dan HDL adalah sebagai berikut:

#### a) Kilomikron (*Chylomicron*)

Kilomikron merupakan alat pengangkut lemak dari usus ke seluruh tubuh. Lemak utama yang diangkut oleh kilomikron adalah trigliserida, oleh karena itu kilomikron mengandung

sekitar 86% trigliserida, 8,5% fosfolipid, 3% kolesterol dan 2% protein. Kilomikron adalah lipoprotein yang paling besar ukurannya dan mempunyai densitas paling rendah. Pembentukan kilomikron dalam dinding usus sesuai dengan jumlah trigliserida yang diserap.

**b) *Very Low Density Lipoprotein (VLDL)***

VLDL sebagian dibentuk di dinding usus dan sebagian lain disintesis di dalam hati. VLDL merupakan lipoprotein yang paling banyak mengandung trigliserida yang diangkut dari usus ke seluruh jaringan tubuh. VLDL di jaringan tubuh melepaskan trigliserida dengan bantuan lipoprotein lipase untuk digunakan sebagai sumber energi dan sebagai lemak cadangan. Lepasnya trigliserida mengakibatkan VLDL dapat mengikat kolesterol, fosfolipid dan protein dari lipoprotein lain dalam aliran darah dan dengan demikian VLDL berubah menjadi LDL.

**c) *Low Density Lipoprotein (LDL)***

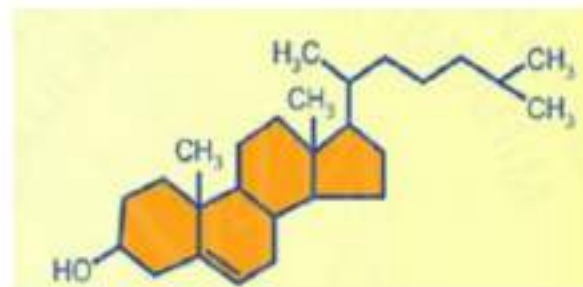
LDL bersifat *aTehrogenik* yaitu menyebabkan terjadinya proses *aTehrosklerosis*. Gagal jantung atau disebut **penyakit jantung koroner** diakibatkan oleh *aTehrosklerosis yang terjadi di arteri koronari yang mengalirkan darah ke jantung*, oleh karena itu LDL dikenal sebagai "kolesterol jahat".

**d) *High Density Lipoprotein (HDL)***

HDL adalah lipoprotein yang mempunyai kepadatan yang tinggi. Densitas lipoprotein akan meningkat apabila kadar proteinnya naik dan kadar lemaknya berkurang. HDL disintesis dan disekresi oleh hati dan usus. HDL berfungsi sebagai pengangkut kolesterol dalam darah dari jaringan tubuh ke hati, jadi kebalikan dari fungsi LDL.

#### 9.4 Kolesterol

Kolesterol (Gambar 6) sendiri pada dasarnya adalah sejenis lemak yang sangat vital bagi kehidupan karena kolesterol merupakan zat pembentuk membran sel dan sejumlah hormon (Subinarto, 2004). Povey (2002) menambahkan, bahwa fungsi utama kolesterol yaitu menyediakan komponen esensial sel tubuh, digunakan untuk membantu empedu yang berperan penting pada proses pencernaan makanan berlemak, membentuk penghambat produksi hormon yang utama dalam kehidupan, merupakan salah satu bahan yang diperlukan oleh tubuh untuk membuat vitamin D, dan membantu melapisi saraf dan menyediakan suatu zat anti air pada permukaan arteri. Martin (1990), menambahkan bahwa kolesterol tersebar luas dalam semua sel tubuh, tetapi khususnya dalam jaringan syaraf. Ia adalah senyawa induk steroid yang disintesis dalam tubuh.



**Gambar 9.4 Struktur Kimia dari Kolesterol (Geibel, 1999)**

Tekstur kolesterol lembut dan berilin, dengan konsistensi seperti tetesan lilin panas. Warna putih kehijauan, substansi berlemak, merupakan bagian terbesar yang dibentuk oleh tubuh di hati. Sekitar dua pertiga kolesterol tubuh diproduksi dengan cara ini menggunakan substansi yang diperoleh dari lemak pada makanan kita, sehingga makin banyak lemak yang kita makan, hati makin terpacu untuk mensintesis lebih banyak kolesterol. Kolesterol yang berada di dalam tubuh berasal dari rute yang berbeda-beda, sebagian besar berasal dari dinding usus kecil sebagai hasil



dari lemak yang kita makan (Povey, 2002).

#### 9.4.1 Sintesis Kolesterol

Sekitar separuh kolesterol tubuh berasal dari proses sintesis (sekitar 700 mg/hari) dan sisanya diperoleh dari makanan. Hati dan usus masing-masing menghasilkan 10% dari sintesis total pada manusia. Hampir semua jaringan yang mengandung sel berinti mampu membentuk kolesterol, yang berlangsung retikulum endoplasma dan sitosol (Murray, Granner dan Rodwell, 2009). Kolesterol adalah lipid amfipatik dan merupakan komponen struktural esensial pada membran dan lapisan luar lipoprotein. Senyawa ini banyak disintesis di jaringan dari asetil-KoA dan merupakan precursor semua steroid lain di dalam tubuh seperti kortikosteroid, hormone seks, asam empedu, dan vitamin D. Biosintesis kolesterol dapat dibagi menjadi lima tahap :

1. Sintesis mevalonat dari asetil-KoA.
2. Pembentukan unit isoprenoid dari mevalonat melalui pengeluaran CO<sub>2</sub>.
3. Kondensasi 6 unit isoprenoid untuk membentuk skualen.
4. Siklisasi skualen menghasilkan steroid induk, lanosterol.
5. Pembentukan kolesterol dari lanosterol

Pengaturan sintesis kolesterol mulai dilakukan di tahap HMG-KoA reduktase. HMG-KoA reduktase di hati dihambat oleh mevalonat. Kolesterol dan metabolit-metabolitnya menekan transkripsi HMG-KoA reduktase melalui pengaktifan faktor transkripsi *sterol regulatory element binding-protein* (SREBP). SREBP merupakan suatu protein yang mengatur transkripsi berbagai gen yang berperan dalam penyerapan dan metabolisme kolesterol serta lipid lainnya. Selain mekanisme-mekanisme yang mengatur laju sintesis protein ini, aktivasi enzim juga dimodulasi secara lebih cepat melalui modifikasi pascatranslasi. Insulin atau hormone



tiroid meningkatkan aktivasi HMG-KoA reduktase sedangkan glucagon atau glukokortikoid menurunkannya (Murray, 2009). Upaya-upaya untuk menurunkan kadar kolesterol plasma dalam diet memberikan hasil bervariasi. Secara umum, penurunan 100 mg kolesterol dalam makanan menyebabkan penurunan sekitar 0,13 mmol/L kolesterol serum (Murray, Granner dan Rodwell, 2009).

#### 9.4.2 Faktor yang mempengaruhi keseimbangan kolesterol dalam jaringan

Pada tingkat jaringan, beberapa proses mempengaruhi keseimbangan kolesterol di jaringan baik peningkatan maupun yang menyebabkan penurunan. Berikut beberapa proses dianggap dapat meningkatkan kolesterol di jaringan (Murray, dkk 2009) :

1. Penyerapan lipoprotein yang mengandung kolesterol oleh reseptor, seperti reseptor LDL atau *scavenger receptor*.
2. Penyerapan kolesterol bebas dari lipoprotein yang kaya akan kolesterol ke membran sel.
3. Hidrolisis ester kolesterol oleh *enzim ester kolesterol hidrolase*. Proses yang dianggap dapat menurunkan kolesterol di jaringan :
4. Efluks kolesterol dari membrane ke HDL melalui ABC-1 atau SRB-1.
5. Esterifikasi kolesterol oleh AKAT ( *Asetil-CoA: kolesterol asiltransferase*).
6. Pemakaian kolesterol untuk membentuk steroid lain, misalnya hormone atau asam empedu di hati.

#### 9.4.3 Pengangkutan Kolesterol ke Jaringan

Kisaran normal kadar kolesterol plasma total pada manusia adalah <5,2 mmol/L dengan bagian terbesar dalam bentuk teresterifikasi. Di dalam

plasma, kolesterol diangkut di dalam lipoprotein, dan pada manusia, proporsi tertinggi terdapat pada LDL. Kolesterol dari makanan mencapai keseimbangan dengan kolesterol plasma dalam beberapa hari dan dengan kolesterol jaringan dalam beberapa minggu (Murray, dkk, 2009).

<sup>23</sup> Ester kolesterol dalam makanan dihidrolisis menjadi kolesterol kemudian diserap oleh usus bersama dengan kolesterol tak-teresterifikasi dan lipid lain dalam makanan. Bersama dengan kolesterol yang disintesis dalam usus, kolesterol ini kemudian dimasukkan kedalam kilomikron. Dari kolesterol yang diserap, 80-90% mengalami esterifikasi dengan asam lemak rantai panjang di mukosa usus. Sembilan puluh lima persen kolesterol kilomikron di salurkan ke hati dalam bentuk sisa kilomikron (*chylomicron remnants*), dan sebagian besar kolesterol yang diskresikan oleh hati dalam bentuk VLDL dipertahankan selama pembentukan IDL dan akhirnya LDL yang diserap oleh reseptor LDL di hati dan jaringan ekstrahepatik (Murray, Granner dan Rodwell, 2009).

#### 9.4.4 Ekskresi Kolesterol

Setiap hari, sekitar 1 gram kolesterol dikeluarkan dari tubuh. Sekitar separuhnya di ekstrasikan di dalam tinja setelah mengalami konversi menjadi asam empedu. Sisanya diekskresikan sebagai kolesterol. Koprostanol adalah sterol utama di dalam tinja. Senyawa ini dibentuk dari kolesterol oleh bakteri utama di usus bagian bawah (Murray, dkk, 2009).

#### 9.4.5 Kolesterol <sup>209</sup>Low Density Lipoprotein (LDL)

Kolesterol LDL (*Low Density Lipoprotein*) merupakan jenis kolesterol yang berbahaya sehingga sering disebut kolesterol jahat. LDL mengangkut kolesterol paling banyak didalam darah. LDL disebut lemak jahat karena memiliki kecenderungan mudah melekat di pembuluh darah yang menyebabkan timbulnya plak yang mudah ruptur. Plak yang

mudah ruptur menyebabkan tumbuhnya plak lain yang dapat menumpuk didalam pembuluh dan menyebabkan hambatan aliran darah. LDL bisa melekat pada pembuluh darah karena mengalami oksidasi atau dirusak oleh radikal bebas. LDL yang telah menyusup ke dalam pembuluh darah akan mengalami oksidasi sehingga terbentuk LDL yang teroksidasi. LDL-teroksidasi akan memacu suatu zat yang dapat melekatkan dan menarik monosit menembus lapisan endotel dan masuk ke intima. LDL-teroksidasi juga menghasilkan zat yang dapat mengubah monosit yang telah masuk ke dalam intima menjadi makrofag yang nantinya dapat diubah menjadi sel busa (Colpo, 2005).

#### 9.4.6 Kolesterol *High Density Lipoprotein* (HDL)

Kolesterol HDL disebut sebagai kolesterol yang baik. Kolesterol HDL mengangkut kolesterol lebih sedikit dari LDL. Disebut sebagai kolesterol baik karena kolesterol HDL dapat membuang kelebihan kolesterol jahat yang ada di sel kembali ke hati untuk diproses dan dibuang (Colpo, 2005).

#### 9.4.7 Trigliserida

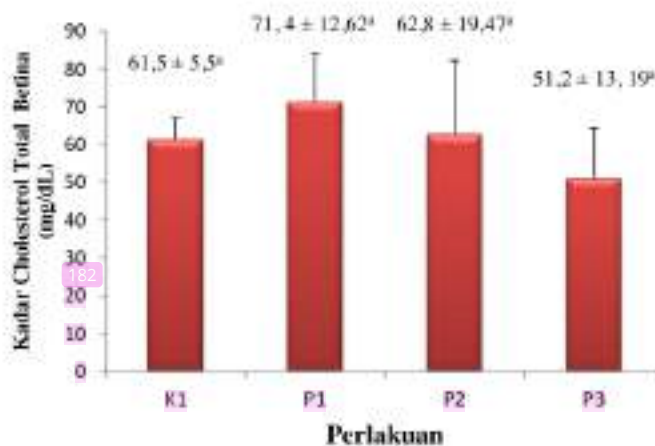
Trigliserida merupakan salah satu fraksi lipid yang digunakan dalam tubuh terutama untuk menyediakan energi bagi berbagai proses metabolik yang memiliki fungsi hampir sama dengan fungsi karbohidrat. Banyak karbohidrat dan makanan yang lain yang diubah menjadi trigliserida. Trigliserida banyak terdapat di hati selama stadium awal kelaparan, pada diabetes melitus, dan saat tubuh membutuhkan energi dari lipid. Meningkatnya kadar trigliserida dalam darah juga dapat meningkatkan kadar kolesterol (Hall, 2009).

## 9.5 Hasil Pengukuran Kadar Uji Profil Lipid Pada Tikus Betina

Berdasarkan hasil penelitian menggunakan metode *experiment*, maka dihasilkan tabulasi data yaitu profil lipid yang meliputi kadar Cholesterol Total, Trigliserida, HDL dan LDL. Secara umum data hasil penelitian tentang “Uji Toksisitas Ekstrak Metanolik Kombinasi Daun Benalu Teh dan Daun Benalu Mangga Terhadap Profil Lipid Tikus Betina (*Rattus norvegicus*) pada Paparan Sub-Kronik 28 Hari”.

### 9.5.1 Cholesterol Total

Hasil uji kadar kolesterol total serum tikus wistar betina rata-rata kadar kolesterol total pada kelompok kontrol yaitu kelompok tanpa diberi ekstrak metanolik kombinasi daun benalu teh dan daun benalu mangga adalah 61,5 mg/dL. Sedangkan pada kelompok perlakuan dengan pemberian ekstrak metanolik kombinasi daun benalu teh dan daun benalu mangga yaitu kelompok P1 dengan dosis 250 mg/KgBB jumlah rata-rata kadar kolesterol total meningkat menjadi 71,4 mg/dL dari kontrol. Kemudian kelompok P2 yaitu pemberian ekstrak metanolik kombinasi daun benalu teh dan daun benalu mangga dengan dosis 500 mg/KgBB menunjukkan kadar kolesterol total meningkat menjadi 62,8 mg/dL dari kontrol. Pemberian dosis lebih pekat yaitu dosis 1000 mg/KgBB pada kelompok P3 menunjukkan kadar kolesterol total menurun menjadi 51,2 mg/dL dari kontrol.



**Gambar 9.1** Histogram Uji Profil Lipid Kadar Kolesterol Total terhadap Tikus Betina (*Rattus norvegicus*) Pasca Perlakuan

Keterangan :

K : Kontrol

P.1 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 250 mg/KgBB

P.2 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 500 mg/KgBB

P.3 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 1000 mg/KgBB

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

Hasil analisis secara statistik kadar kolesterol total yang disajikan dalam histogram (Gambar 9) menunjukkan bahwa kelompok kontrol memiliki rata-rata kadar kolesterol total yaitu sebesar 61,5 mg/dL. Pada kelompok perlakuan P1 kadar kolesterol total meningkat yaitu sebesar 71,4 mg/dL. Terlihat berdasarkan hasil uji ANOVA yang telah menunjukkan bahwa kelompok kontrol P1 memiliki nilai yang tidak berbeda nyata ( $p > 0,05$ ) yaitu pada nilai  $p = 0,234$ . Hasil tersebut menunjukkan bahwa keadaan normal, tikus betina memproduksi kolesterol total didalam tubuh berlebih, tidak dapat diimbangi oleh antioksidan yang diproduksi secara



endogen, sedangkan tikus betina yang diberi perlakuan memiliki nilai yang tidak berbeda terhadap tikus kontrol.

Pemberian EMBTBM terhadap tikus betina ternyata tidak berpengaruh terhadap kadar kolesterol total di dalam tubuh. Terlihat pada P1 yaitu perlakuan dengan pemberian EMBTBM dengan dosis 250 mg/KgBB teramati meningkat rata-rata kadar kolesterol total sebanyak 71,4 mg/dL bila dibandingkan kontrol. Berdasarkan uji ANOVA kategori ini menunjukkan kadar kolesterol total P1 dengan kontrol tidak berbeda nyata. Hal ini menandakan bahwa pemberian EMBTBM dengan menggunakan dosis 250 mg/KgBB tidak mengalami toksik. Pada kelompok perlakuan P2 tikus betina yang diberi EMBTBM dengan dosis 500 mg/KgBB mempunyai nilai rata-rata kadar kolesterol total di dalam tubuh meningkat menjadi 62,8 mg/dL. Pada hasil uji ANOVA, P2 menunjukkan kadar kolesterol total tidak berbeda nyata terhadap kontrol. Pada kelompok perlakuan P3 yang diberi dosis 1000 mg/KgBB mempunyai nilai rata-rata kadar kolesterol total didalam tubuh 51,2 mg.dL. Hal ini berdasarkan uji ANOVA, menunjukkan P3 dengan control adalah tidak beda nyata karena teramati nilai rerata lebih kecil dibanding kontrol. Artinya bahwa pemberian dosis 1000 mg/KgBB tidak berpengaruh terhadap kadar kolesterol total pada tikus kelompok P3. Hal ini menandakan bahwa dalam penggunaan dosis tertinggi yaitu 1000 mg.KgBB, pemberian EMBTBM terhadap tikus betina juga tidak mengalami toksik. Berdasarkan hasil pengukuran kadar kolesterol total, telah dilakukan uji *One-Way* ANOVA untuk mengetahui pengaruh ekstrak metanolik daun benalu teh dan daun benalu mangga terhadap kadar kolesterol total pada tikus betina. Pada kelompok kontrol dengan P1, P2, P3 menunjukkan hasil yang tidak berbeda nyata.

Hasil analisis yang telah dilakukan pada masing-masing kelompok perlakuan dengan pemberian dosis EMBTBM yang berbeda-beda yaitu dosis terendah 250 mg/KgBB, 500 mg/KgBB, dan dosis tertinggi 1000

mg/KgBB, pada kelompok kontrol, P2, P2, dan P3 menunjukkan angka rerata yang beragam terhadap kadar cholestrol total. Namun, pada masing-masing kelompok perlakuan menunjukkan hasil yang tidak berbeda nyata terhadap kontrol. Meskipun P1 dan P2 mengalami kenaikan, pemberian EMBTBM tidak berpengaruh terhadap kadar cholesterol total pada tikus wistar betina. Dengan demikian dosis optimum yang disarankan yaitu pada dosis 500 mg/KgBB.

Berdasarkan hasil pengukuran kadar cholesterol total serum, setelah dilakukan uji *One Way ANOVA* untuk mengetahui dosis optimum dari ekstrak metanolik kombinasi daun benalu teh dan daun benalu mangga terhadap kadar cholesterol total pada tikus betina. Pada histogram diatas terlihat bahwa antara perlakuan P1 dan PII mengalami kenaikan terhadap kontrol dan PIII mengalami penurunan dibandingkan kontrol. Dari tiga perlakuan ini dilakukan uji ANOVA dimana hasil yang didapatkan menunjukkan tidak beda nyata dengan kontrol.

Pemberian dosis ekstrak metanolik kombinasi daun benalu teh dan daun benalu mangga terhadap tikus betina tidak berpengaruh terhadap kadar cholesterol total dalam tubuh. Hal ini sesuai dengan hipotesa yang ada  $H_0$  diterima dan  $H_0$  ditolak, berdasarkan nilai probabilitas (P) jika  $P < 0,05$ , maka  $H_0$  ditolak. Sedangkan  $P > 0,05$ , maka  $H_0$  diterima. Nilai P pada uji ANOVA dengan nilai 0,234.

Pada histogram hasil rerata pada uji kadar cholesterol total, dapat dilihat bahwa nilai standar deviasi menunjukkan nilai pada kontrol  $61,5 \pm 5,5$  0; Perlakuan I  $71,4 \pm 12,62$ ; Perlakuan II  $62,8 \pm 19,47$  dan Perlakuan III dengan nilai  $51,2 \pm 13,19$ . Dari hasil analisis statistika nilai tersebut tidak melebihi nilai rerata sehingga data tidak bersifat heterogen. Hal ini didukung pada uji homogenitas dari uji ANOVA, dimana nilai  $P$  0,234 > 0,05 yang menunjukkan data tersebut homogen.

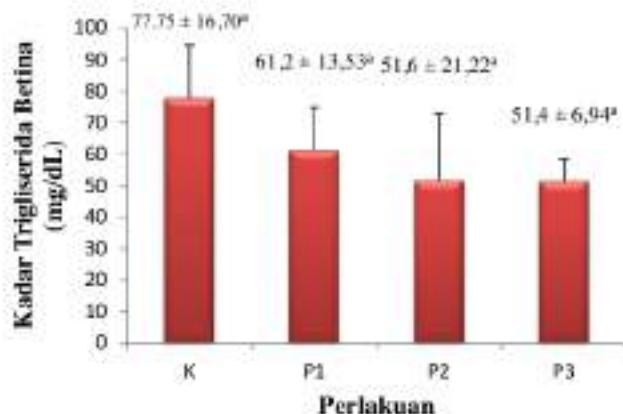
Pengukuran kadar kolesterol total diperlukan untuk mengukur perubahan selama perlakuan sebagai salah satu indikator toksik dari kombinasi daun benalu teh dan daun benalu mangga. Hasil menunjukkan bahwa ekstrak metanolik kombinasi daun benalu Teh dan daun benalu mangga pada tikus betina tidak mengganggu metabolisme kolesterol total dalam tubuh. Hal ini dibuktikan dengan uji statistik tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan. Kadar kolesterol total tikus betina tersebut tidak menunjukkan adanya gangguan metabolisme kolesterol total karena berada dalam kisaran normal. Kelompok yang diberi perlakuan cenderung memiliki kadar kolesterol total yang lebih kecil dibandingkan keontrol, hal ini dikarenakan adanya senyawa saponin. Saponin menekan menghambat penyerapan kolesterol di usus, dengan membentuk senyawa kompleks yang besar dan tidak larut sehingga kolesterol akan dikeluarkan bersama feses (Wilcox dan Galloway, 1961; Malinow dkk., 1977).

Tikus betina cenderung memiliki kadar kolesterol total yang lebih kecil disebabkan estrogen berperan dalam metabolisme lipid dengan mempertahankan kadar kolesterol dalam plasma tetap rendah namun normal. Estrogen berperan dalam homeostasis kolesterol dengan cara meregulasi fungsi mitokondria hepar yang berfungsi untuk pembentukan dan ekskresi lipoprotein (Ganong, 2002; Mariandi, 2016).

#### **9.5.2 Trigliserida**

Hasil uji kadar trigliserida serum tikus wistar betina rata-rata kadar trigliserida pada kelompok kontrol yaitu kelompok tanpa diberi ekstrak metanolik kombinasi daun benalu teh dan daun benalu mangga adalah 77,75 mg/dL. Sedangkan pada kelompok perlakuan dengan pemberian ekstrak metanolik kombinasi daun benalu teh dan daun benalu mangga yaitu kelompok P1 dengan dosis 250 mg/KgBB jumlah rata-rata kadar

trigliserida menurun menjadi 61,2 mg/dL dari kontrol. Kemudian kelompok P2 yaitu pemberian ekstrak metanolik kombinasi daun benalu teh dan daun benalu mangga dengan dosis 500 mg/KgBB menunjukkan kadar trigliserida menurun menjadi 51,6 mg/dL dari kontrol. Pemberian dosis lebih pekat yaitu dosis 1000 mg/KgBB pada kelompok P3 menunjukkan kadar trigliserida menurun menjadi 51,4 mg/dL dari kontrol.



Gambar 9.2 Histogram Uji Profil Lipid Kadar Trigliserida terhadap Tikus Betina (*Rattus norvegicus*) Pasca Perlakuan

Keterangan :

K : Kontrol

P.1 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 250 mg/KgBB

P.2 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 500 mg/KgBB

P.3 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 1000 mg/KgBB

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

Hasil analisis secara statistik kadar trigliserida yang disajikan dalam histogram (Gambar 10) menunjukkan bahwa kelompok kontrol memiliki rata-rata kadar trigliserida yaitu sebesar 77,75 mg/dL. Pada kelompok perlakuan P1 kadar trigliserida menurun yaitu sebesar 61,2 mg/dL. Terlihat berdasarkan hasil uji ANOVA yang telah menunjukkan bahwa kelompok



kontrol P1 memiliki nilai yang tidak berbeda nyata ( $p > 0,05$ ) yaitu pada nilai  $p = 0,275$ . Hasil tersebut menunjukkan bahwa keadaan normal, tikus betina memproduksi trigliserida didalam tubuh berlebih, tidak dapat diimbangi oleh antioksidan yang diproduksi secara endogen, sedangkan tikus betina yang diberi perlakuan memiliki nilai yang tidak berbeda terhadap tikus kontrol.

Pemberian EMBTBM terhadap tikus betina ternyata tidak berpengaruh terhadap kadar trigliserida di dalam tubuh. Terlihat pada P1 yaitu perlakuan dengan pemberian EMBTBM dengan dosis 250 mg/KgBB teramati menurun rata-rata kadar trigliserida sebanyak 61,2 mg/dL bila dibandingkan kontrol. Berdasarkan uji ANOVA kategori ini menunjukkan kadar trigliserida P1 dengan kontrol tidak berbeda nyata. Hal ini menandakan bahwa pemberian EMBTBM dengan menggunakan dosis 250 mg/KgBB tidak mengalami toksik. Pada kelompok perlakuan P2 tikus betina yang diberi EMBTBM dengan dosis 500 mg/KgBB mempunyai nilai rata-rata kadar trigliserida di dalam tubuh menurun menjadi 51,6 mg/dL. Pada hasil uji ANOVA, P2 menunjukkan kadar trigliserida tidak berbeda nyata terhadap kontrol. Pada kelompok perlakuan P3 yang diberi dosis 1000 mg/KgBB mempunyai nilai rata-rata kadar trigliserida didalam tubuh 51,4 mg.dL. Hal ini berdasarkan uji ANOVA, menunjukkan P3 dengan kontrol adalah tidak beda nyata karena teramati nilai rerata lebih kecil dibanding kontrol. Artinya bahwa pemberian dosis 1000 mg/KgBB tidak berpengaruh terhadap kadar trigliserida pada tikus kelompok P3. Hal ini menandakan bahwa dalam penggunaan dosis tertinggi yaitu 1000 mg.KgBB, pemberian EMBTBM terhadap tikus betina juga tidak mengalami toksik.

Berdasarkan hasil pengukuran kadar trigliserida, telah dilakukan uji *One-Way ANOVA* untuk mengetahui pengaruh ekstrak metanolik daun benalu teh dan daun benalu mangga terhadap kadar trigliserida pada tikus



betina. Pada kelompok kontrol dengan P1, P2, P3 menunjukkan hasil yang tidak berbeda nyata. Hasil analisis yang telah dilakukan pada masing-masing kelompok perlakuan dengan pemberian dosis EMBTBM yang berbeda-beda yaitu dosis terendah 250 mg/KgBB, 500 mg/KgBB, dan dosis tertinggi 1000 mg/KgBB, pada kelompok kontrol, P2, P2, dan P3 menunjukkan angka rerata yang beragam terhadap kadar trigliserida. Namun, pada masing-masing kelompok perlakuan menunjukkan hasil yang tidak berbeda nyata terhadap kontrol. Pemberian EMBTBM tidak berpengaruh terhadap kadar trigliserida pada tikus wistar betina. Dengan demikian dosis optimum yang disarankan yaitu pada dosis 250 mg/KgBB.

Berdasarkan hasil pengukuran kadar trigliserida serum, setelah dilakukan uji *One Way ANOVA* untuk mengetahui dosis optimum dari ekstrak metanolik kombinasi daun benalu teh dan daun benalu mangga terhadap kadar kolesterol total pada tikus betina. Pada histogram diatas terlihat bahwa antara perlakuan P1, PII dan PIII mengalami penurunan dibandingkan kontrol. Dari tiga perlakuan ini dilakukan uji ANOVA dimana hasil yang didapatkan menunjukkan tidak beda nyata dengan kontrol.

Pemberian dosis ekstrak metanolik kombinasi daun benalu teh dan daun benalu mangga terhadap tikus betina tidak berpengaruh terhadap kadar kolesterol total dalam tubuh. Hal ini sesuai dengan hipotesa yang ada  $H_0$  diterima dan  $H_a$  ditolak, berdasarkan nilai probabilitas (P) jika  $P < 0,05$ , maka  $H_0$  ditolak. Sedangkan  $P > 0,05$ , maka  $H_0$  diterima. Nilai P pada uji ANOVA dengan nilai 0,275. Pada histogram hasil rerata pada uji kadar trigliserida, dapat dilihat bahwa nilai standar deviasi menunjukkan nilai pada kontrol  $77,75 \pm 16,70$ ; Perlakuan I  $61,2 \pm 13,53$ ; Perlakuan II  $51,6 \pm 21,22$  dan Perlakuan III dengan nilai  $51,4 \pm 6,94$ . Dari hasil analisis statistika nilai tersebut tidak melebihi nilai rerata sehingga data tidak bersifat heterogen.

Hal ini didukung pada uji homogenitas dari uji ANOVA, dimana nilai  $P$  <sup>61</sup>  $0,275 > 0,05$  yang menunjukkan data tersebut homogen.

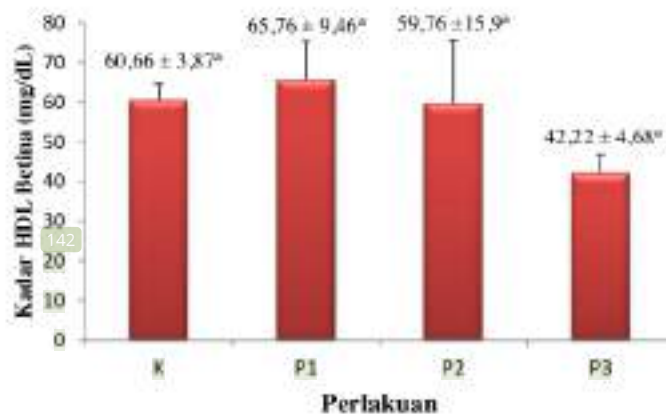
Pengukuran kadar trigliserida diperlukan untuk mengukur perubahan selama perlakuan sebagai salah satu indikator toksik dari ekstrak kombinasi daun benalu Teh dan daun benalu mangga. Kadar trigliserida yang melebihi normal dapat mempercepat pembentukan atheroma sehingga meningkatkan resiko timbulnya serangan jantung (Soeharto, 2000). Uji statistik pada kadar trigliserida pada tikus betina tidak menunjukkan data yang signifikan. Hal ini dibuktikan dengan kadar trigliserida tikus berada dalam kisaran normal. Jadi pemberian ekstrak metanolik kombinasi daun benalu teh dan daun benalu mangga dikatakan aman dan tidak menimbulkan efek toksik pada tikus betina..

Berdasarkan uji statistik kadar trigliserida kelompok perlakuan mengalami penurunan terhadap kontrol. Hal ini disebabkan karena adanya kandungan saponin. Saponin akan menghambat aktivitas enzim lipase pankreas yang menyebabkan penurunan kadar trigliserida dalam darah (Sato dkk., 2011; Wurdianing dkk., 2014). Kadar trigliserida pada tikus betina cenderung lebih rendah karena dipengaruhi oleh estrogen. Estrogen menghambat kerja enzim *lipoprotein lipase* (LPL) yang bertanggung jawab untuk memecah kadar trigliserida untuk disimpan dalam jaringan adiposa sebagai energi cadangan. Estrogen juga mampu meningkatkan produksi epinefrin sehingga meningkatkan aktivitas *hormone sensitive lipase* (HSL) yang berperan dalam lipolisis trigliserida sehingga kadar trigliserida dalam darah berkurang (Vella dan Kravits, 2002).

### 9.5.3 *High Density Lipoprotein* (HDL)

Hasil uji kadar HDL serum tikus wistar betina rata-rata kadar HDL pada kelompok kontrol yaitu kelompok tanpa diberi ekstrak metanolik kombinasi daun benalu teh dan daun benalu mangga adalah 60,66 mg/dL.

Sedangkan pada kelompok perlakuan dengan pemberian ekstrak metanolik kombinasi daun benalu teh dan daun benalu mangga yaitu kelompok P1 dengan dosis 250 mg/KgBB jumlah rata-rata kadar HDL meningkat menjadi 65,76 mg/dL dari kontrol. Kemudian kelompok P2 yaitu pemberian ekstrak metanolik kombinasi daun benalu teh dan daun benalu mangga dengan dosis 500 mg/KgBB menunjukkan kadar HDL menurun menjadi 59,76 mg/dL dari kontrol. Pemberian dosis lebih pekat yaitu dosis 1000 mg/KgBB pada kelompok P3 menunjukkan kadar HDL menurun menjadi 42,22 mg/dL dari kontrol.



**Gambar 9.3** Histogram Uji Profil Lipid Kadar HDL terhadap Tikus Betina (*Rattus norvegicus*) Pasca Perlakuan

Keterangan :

K : Kontrol

P.1 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 250 mg/KgBB

P.2 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 500 mg/KgBB

P.3 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 1000 mg/KgBB

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

Hasil analisis secara statistik kadar HDL yang disajikan dalam histogram (Gambar 11) menunjukkan bahwa kelompok kontrol memiliki

rata-rata kadar HDL yaitu sebesar 60,66 mg/dL. Pada kelompok perlakuan P1 kadar HDL meningkat yaitu sebesar 65,76 mg/dL. Terlihat berdasarkan hasil uji ANOVA yang telah menunjukkan nilai yang beda nyata ( $p < 0,05$ ) yaitu nilai  $p = < ,001$ . Distribusi data setelah diuji dengan uji *One-Way* didapatkan distribusi data tidak normal. Hasil uji *One-Way* ANOVA menghasilkan nilai  $p = < ,001$  yang artinya terdapat perbedaan bermakna pada paling tidak 2 kelompok perlakuan. Kemudian dilanjutkan dengan analisis *post-hoc* untuk menilai perbedaan masing-masing kelompok.

Hasil analisis *post hoc*, didapatkan perbedaan bermakna antar masing-masing kelompok, kecuali antara kelompok kontrol dengan P1 dan kelompok P2. Hasil yang tidak berpengaruh terjadi antara kontrol dengan P1 dan P2 dapat disebabkan oleh karena rentang dosis yang tidak terlalu jauh. Seperti yang telah disebutkan sebelumnya, P1 dengan rata-rata 65,76 mg/dL dan P2 dengan rata-rata 59,76 mg/dL, berbeda dengan dosis perlakuan P3 yang memiliki selisih besar yaitu P3 dengan rata-rata 42,22 mg/dL.

Hasil uji pada HDL tikus wistar betina menunjukkan bahwa terdapat peningkatan rerata antara kontrol dengan P1 dan P2 dimana nilai  $p > 0,05$  sedangkan P3 mengalami beda nyata terhadap kontrol. Hal ini membuktikan bahwa pemberian EMBTBM secara subkronik dengan dosis bertingkat memberikan efek terhadap kadar HDL, namun tidak memberikan dampak buruk yang nyata terhadap kadar HDL dilihat dari ukuran rerata masing-masing perlakuan. Dengan demikian dosis optimum yang disarankan yaitu pada dosis 250 mg/KgBB.

Berdasarkan hasil pengukuran kadar HDL serum, setelah dilakukan uji *One Way ANOVA* untuk mengetahui dosis optimum dari ekstrak metanolik kombinasi daun benalu teh dan daun benalu mangga terhadap kadar HDL pada tikus betina. Pada histogram diatas terlihat bahwa antara perlakuan P1 mengalami kenaikan dibandingkan kontrol. Sedangkan PII



dan PIII mengalami penurunan dibandingkan kontrol. Hasil yang tidak berpengaruh terjadi antara kontrol dengan P1 dan P2 dapat disebabkan oleh karena rentang dosis yang tidak terlalu jauh. Seperti yang telah disebutkan sebelumnya, P1 dengan rata-rata 65,76 mg/dL dan P2 dengan rata-rata 59,76 mg/dL, berbeda dengan dosis perlakuan P3 yang memiliki selisih besar yaitu P3 dengan rata-rata 42,22 mg/dL.

Hasil uji pada HDL tikus wistar betina menunjukkan bahwa terdapat peningkatan rerata antara kontrol dengan P1 dan P2 dimana nilai  $p > 0,05$  sedangkan P3 mengalami beda nyata terhadap kontrol. Hal ini membuktikan bahwa pemberian EMBTBM secara subkronis dengan dosis bertingkat memberikan efek terhadap kadar HDL, namun tidak memberikan dampak buruk yang nyata terhadap kadar HDL dilihat dari ukuran rerata masing-masing perlakuan. Dengan demikian dosis optimum yang disarankan yaitu pada dosis 250 mg/KgBB.

Pada histogram hasil rerata pada uji kadar HDL, dapat dilihat bahwa nilai standar deviasi menunjukkan nilai pada kontrol  $60,66 \pm 3,87$ ; Perlakuan I  $65,76 \pm 9,46$ ; Perlakuan II  $59,76 \pm 15,92$  dan Perlakuan III dengan nilai  $42,22 \pm 4,68$ . Kadar HDL yang tinggi dalam darah akan mencegah terjadinya resiko aterosklerosis dan penyakit jantung koroner, demikian pula sebaliknya (Phillip dkk., 2007; Harini dan Astirin, 2009). Pemberian ekstrak metanolik kombinasi daun benalu Teh dan daun benalu mangga aman bagi tikus betina dan tidak menyebabkan gangguan metabolisme kolesterol HDL.

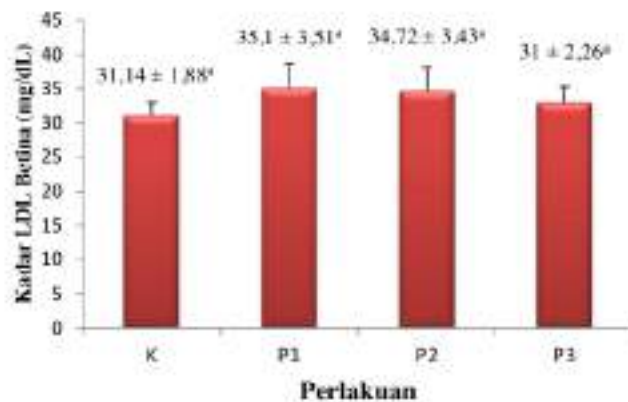
Adanya kandungan flavonoid pada EMBTBM meningkatkan aktivitas enzim *lecithin cholesterol acyl transferase* (LCAT) yang berfungsi untuk mengubah kolesterol bebas menjadi ester kolesterol sehingga dapat diangkut oleh HDL menuju hati. Selain itu, enzim LCAT juga berperan penting dalam pematangan metabolisme HDL (Lee dkk., 2012 dalam Wurdianing dkk., 2014).



Tikus betina memiliki kadar kolesterol HDL karena pengaruh estrogen. Estrogen meningkatkan produksi Apolipoprotein AI (Apo-AI) menyebabkan peningkatan pembentukan HDL. Apo-AI juga berfungsi untuk mengaktifkan enzim LCAT serta melakukan interaksi dengan reseptor HDL putatif untuk membawa kolesterol dari sel perifer kembali ke hati untuk dieksresikan menjadi asam empedu (Harnish *dkk.*, 1998; Heryani, 2016; Swapnali *dkk.*, 2011).

#### 9.5.4 *Low Density Lipoprotein (LDL)*

Hasil uji kadar LDL serum tikus wistar betina rata-rata kadar LDL pada kelompok kontrol yaitu kelompok tanpa diberi ekstrak metanolik kombinasi daun benalu teh dan daun benalu mangga adalah 31,14 mg/dL. Sedangkan pada kelompok perlakuan dengan pemberian ekstrak metanolik kombinasi daun benalu teh dan daun benalu mangga yaitu kelompok P1 dengan dosis 250 mg/KgBB jumlah rata-rata kadar LDL meningkat menjadi 35,1 mg/dL dari kontrol. Kemudian kelompok P2 yaitu pemberian ekstrak metanolik kombinasi daun benalu teh dan daun benalu mangga dengan dosis 500 mg/KgBB menunjukkan kadar LDL meningkat menjadi 34,72 mg/dL dari kontrol. Pemberian dosis lebih pekat yaitu dosis 1000 mg/KgBB pada kelompok P3 menunjukkan kadar HDL menurun menjadi 31 mg/dL dari kontrol.



**Gambar 9.4 Histogram Uji Profil Lipid Kadar LDL terhadap Tikus Betina (*Rattus norvegicus*) Pasca Perlakuan**

Keterangan :

K : Kontrol

P.1 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 250 mg/KgBB

P.2 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 500 mg/KgBB

P.3 : Tikus perlakuan dengan dosis EMBTBM 1000 mg/KgBB

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

Hasil analisis secara statistik kadar LDL yang disajikan dalam histogram (Gambar 12) menunjukkan bahwa kelompok kontrol memiliki rata-rata kadar LDL yaitu sebesar 31,14 mg/dL. Pada kelompok perlakuan P1 kadar LDL meningkat yaitu sebesar 35,1 mg/dL. Terlihat berdasarkan hasil uji ANOVA yang telah menunjukkan bahwa kelompok kontrol P1 memiliki nilai yang tidak berbeda nyata ( $p > 0,05$ ) yaitu pada nilai  $p = 0,162$ . Hasil tersebut menunjukkan bahwa keadaan normal, tikus betina memproduksi LDL didalam tubuh berlebih, tidak dapat diimbangi oleh antioksidan yang diproduksi secara endogen, sedangkan tikus betina yang diberi perlakuan memiliki nilai yang tidak berbeda terhadap tikus kontrol.

Pemberian EMBTBM terhadap tikus betina ternyata tidak berpengaruh terhadap kadar LDL di dalam tubuh. Terlihat pada P1 yaitu perlakuan dengan pemberian EMBTBM dengan dosis 250 mg/KgBB teramati meningkat rata-rata kadar LDL sebanyak 35,1 mg/dL dibandingkan kontrol. Berdasarkan uji ANOVA kategori ini menunjukkan kadar LDL P1 dengan kontrol tidak berbeda nyata. Hal ini menandakan bahwa pemberian EMBTBM dengan menggunakan dosis 250 mg/KgBB tidak mengalami toksik. Pada kelompok perlakuan P2 tikus betina yang diberi EMBTBM dengan dosis 500 mg/KgBB mempunyai nilai rata-rata kadar LDL di dalam tubuh meningkat menjadi 34,72 mg/dL. Pada hasil uji ANOVA, P2 menunjukkan kadar LDL tidak berbeda nyata terhadap kontrol. Pada kelompok perlakuan P3 yang diberi dosis 1000 mg/KgBB mempunyai nilai rata-rata kadar LDL didalam tubuh 31 mg.dL. Hal ini berdasarkan uji ANOVA, menunjukkan P3 dengan kontrol adalah tidak beda nyata karena teramati nilai rerata lebih kecil dibanding kontrol. Artinya bahwa pemberian dosis 1000 mg/KgBB tidak berpengaruh terhadap kadar LDL pada tikus kelompok P3. Hal ini menandakan bahwa dalam penggunaan dosis tertinggi yaitu 1000 mg.KgBB, pemberian EMBTBM terhadap tikus betina juga tidak mengalami toksik.

Berdasarkan hasil pengukuran kadar LDL, telah dilakukan uji *One-Way* ANOVA untuk mengetahui pengaruh ekstrak metanolik daun benalu teh dan daun benalu mangga terhadap kadar LDL pada tikus betina. Pada kelompok kontrol dengan P1, P2, P3 menunjukkan hasil yang tidak berbeda nyata. Hasil analisis yang telah dilakukan pada masing-masing kelompok perlakuan dengan pemberian dosis EMBTBM yang berbeda-beda yaitu dosis terendah 250 mg/KgBB, 500 mg/KgBB, dan dosis tertinggi 1000 mg/KgBB, pada kelompok kontrol, P2, P2, dan P3 menunjukkan angka rerata yang beragam terhadap kadar LDL. Namun, pada masing-masing kelompok perlakuan menunjukkan hasil yang tidak berbeda nyata

terhadap kontrol. Pemberian EMBTBM tidak berpengaruh terhadap kadar LDL pada tikus wistar betina. Dengan demikian dosis optimum yang disarankan yaitu pada dosis 1000 mg/KgBB.

Berdasarkan hasil pengukuran kadar LDL serum, setelah dilakukan uji *One Way ANOVA* untuk mengetahui dosis optimum dari ekstrak metanolik kombinasi daun benalu teh dan daun benalu mangga terhadap kadar LDL pada tikus betina. Pada histogram diatas terlihat bahwa antara perlakuan PI dan PII mengalami kenaikan dibandingkan kontrol. Sedangkan PIII mengalami penurunan dibandingkan kontrol. Dari tiga perlakuan ini dilakukan uji ANOVA dimana hasil yang didapatkan menunjukkan tidak beda nyata dengan kontrol.

Pemberian dosis ekstrak metanolik kombinasi daun benalu teh dan daun benalu mangga terhadap tikus betina tidak berpengaruh terhadap kadar kolesterol total dalam tubuh. Hal ini sesuai dengan hipotesa yang ada  $H_0$  diterima dan  $H_a$  ditolak, berdasarkan nilai probabilitas (P) jika  $P < 0,05$ , maka  $H_0$  ditolak. Sedangkan  $P > 0,05$ , maka  $H_0$  diterima. Nilai P pada uji ANOVA dengan nilai 0,162.

Pada histogram hasil rerata pada uji kadar trigliserida, dapat dilihat bahwa nilai standar deviasi menunjukkan nilai pada kontrol  $31,14 \pm 1,88$ ; Perlakuan I  $35,1 \pm 3,51$ ; Perlakuan II  $34,72 \pm 3,43$  dan Perlakuan III dengan nilai  $31 \pm 2,26$ . Dari hasil analisis statistika nilai tersebut tidak melebihi nilai rerata sehingga data tidak bersifat heterogen. Hal ini didukung pada uji homogenitas dari uji ANOVA, dimana nilai  $P = 0,162 > 0,05$  yang menunjukkan data tersebut homogen.

Kadar LDL yang tinggi merupakan salah satu faktor resiko aterosklerosis dan jantung koroner (Dharma dkk., 2013), sehingga pengukuran LDL penting dilakukan. Hasil menunjukkan bahwa pemberian ekstrak metanolik kombinasi daun benalu teh dan daun benalu mangga dan tidak mengandung senyawa toksin yang mengganggu

metabolism kolesterol LDL pada tikus betina. Hal ini dibuktikan dengan uji statistik kelompok perlakuan tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dibandingkan kontrol.

Penurunan kadar kolesterol LDL mengikuti penurunan kolesterol total. LDL diketahui mengandung kolesterol dan ester kolesterol dalam konsentrasi tinggi (Heryani, 2016). Kadar LDL kelompok perlakuan menunjukkan perubahan yang tidak signifikan pada kelompok kontrol, hal tersebut dikarenakan ekstrak metanolik kombinasi daun benalu teh dan daun benalu mangga memiliki senyawa saponin dan flavonoid. Saponin akan berikatan dengan asam empedu sehingga meningkatkan pembentukan reseptor LDL dari hati untuk mempertahankan depot asam empedu (Wurdianing dkk., 2014). Flavonoid menghambat sekresi ApoB dan meningkatkan ekspresi reseptor LDL, sehingga penyerapan kolesterol LDL akan meningkat (Casaschi dkk., 2002; Musa dkk., 2007). Tikus betina cenderung memiliki kadar kolesterol LDL yang lebih kecil disebabkan estrogen mampu menurunkan kadar kolesterol LDL dengan merangsang pembentukan reseptor dalam hati. Estrogen meningkatkan pembentukan reseptor LDL (5-10x lipat), semakin banyak reseptor LDL maka akan semakin banyak pula pengambilan LDL yang mengakibatkan kadar kolesterol LDL dalam darah akan menurun.

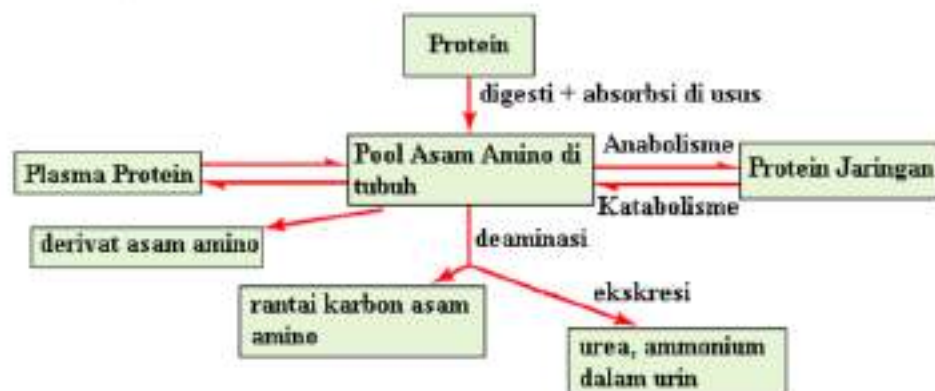
## **BAB X PROFIL PROTEIN**

### **10.1 Protein**

Protein merupakan komponen utama yang menyusun sel hidup, merupakan makromolekul atau polimer yang terdiri atas unit-unit polipeptida yang tiap unitnya tersusun oleh sejumlah asam-asam amino. Protein mempunyai peran utama karena fungsinya sebagai pembangun sel, mempertahankan sel, mengganti sel yang rusak dan fungsinya sebagai biokatalisator (Murray *et al*, 2003).



Protein merupakan salah satu komponen terbesar dalam sel manusia yaitu menyusun 50% dari berat kering sel. Protein menunjang keberadaan setiap sel tubuh, proses kekebalan tubuh, dan juga transport berbagai macam substansi seperti hormon, vitamin, mineral, lemak dan material lainnya. Kebutuhan akan protein bertambah pada hewan yang sedang bunting dan hewan yang berada pada masa pertumbuhan. Fungsi penting protein antara lain adalah sebagai sumber energi tubuh, berguna untuk pembentukan dan perbaikan sel dan jaringan, sebagai sintesis hormon, enzim, biokatalisator, media perambatan impuls syaraf dan pertumbuhan. Enzim merupakan biokatalisator reaksi kimia yang berperan dalam mempercepat reaksi dan terbentuk kembali diakhir reaksi. Enzim juga dapat menurunkan energi aktivasi. Hal tersebut menyebabkan kemungkinan reaksi yang berlangsung akan semakin besar yang tentunya akan mendukung reaksi-reaksi kimia dalam tubuh, karena reaksi kimia dalam tubuh harus berlangsung dalam waktu yang singkat (Nelson dan Nox, 2005).



Gambar 10.1 Jalur Metabolisme Protein (Kaslow, 2010).

Dalam penjelasannya (Murray *et al*, 2003) menyebutkan sifat-sifat dari protein dipengaruhi oleh asam amino penyusunnya, misalnya mempunyai gugus asam COOH dan basa NH<sub>2</sub>, dapat bermuatan positif atau negatif tergantung pH medium dan sifat-sifat lain yang dipengaruhi

oleh gugus lain yang dimiliki oleh asam amino penyusunnya. Karena susunan dan komposisi asam amino yang berbeda dalam penyusunan protein, maka hal ini akan menyebabkan konsentrasi yang berbeda dari protein antar organel sel dari spesies satu dengan spesies lainnya.

Semua protein merupakan polipeptida dengan berat molekul besar. Walaupun semua protein adalah polipeptida, banyak yang mengandung bahan non-asam amino seperti hem, derivat vitamin, lipid dan karbohidrat. Menurut sejarah, protein ini disebut dengan protein kompleks dan protein yang hanya mengandung asam amino adalah protein sederhana. Protein kompleks mempunyai sifat-sifat protein sederhana, selain itu juga mempunyai sifat-sifat khas karena adanya unsur non-asam amino spesifik (Murray *et al*, 2003).

Terdapat klasifikasi protein yang mengalami perkembangan selama bertahun-tahun. Klasifikasi protein didasarkan pada beberapa hal. Berikut adalah beberapa klasifikasi protein yang menonjol berdasarkan kelarutan, bentuk fungsi, sifat-sifat fisik dan struktur tiga dimensi (Murray *et al*, 2003). Klasifikasi protein berdasarkan kelarutan, bentuk dan ukuran adalah sebagai berikut:

## **10.2 Kelarutan**

Menurut (Murray *et al*, 2003), suatu sistem klasifikasi yang berdasarkan kelarutan berkembang dalam tahun 1927-1908 dan tetap digunakan hingga saat ini, khususnya dalam biokimia klinis. Misalnya, perbedaan yang nyata antara albumin dan globulin tidak dapat disimpulkan dari kelarutan mereka dalam air atau larutan garam. Oleh karena itu globulin dibagi lagi menjadi pseudoglobulin yang larut dalam air dengan mudah, euglobulin yang tidak larut dalam air dan bebas garam.

Menurut keterangan Murray *et al* (2003) pada tabel.1 diketahui bahwa menurut kelarutan protein dalam darah diklasifikasikan menjadi 5 fraksi yaitu sebagai berikut;

**Tabel 10.1** Klasifikasi protein berdasarkan kelarutan.

<b>Albumin</b>	Larut dalam air dan larut dalam garam.  Tanpa asam amino khusus.
<b>Globulin</b>	Sedikit larut dalam air tetapi larut dalam garam.  Tanpa asam amino khusus.
<b>Protamin</b>	Larut dalam etanol 70-80% tetapi tidak larut dalam air dan etanol absolut.  Mengandung arginin.
<b>Histon</b>	Larut dalam larutan garam.
<b>Skleroprotein</b>	Tidak larut dalam air atau larutan garam.  Mengandung banyak Gly, Ala, Pro.

### 10.3 Bentuk Keseluruhan

Dua belas protein yang besar dapat dibedakan berdasarkan rasio aksial (rasio panjang terhadap lebar) mereka. Protein globular adalah salah satu jenis protein yang mempunyai rasio aksial kurang dari 10nm dan umumnya lebih dari 3-4nm dan ditandai oleh rantai polipeptida yang penuh lipatan dan berbelit. Misalnya, insulin, albumin dan globulin plasma, dan beberapa enzim. Selain protein globular terdapat jenis protein lainnya yaitu protein fibrosa.

Protein fibrosa adalah protein yang mempunyai rasio aksial lebih besar dari 10nm dan ditandai oleh rantai polipeptida atau kelompok rantai yang membelit dan bentuk spiral atau helix dan dihubungkan oleh ikatan disulfida dan hidrogen. Misalnya, keratin (protein utama rambut, wool, dan kulit) dan miosin (protein kontraktile utama pada otot)(Murray *et al*, 2003).

#### 10.4 Protein Dan Ukurannya

Plasma mengandung campuran protein-protein yang amat kompleks. Konsentrasi total protein dalam plasma manusia kurang lebih 77,5g/dl dan membentuk bagian utama unsur-unsur pada plasma. Protein plasma sebenarnya merupakan campuran yang amat kompleks dan bukan saja mencakup protein sederhana tetapi juga protein terkonjugasi seperti glikoprotein serta berbagai tipe lipoprotein. Ada ribuan macam antibodi di dalam plasma manusia, kendati jumlah antibodi manapun biasanya cukup rendah dalam keadaan normal. Murray *et al* (2003) juga menjelaskan kuran relatif dan berat molekul sebagian protein plasma yang paling penting diperlihatkan dalam tabel 2.

**Tabel 10.2** Klasifikasi protein berdasarkan ukuran relatif dan berat molekul

Protein	Ukuran Relatif	Berat Molekul
Albumin	10nm (Elips)	69.000
Hemoglobin	<10nm (Seperti tabung)	64.450
$\beta_1$ -Globulin	>10nm (Elips)	90.000
$\gamma$ -Globulin	>10nm (Elips)	156.000
$\alpha_1$ -Lipoprotein	>10nm (Elips)	200.000
$\beta_1$ -Lipoprotein	>10nm (Bulat)	1.300.000
Fibrinogen	>10nm (Elips tipis)	340.000

Pemisahan masing-masing protein dan campuran yang kompleks seringkali dilakukan dengan menggunakan berbagai macam pelarut atau elektrolit (atau keduanya), untuk mengeluarkan fraksi protein yang berbeda menurut karakteristik kelarutannya. Cara ini menjadi dasar dari metode yang digunakan *saltin-out method* yang dalam laboratorium klinik

sangat berguna untuk menentukan berbagai jenis fraksi protein. Dengan cara demikian, dapat dipisahkan protein plasma menjadi 3 kelompok utama, fibrinogen, albumin dan globulin, dengan menggunakan natrium atau amonium sulfat dengan konsentrasi yang beragam.

#### 10.5 Profil Protein dalam Plasma Darah

Plasma darah adalah campuran protein anion dan kation yang sangat kompleks. Protein plasma terdiri dari beberapa kelompok. Kelompok pertama yaitu kelompok protein yang dapat menyediakan nutrisi sel-sel, kelompok kedua yaitu protein yang terlibat dalam transport bahan kimia lainnya termasuk hormon, mineral, dan intermediet dan yang terakhir adalah kelompok protein yang berkaitan dengan pertahanan terhadap penyakit. Plasma didapat dengan mencampurkan darah segar dengan antikoagulan dan disentrifugasi, maka supernatan yang muncul adalah plasma (Williams, 1982).

Protein plasma adalah parameter yang menjadi penanda terhadap keadaan hati. Hal ini disebabkan zat toksik yang masuk ke dalam tubuh akan didistribusikan ke seluruh tubuh atau ke organ tertentu yang akan menjadi sasaran utama ketoksikan zat tersebut. Organ yang menjadi sasaran utama ketoksikan sebuah zat adalah hepar dan ginjal. Pengujian beberapa parameter darah yang diantaranya kadar protein, albumin dan globulin darah akan menunjukkan kondisi fisik dan patologis kesehatan. Sel hepar merupakan jaringan yang menjadi tujuan utama radikal bebas dikarenakan di dalam hepar terjadi sebuah proses metabolisme senyawa xenobiotik (Sasongko, 2017).

Protein plasma yang telah diidentifikasi dan mempunyai jumlah 70% dari darah albumin, globulin, dan fibrinogen. Jumlah plasma darah yaitu 55-70% total darah. Hepar mensintesa dan melepaskan lebih dari 90% protein plasma (Martini *et al*, 1992).



Menurut (Rostini, 2009) Keseluruhan total <sup>222</sup> protein dalam darah terdiri dari albumin dan globulin. Dari albumin dan globulin dapat terpisah menjadi beberapa bagian protein yang berbeda. Dengan metode tertentu albumin dapat terpisah menjadi enam bagian sedangkan fraksi globulin mampu terpisah menjadi tiga kelompok utama.

#### 10.6 Total Protein

Kadar total protein dalam darah dapat digunakan sebagai salah satu parameter untuk mengetahui adanya kerusakan pada fungsi hepar yaitu dengan mengukur jumlah poliribosom (Retikulum Endoplasma) sintesis protein plasma. Pada pengukuran kadar total protein tidak terpengaruh pada makanan, jenis kelamin, ataupun umur. Kadar total protein serum normal *Rattus norvegicus* adalah 6-8 g/dL (Murray *et al*, 2003).

Total protein merupakan kumpulan unsur-unsur kimia darah di dalam plasma atau serum. Penting untuk mengetahui fraksi protein dalam tubuh, baik dalam keadaan meningkat atau menurun. Karena keadaan tersebut berhubungan dengan status kesehatan tubuh, baik dalam kondisi sehat atau sedang mengalami suatu penyakit (Kaslow, 2010).

Total protein akan mengalami peningkatan apabila mengalami infeksi kronis, hypofungsi dari kelenjar adrenal, kegagalan fungsi hati, penyakit kolagen pada pembuluh darah, hypersensitif (alergi), dehidrasi, penyakit saluran pernafasan (sesak nafas), hemolisis, kecanduan alkohol, dan leukimia (Kaslow 2010).

Total protein juga dapat mengalami penurunan, biasanya penurunan ini disebabkan oleh <sup>87</sup> malnutrisi dan malabsorpsi, penyakit hepar, diare kronis maupun non kronis, terbakar, ketidakseimbangan hormon, penyakit ginjal (proteinuria), rendahnya albumin, rendahnya globulin dan adanya kehamilan (Kaslow, 2010).

## 10.7 Albumin

Albumin merupakan protein utama dalam plasma manusia ( $\pm 4,5\text{g/dl}$ ), mempunyai BM sekitar 69.000 dan menyusun sekitar 60% dari total protein plasma. Sekitar 40% dari albumin terdapat dalam plasma, dan 60% lainnya ditemukan dalam ruang ekstraselular. Hati menghasilkan sekitar 25% dari total sintesis protein hepatic dan separuh dari seluruh protein yang disekresikan organ tersebut. Albumin pada mulanya disintesis sebagai preprotein. Peptida melepaskan sinyalnya ketika preproprotein melintas ke dalam sistem retikulum endoplasma kasar, dan heksapeptida pada ujung terminal-N yang dihasilkan kemudian dipecah lebih lanjut di sepanjang lintasan sekretorik. Sintesis albumin mengalami penekanan pada sejumlah penyakit, khususnya pada penyakit hepar. Plasma darah penderita penyakit hepar seringkali memperlihatkan penurunan pada rasio albumin terhadap globulin (rasio A:G menurun). Sintesis albumin akan mengalami penurunan yang relatif dini pada keadaan malnutrisi protein, seperti kwashiorkor (Murray *et al*, 2003).

Berdasarkan keterangan (Rostini, 2009), albumin mampu terpisah menjadi enam bagian. Enam bagian tersebut yaitu albumin, alfa-1 globulin, alfa-2 globulin, beta-1 globulin, beta-2 globulin, dan gamma globulin. Di dalam plasma darah setiap komponen protein tersebut memiliki nilai normal sebagai berikut; Albumin 60,0-71,0% atau 4,3-5,1g/dL; Alfa-1 globulin 1,4-2,7% atau 0,10-0,20g/dL; alfa-2 globulin 7,0-11,0% atau 0,5-0,8g/dL; Beta-1 globulin 6,0-9,0% atau 0,4-0,6g/dL; Beta-2 globulin 2,0-5,0% atau 0,1-0,4g/dL; gamma globulin 8,0-16,0% atau 0,6-1,20g/dL.

Albumin manusia yang mature terdiri atas satu rantai polipeptida yang tersusun dari 35 asam amino dan mengandung 17 buah ikatan disulfida. Dengan menggunakan protease, albumin dapat dibagi lagi menjadi 3 dominan yang masing-masing memiliki fungsi yang berbeda. Albumin mempunyai bentuk elips, yang berarti protein ini tidak akan

banyak meningkatkan viskositas (kekeruhan) plasma sebagaimana yang terjadi pada molekul berbentuk memanjang seperti fibrinogen. Karena BM-nya yang relatif rendah ( $\pm 69.000$ ) dan konsentrasinya yang tinggi, albumin diperkirakan bertanggung jawab atas 75-80% dari tekanan osmotik pada plasma manusia. Hasil penelitian elektroforesis memperlihatkan bahwa plasma mengalami penurunan pada orang-orang tertentu yang kekurangan albumin. Orang-orang ini dikatakan menunjukkan analbuminemia. Salah satu penyebab keadaan ini adalah mutasi yang mempengaruhi pemisahan. Penderita analbuminemia hanya memperlihatkan gejala demam yang sedang, kendati ada kepercayaan bahwa albumin merupakan faktor <sup>149</sup>penentu utama tekanan osmotik plasma. Dalam keadaan ini **diperkirakan jumlah protein plasma yang lain akan meningkat** untuk mengimbangi penurunan albumin (Murray *et al*, 2003).

Fungsi albumin yang penting lainnya adalah kemampuannya untuk mengikat berbagai macam ligand. Ligand ini mencakup asam-asam lemak bebas (FFA), kalsium, hormon steroid tertentu, bilirubin dan sebagian triptopan plasma. Disamping itu, albumin mengikat  $\pm 10\%$  dari total tembaga plasma, dan sisanya terikat dalam seruloplasmin. Sejumlah obat, termasuk sulfonamida, penisilin, dikumarol dan aspirin terikat dengan albumin; hal ini mempunyai implikasi farmakologis yang penting (Murray *et al*, 2003).

Peningkatan konsentrasi albumin umumnya disebabkan oleh <sup>37</sup>**naik-turunnya volume darah**. Penurunan konsentrasi albumin dalam darah tidak hanya disebabkan oleh penurunan sintesisnya, namun juga **melibatkan multifaktor yang meliputi kerusakan albumin, kebocoran ekstravaskuler dan asupan protein**. Menurut (Irfan *et al*, 2014), konsentrasi albumin dapat menyebabkan penurunan dehidrasi kronis, penyakit hipothyroid, malnutrisi (defisiensi protein), polidipsi, gejala kerusakan ginjal,



*protein losing enteropathy*, terbakar, kegagalan fungsi hepar dan ketidakcukupan hormon anabolik (hormon pertumbuhan).

### 10.8 Globulin

Globulin merupakan salah satu komponen penting yang juga terdapat dalam protein plasma. Berguna untuk sirkulasi ion, hormon dan asam lemak. Beberapa jenis globulin mengikat hemoglobin, beberapa lainnya mengikat zat besi, berfungsi untuk melawan infeksi dan bertindak sebagai faktor koagulasi. Konsentrasi globulin dapat meningkat akibat infeksi kronis (parasit, bakteri atau virus), penyakit hepar (sirosis, penyumbatan saluran empedu), sindrom karsinoid, radang sendi atau reumatik, ulkus pada kolon, myeloma dan leukimia, penyakit autoimun dan gagal ginjal (Irfan *et al.*, 2014).

Keberadaan globulin dalam plasma menjadi penting karena merupakan bagian dari total protein dalam plasma dan juga menjadi salah satu indikator ketidakseimbangan total kandungan protein dalam tubuh. Pada kondisi tubuh terpapar suatu zat toksik, sistem imun tubuh akan melawan infeksi termasuk juga hepar. Mekanisme ini akan mengakibatkan terjadinya kerusakan pada sel-sel hepar dan akhirnya akan menurunkan fungsi hepar dalam sintesa protein. Globulin yang juga merupakan bagian dari protein kemudian akan menurun kadarnya (Irfan *et al.*, 2014).

Jika dilakukan analisis menggunakan metode elektroforesis globulin akan terbagi ke dalam beberapa kelompok utama. Globulin memiliki tiga kelompok utama yaitu; Alfa globulin, beta globulin, dan gamma globulin. Dari fraksi-fraksi tersebut terdapat penyusun yang berbeda yaitu; alfa globulin yang terdiri dari alfa-1 globulin dan alfa-2 globulin. Beta globulin terdiri dari beta-1 globulin dan beta-2 globulin, sedangkan gamma globulin tidak dapat dipisah menjadi komponen lain. Setiap bagian dari protein tersebut memiliki fungsi yang berbeda-beda. Gelombang alfa-1 globulin adalah molekul alfa-1 antitrypsin, yang menjadi penghambat protease

(protease inhibitor) dan menginaktivkan enzim tripsin dalam darah. Alfa-2 globulin yang terdiri dari dua protein plasma akan berperan saat terjadi penghancuran eritrosit dan menjadi penghambat protease. Beta globulin yang terbagi menjadi dua yaitu beta-1 dan beta-2 globulin berperan dalam transfer molekul dan pengangkutan kolesterol ke dalam sel. Dalam protein beta globulin terdapat sebuah komponen pelengkap yang dikenal sebagai fibrinogen. Bagian dari kelompok globulin lainnya adalah gamma globulin yang terdiri dari IgG, IgA, IgD, IgE, dan IgM yang dari masing-masing komponen tersebut memiliki fungsi faal sebagai antibodi yang berperan antigen yang khas spesifiknya. Pada umumnya gamma globulin lebih dikenal dengan antibodi (Rostini, 2009).

#### **10.9 Ikatan Obat dengan Protein**

Banyak obat berinteraksi dengan protein plasma, jaringan atau makromolekul lain seperti melanin dan DNA membentuk suatu kompleks obat-makromolekul. Pembentukan kompleks ini sering disebut *ikatan obat protein*. Ikatan obat protein dapat merupakan proses *reversibel* atau *irreversibel*. Ikatan obat protein yang irreversibel umumnya merupakan hasil aktivasi kimia obat yang kemudian berikatan kuat dengan protein atau makromolekul dengan ikatan kimia kovalen. Ikatan obat protein yang irreversibel terdapat pada jenis tertentu dari toksisitas obat yang dapat terjadi dalam jangka waktu panjang, seperti dalam kasus karsinogenik-kimia, atau dalam jangka waktu relatif pendek seperti dalam kasus obat yang membentuk produk-antara kimia yang reaktif. Sebagai contoh, hepatoksisitas dari asetaminoven dosis tinggi disebabkan oleh pembentukan metabolit-antara yang reaktif yang berinteraksi dengan protein hepar (Shargel, 1988).

Sebagian besar obat berikatan atau membentuk kompleks dengan protein dan berproses secara reversibel. Ikatan obat protein yang reversibel ini menunjukkan bahwa obat mengikat protein dengan ikatan kimia yang



lebih lemah, seperti ikatan hidrogen atau gaya Van der Waak. Asam-asam amino yang menyusun rantai protein mempunyai gugus hidroksil, karboksil, atau gugus lain yang tersedia untuk berinteraksi dengan obat secara reversibel (Shargel, 1988).

Komponen utama protein plasma yang bertanggung jawab terhadap ikatan obat adalah albumin. Ikatan obat protein yang reversibel merupakan hal yang sangat menarik dalam farmakokinetik. Obat yang terikat protein merupakan suatu kompleks besar yang tidak dapat melewati membran sel dengan mudah, oleh karena itu mempunyai distribusi yang terbatas. Secara lebih lanjut, obat yang terikat protein adalah tidak aktif secara farmakologik dan tidak tersedia untuk kegunaan terapeutik. Sebaliknya obat bentuk bebas atau tidak terikat dapat melewati membran sel dan aktif secara terapeutik. Penelitian untuk mengevaluasi secara seksama ikatan obat protein biasanya dilakukan secara *in vitro* dan umumnya dengan menggunakan protein yang dimumikan seperti albumin (Shargel, 1988).

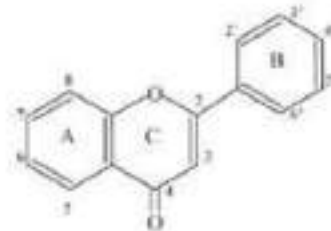
#### a. Flavonoid

Flavonoid<sup>125</sup> merupakan salah satu golongan fenol alam terbesar yang terdapat pada semua tumbuhan tingkat tinggi (*Angiospermae*), biasanya dalam bentuk campuran dan jarang dalam bentuk tunggal (Djamil, 2014). Menurut (Panche *et al*, 2016), merupakan turunan dari *2-phenyl-benzyl-r-pyrone* dengan biosintesis menggunakan jalur fenilpropionid. Pada tumbuhan flavonoid berperan sebagai zat pemberi warna, rasa pada biji, bunga, dan buah serta aroma. Selain itu flavonoid juga berperan sebagai pelindung tubuh (bagi tumbuhan) dari pengaruh lingkungan luar, antimikroba, serta memberikan perlindungan dari paparan sinar UV. Flavonoid juga memiliki peran dalam dunia kesehatan yang salah satunya yaitu sebagai antibakteri, antioksidan, antiinflamasi, dan antidiabetes.

Berdasarkan keterangan (Panche *et al*, 2016), struktur dasar flavonoid terdiri dari dua gugus aromatik yang digabungkan oleh jembatan karbon

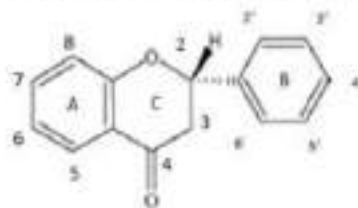
(C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>). Selain itu flavonoid adalah senyawa yang diklasifikasikan lagi ke dalam bentuk lain berdasarkan strukturnya. Flavonoid dibagi ke dalam bentuk flavon, flavonol, flavanone, flavanol, antosiarinidin, dan kalkon.

Flavon merupakan flavonoid yang sering ditemukan pada daun, buah, dan bunga dalam bentuk glikosida. Beberapa contoh senyawa flavon adalah; apigenin, luteolin, luteoli-7-glikosida, akatekin, dan baicalin (Cushine dan Lamb, 2005).



**Gambar 10.2 Struktur Kerangka Flavon (Cushine dan Lamb, 2005).**

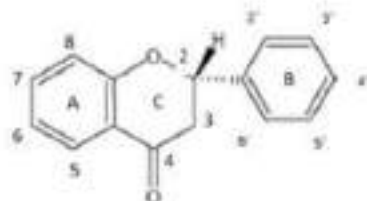
Selain flavon bentuk lain dari flavonoid adalah flavonol. Flavonol merupakan flavonoid dengan gugus keton. Senyawa yang termasuk dalam flavonol adalah kuersetin, mirisetin, fisetin, galangin, morin, rutin, dan robinetin (Cushine dan Lamb, 2005). Menurut (Panche *et al*, 2016), yang membedakan antara flavon dengan flavanol adalah adanya gugus di posisi 3 dan cincin C yang memungkinkan terjadinya glikosilasi. Aktivitas farmakologi yang dimiliki flavonoid jenis ini adalah antioksidan.



**Gambar 10.3 Struktur Kerangka Flavonol (Kumar dan Pandey, 2013).**

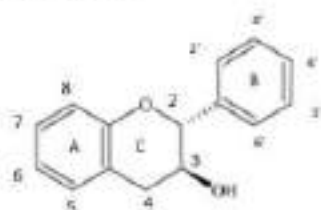
Flavanone merupakan flavonoid yang paling banyak terdapat pada famili *Compositae*, *Leguminose*, dan *Rutaceace*. Senyawa flavanone dapat ditemukan pada bagian akar, batang, bunga, buah, biji, dan rizhoma dari

tumbuhan (Brodowska, 2017). Senyawa yang termasuk pada flavanone antara lain narigin, narigenin, ponkiretin, pinocembrin dan *lanchoicarpol A* (Cushine dan Lamb, 2005). Salah satu ciri dari flavanone adalah memiliki cincin C yang saturasi, dan memiliki ikatan rangkap diantara posisi 2 dan 3. Aktivitas farmakologi yang terdapat pada bentuk flavanone adalah antioksidan dan antiinflamasi.



**Gambar 10.4 Struktur Kerangka Flavanone (Cushine dan Lamb, 2005).**

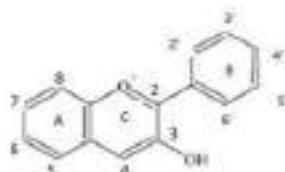
Bentuk lain dari flavonoid adalah flavanol atau dapat disebut dengan katekin merupakan derivat dari flavanone dengan adanya penambahan gugus hidroksi. Perbedaan antara bentuk flavanol jika dibandingkan dengan bentuk flavonoid yang lainnya adalah tidak adanya ikatan rangkap pada posisi 2 dan 3 serta gugus hidroksil yang selalu menempel di posisi 3 pada cincin C (Panche *et al*, 2016). Senyawa yang termasuk dalam bentuk flavanol adalah katekin, epikatekin, dan galakokatekin (Brodowska, 2017).



**Gambar 10.5 Struktur Kerangka Flavanol (Chusine dan Lamb, 2005).**

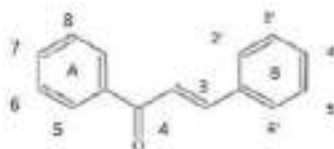
Bentuk flavonoid lainnya adalah antosianidin yang merupakan pigmen yang bertanggung jawab terhadap warna pada tumbuhan. Antosianidin yang umum ditemukan adalah aglikon dengan struktur

dasarnya *flavylium*. Senyawa yang termasuk dalam antosianidin adalah *cyandin*, *pelagornidin*, *dephinidin*, *malvidin*, *petunidin*, dan *peonidin*. Aktivitas farmakologi antosianidin berperan terhadap penyakit kardiovaskuler (Brodowska, 2017).



**Gambar 10.6 Struktur Kerangka Antosianidin (Cushine dan Lamb, 2005).**

Flavonoid juga bisa berupa bentuk kalkon. Kalkon adalah flavonoid yang tidak memiliki cincin aromatik C yang merupakan basis rangka dari flavonoid itu sendiri. Senyawa kalkon diantaranya yaitu *phloridzin*, *arbutin*, *phloretin*, dan *chalconarigenin* (Panche *et al*, 2016).



**Gambar 10.7 Struktur Kerangka Kalkon (Cushine dan Lamb, 2005).**

Menurut (Cushine dan Lamb, 2005), kuersetin dan rutin adalah flavonoid yang termasuk dalam subkelas flavonol. Pada kuersetin dan rutin terdapat gugus keton, sehingga senyawa kuersetin dan rutin diklasifikasikan sebagai flavonoid dalam subkelas flavonol. Setiap senyawa tersebut memiliki berat molekul tersendiri dan tentunya berbeda-beda. Menurut (Liu *et al*, 2014), kuersetin memiliki berat molekul sebesar 302.20 g/mol sedangkan rutin memiliki berat molekul 610.52 g/mol.

## 10.10 Hasil Penelitian

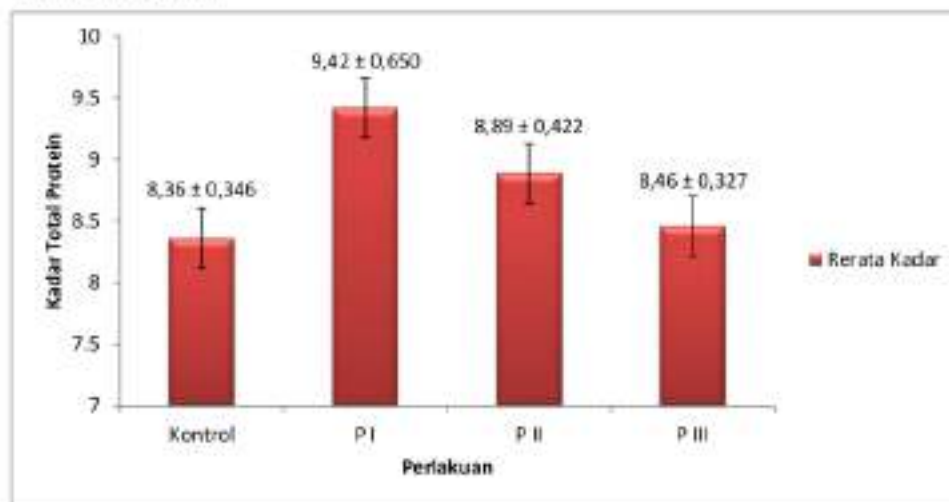
### 10.10.1 Hasil Uji Kadar Total Protein

Dari penelitian yang telah dilakukan selama 28 hari didapatkan hasil rerata dari masing-masing parameter yaitu rerata kadar total protein, kadar albumin, dan kadar globulin. Berikut adalah hasil uji rerata kadar total protein plasma darah pada *Rattus norvegicus* yang telah dipapar dengan EMBTBM (Ekstrak Metanolik benalu Teh dan Benalu mangga) selama 28 hari secara subkronik yang ditunjukkan uji ANOVA kadar total protein menunjukkan nilai rerata kadar total protein pada *Rattus norvegicus* yang telah dipapar dengan EMBTBM selama 28 hari secara subkronik. Pada tabel tersebut menunjukkan nilai rerata kadar total protein kontrol adalah 8.36 g/dL. Pada perlakuan I (P I) nilai rerata kadar total protein adalah 9.42 g/dL. Pada perlakuan II (P II) rerata kadar total protein mengalami peningkatan menjadi 9.89 g/dL dan pada perlakuan III (P III) menunjukkan nilai rerata kadar total protein 8.46 g/dL. Dari masing-masing perlakuan yaitu P I (9.42 g/dL), P II (8.89 g/dL), dan P III (8.46 g/dL) mengalami peningkatan dan penurunan yang tidak terlalu signifikan. Perbedaan antara kontrol, P I, P II, dan P III memiliki selisih  $\pm 1$  g/dL.

Nilai P hitung pada hasil uji ANOVA rerata kadar total protein yang ditunjukkan oleh tabel 4 adalah 0,050. Jika diamati pada tabel tersebut maka dapat disimpulkan bahwa ( $P > 0,05$ ), yang menandakan apabila perlakuan P I (9.42 g/dL), P II (8.89 g/dL), dan P III (8.46 g/dL) tidak beda nyata (<sup>59</sup> jika dibandingkan dengan nilai rerata kadar total protein kontrol (8.36 g/dL). Karena memiliki nilai P hitung yang lebih besar dari F tabel ( $P > 0,05$ ), maka dapat diketahui bahwa  $H_0$  diterima. Pemaparan EMBTBM tidak memberikan efek toksik terhadap kadar total protein pada *Rattus norvegicus*, dan dapat diketahui bahwa pemaparan EMBTBM selama 28 hari secara subkronik aman terhadap kadar total protein dalam plasma darah.



Berikut adalah hasil uji ANOVA rerata kadar total protein yang disajikan dalam histogram.



Gambar 10.8 Histogram Total Protein

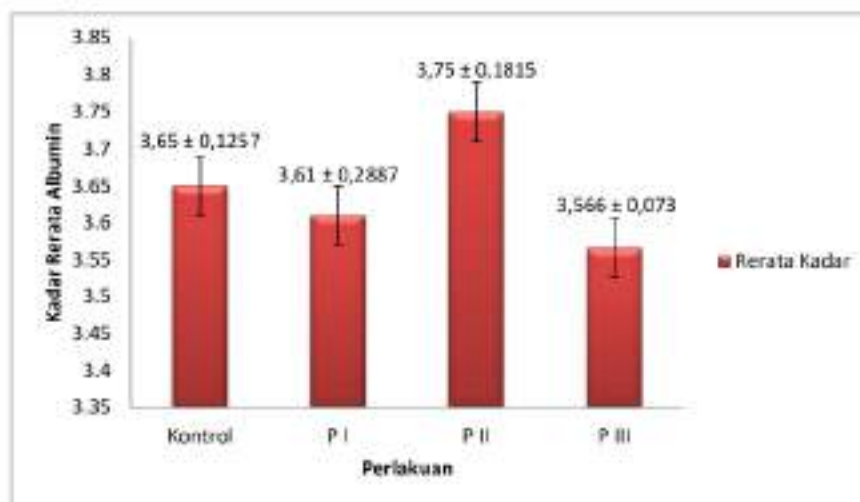
#### 10.10.2 Hasil Uji Kadar Albumin

Berikut adalah hasil uji rerata kadar albumin plasma darah pada *Rattus norvegicus* yang telah dipapar dengan EMBTBM selama 28 hari secara subkronik yang ditunjukkan uji ANOVA apabila ( $P > 0,05$ ),<sup>6</sup> secara signifikan pada P I, P II, dan P III maka tidak beda nyata antara perlakuan dengan kontrol. Namun apabila sebaliknya ( $P < 0,05$ ),<sup>7</sup> maka berbeda nyata antara perlakuan dengan kontrol.

Pada tabel 5 yaitu tabel hasil uji ANOVA kadar albumin menunjukkan nilai rerata kadar albumin pada *Rattus norvegicus* yang telah dipapar dengan EMBTBM selama 28 hari secara subkronik. Pada tabel tersebut menunjukkan nilai rerata kadar albumin kontrol adalah 3,65 g/dL. Pada perlakuan I (P I) nilai rerata kadar albumin adalah 3,61 g/dL. Pada perlakuan II (P II) rerata kadar albumin mengalami peningkatan menjadi 3,75 g/dL dan pada perlakuan III (P III) menunjukkan nilai rerata kadar albumin adalah 3,56 g/dL. Dari masing-masing perlakuan yaitu P I (3,61 g/dL), P II (3,75 g/dL), dan P III (3,56 g/dL) mengalami peningkatan dan

penurunan yang tidak terlalu signifikan. Perbedaan antara kontrol, P I, P II, dan P III memiliki selisih  $\pm 0,1$  g/dL.

Nilai P hitung pada hasil uji ANOVA rerata kadar albumin yang ditunjukkan oleh tabel 5 adalah 0,285. Jika diamati pada hasil tabel tersebut maka dapat disimpulkan bahwa ( $P > 0,05$ ),<sup>48</sup> yang menandakan apabila perlakuan P I (3,61 g/dL), P II (3,75 g/dL), dan P III (3,56 g/dL) tidak beda nyata (<sup>48</sup> jika dibandingkan dengan nilai rerata kadar total protein kontrol (3,65 g/dL). Karena memiliki nilai P hitung yang lebih besar dari F tabel ( $P > 0,05$ ), maka dapat diketahui bahwa  $H_0$  diterima. Pemaparan EMBTBM tidak memberikan efek toksik terhadap kadar albumin pada *Rattus norvegicus*, dan dapat diketahui bahwa pemaparan EMBTBM selama 28 hari secara subkronik aman terhadap kadar albumin dalam plasma darah. Berikut adalah hasil uji ANOVA rerata kadar albumin yang disajikan dalam histogram.



Gambar 10.9 Histogram Kadar Albumin

### 10.10.3 Hasil Uji Kadar Globulin

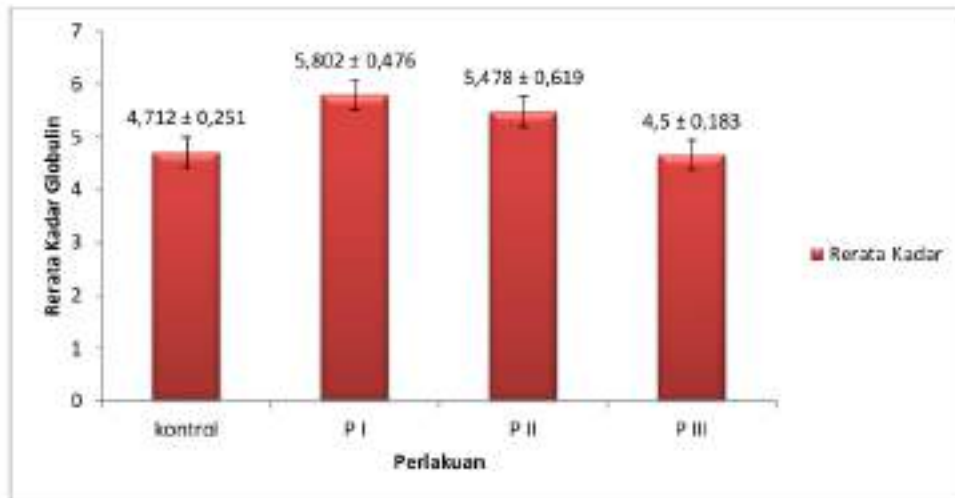
Berikut adalah hasil uji rerata kadar globulin plasma darah pada *R. norvegicus* yang telah dipapar dengan EMBTBM selama 28 hari secara subkronik yang ditunjukkan uji ANOVA apabila ( $P > 0,05$ ),<sup>49</sup> secara

signifikan pada P I, P II, dan P III maka tidak beda nyata antara perlakuan dengan kontrol. Namun apabila sebaliknya ( $P < 0,05$ ),<sup>2</sup> maka berbeda nyata antara perlakuan dengan kontrol.

Pada tabel 6 yaitu tabel hasil uji ANOVA kadar globulin menunjukkan nilai rerata kadar globulin pada *Rattus norvegicus* yang telah dipapar dengan EMBTBM selama 28 hari secara subkronik. Pada tabel tersebut menunjukkan nilai rerata kadar globulin kontrol adalah 4.71 g/dL. Pada perlakuan I (P I) nilai rerata kadar globulin adalah 5.80 g/dL. Pada perlakuan II (P II) rerata kadar globulin mengalami penurunan menjadi 5.47 g/dL dan pada perlakuan III (P III) menunjukkan nilai rerata kadar globulin adalah 4.66 g/dL. Dari masing-masing perlakuan yaitu P I (5.80 g/dL), P II (5.47 g/dL), dan P III (4.66 g/dL) mengalami peningkatan dan penurunan yang tidak terlalu signifikan. Perbedaan antara kontrol, P I, P II, dan P III memiliki selisih  $\pm 1$  g/dL.

Nilai P hitung pada hasil uji ANOVA rerata kadar globulin yang ditunjukkan oleh tabel 6 adalah 0,005. Jika diamati pada hasil tabel tersebut maka dapat disimpulkan bahwa ( $P < 0,05$ ),<sup>3</sup> yang menandakan apabila perlakuan P I (5,80 g/dL), P II (5,47 g/dL), dan P III (4,66 g/dL) berbeda nyata (<sup>NS</sup> jika dibandingkan dengan nilai rerata kadar globulin kontrol (4,71 g/dL). Karena memiliki nilai P hitung yang lebih kecil dari F tabel ( $P < 0,05$ ),<sup>4</sup> maka dapat diketahui bahwa  $H_0$  ditolak. Pemaparan EMBTBM memberikan efek toksik terhadap kadar globulin pada *Rattus norvegicus*, dan dapat diketahui bahwa pemaparan EMBTBM selama 28 hari secara subkronik memiliki pengaruh terhadap peningkatan dan penurunan kadar albumin dalam plasma darah.

Berikut adalah hasil uji ANOVA rerata kadar globulin yang disajikan dalam histogram.



**Gambar 10.10 Histogram Kadar Globulin**

<sup>98</sup> Benalu teh (*Scurrula atropurpurea* (Blume) Danser) dan benalu mangga (*Dendrophoe pentandra* (L.) Miq.) adalah dua jenis spesies tumbuhan yang hidup sebagai parasit dan tumbuh melekat pada tubuh inang. *S. atropurpurea* dan *D. pentandra* termasuk pada <sup>79</sup> suku *Loranthaceae*. Suku *Loranthaceae* merupakan hemiparasit, melekat pada tumbuhan inang dengan haustoria yang banyak atau merupakan kompleks haustoria primer tunggal. Suku *Loranthaceae* umumnya memiliki daun yang berhadapan dan kadang-kadang berseling. <sup>73</sup> Perbungaan pada suku *Loranthaceae* umumnya aksiler jarang sekali terminal. <sup>56</sup> Bakal buah tenggelam, tangkai putik dan kepala putik tunggal. Buah menyerupai beri. Berbiji satu dan dikelilingi oleh lapisan lekat di luar berkas vaskuler (Uji *et al.*, 2012).

Dari notabene yang hidup sebagai tumbuhan jenis benalu dan bergantung pada tanaman lain sebagai inang, tumbuhan benalu termasuk *S. atropurpurea* dan *D. pentandra* menjadi momok bagi masyarakat sekitarnya. Menurut persepsi masyarakat pada umumnya benalu adalah tumbuhan pengganggu yang tidak memiliki manfaat. Beberapa masyarakat bahkan sampai merusak dan membuang tumbuhan benalu yang dianggap sebagai tumbuhan yang merugikan dan dapat mengganggu tanaman lain



atau tanaman budidaya. Namun hal tersebut sekarang dapat diantisipasi dengan adanya <sup>17</sup> penelitian ini. Penelitian ini adalah penelitian lanjutan yang sebelumnya dilakukan oleh Athiroh dan Permatasari (2012) yang menyatakan bahwa benalu teh telah banyak dimanfaatkan sebagai obat tradisional terhadap berbagai penyakit dan memiliki aktivitas kimia yaitu antioksidan.

Selain itu dalam penelitiannya Athiroh dan Permatasari (2012) juga menyebutkan bahwa pada *S. atropurpurea* terdapat sebanyak 16 bahan bioaktif yang berperan sebagai antioksidan. Sedangkan menurut Sembiring *et al* (2016) senyawa yang terdapat pada *D. pentandra* juga berperan sebagai antioksidan. Dari beberapa penelitian sebelumnya menyatakan bahwa *S. atropurpurea* dan *D. pentandra* adalah tanaman yang mampu menjadi kandidat sediaan obat herbal dikarenakan terdapat beberapa senyawa di dalam keduanya yang memiliki aktivitas kimia sebagai antioksidan.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis profil protein yang meliputi kadar total protein, kadar albumin dan kadar globulin pada serum darah tikus wistar betina *Rattus norvegicus* setelah dilakukan pemaparan EMBTBM secara subkronik selama 28 hari. Hasil penelitian ini dibagi ke dalam tiga sub pembahasan yaitu hasil uji kadar total protein, hasil uji kadar albumin, dan hasil uji kadar globulin. Hasil uji kadar total protein pada serum tikus wistar betina secara berturut-turut adalah kontrol (8.36 g/dL) dan untuk masing-masing perlakuan yaitu P I (9.42 g/dL), P II (8.89 g/dL), dan P III (8.46 g/dL). Hasil uji kadar albumin pada serum tikus wistar betina secara berturut-turut adalah kontrol (3.65 g/dL) dan pada masing-masing perlakuan yaitu P I (3.61 g/dL), P II (3.75 g/dL), dan P III (3.56 g/dL). Hasil uji kadar globulin pada serum tikus wistar betina secara berturut-turut adalah kontrol (4.71 g/dL) dan untuk masing-masing perlakuan yaitu P I (5.80 g/dL), P II (5.47 g/dL), dan P III (4.66 g/dL). Dari hasil tersebut dilakukan uji statistik analisis varian terhadap kontrol dengan setiap



kelompok perlakuan. Untuk total protein menunjukkan *not significant* (<sup>NS</sup> atau tidak beda nyata antara tikus kontrol dengan seluruh kelompok tikus yang diberikan <sup>51</sup> perlakuan yaitu P I, P II, dan P III. Untuk kadar albumin menunjukkan *not significant* (<sup>NS</sup> atau tidak beda nyata antara tikus kontrol dengan seluruh kelompok tikus yang diberikan <sup>51</sup> perlakuan yaitu P I, P II, dan P III. Untuk kadar globulin terjadi beda nyata (\* antara tikus kontrol dengan seluruh kelompok tikus yang diberikan <sup>51</sup> perlakuan yaitu P I, P II, dan P III. Namun jika diperhatikan dari seluruh nilai yang ditunjukkan pada hasil uji <sup>9</sup> total protein, kadar albumin, dan kadar globulin peningkatan atau penurunan kadar yang terjadi tidak menunjukkan selisih kadar yang jauh berbeda antara kontrol dengan masing-masing perlakuan.

Uji toksisitas adalah suatu uji untuk mendeteksi suatu zat pada sistem biologi dan untuk memperoleh data dosis-respon yang khas dari sediaan uji. Selain itu uji toksisitas juga dapat memberikan informasi mengenai derajat bahaya sediaan uji tersebut apabila terjadi pemaparan pada manusia, sehingga dapat ditentukan dosis penggunaan yang aman bagi manusia (BPOM, 2014). Menurut Kanu *et al* (2016), zat toksik yang <sup>85</sup> masuk ke dalam tubuh manusia akan didistribusikan melalui darah. Organ utama yang seringkali menjadi sasaran zat toksik tersebut adalah hepar dan ginjal.

<sup>191</sup> Sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Sammad dan Athiroh (2017) bahwa kadar total protein dan albumin dalam darah dapat dijadikan parameter untuk mengetahui adanya kerusakan pada hepar yaitu dengan mengukur jumlah poliribosom (Retikulum Endoplasma) sintesa protein. Pada pengukuran kadar total protein dan albumin tidak terpengaruhi oleh makanan, jenis kelamin, ataupun umur. Jumlah kadar total protein yang normal pada serum darah tikus wistar betina adalah antara 6-8 g/dL. Sedangkan jumlah kadar albumin yang normal pada serum darah tikus wistar adalah mulai dari 3.8-5.0 g/dL.

Pada penelitian ini juga dilakukan uji toksisitas untuk mengetahui adanya efek toksik yang disebabkan oleh pemaparan EMBTBM (Ekstrak Metabolik Benalu Teh dan Benalu Mangga) selama 28 hari terhadap profil protein dalam serum darah tikus wistar betina. Rasio yang digunakan dalam EMBTBM adalah BT:BM = 3:1. Rerata kadar total protein dalam serum tikus wistar betina *R. norvegicus* di akhir penelitian yaitu kontrol (8.36 g/dL) sedangkan untuk masing-masing perlakuan yaitu P I (9.42 g/dL), P II (8.89 g/dL), P III (8.46 g/dL). Jika dibandingkan dengan kontrol perlakuan yang menunjukkan angka peningkatan total protein adalah P I (9.42 g/dL) kemudian P II (8.89 g/dL) dan yang terakhir adalah P III (8.46 g/dL). Jika diamati secara saksama peningkatan yang signifikan ditunjukkan pada perlakuan P I (9.42 g/dL) dengan takaran dosis 250 mg/KgBB. Kemudian rerata kadar total protein mengalami penurunan sedikit demi sedikit pada perlakuan setelahnya yaitu di perlakuan P II (8.89 g/dL) dan perlakuan P III (8.46 g/dL). Menurut Kaslow (2010) Total protein merupakan kumpulan unsur-unsur kimia darah di dalam plasma atau serum. Penting untuk mengetahui fraksi protein dalam tubuh meningkat atau menurun karena berhubungan dengan status kesehatan tubuh itu sendiri apakah sehat atau sedang menderita suatu penyakit. Jika pada P I (9.42 g/dL) kadar total protein langsung mengalami peningkatan hingga sekitar 1 g/dL dari rerata kadar kontrol (8.36 g/dL), maka dapat diperhatikan pada dosis 250 mg/KgBB dapat menyebabkan peningkatan pada kadar total protein. Menurut Sammad dan Athiroh (2017), kadar normal total protein pada tikus normal adalah sekitar 6-8 g/dL. Jika peningkatan yang dialami hingga mencapai angka 9.42 g/dL maka perlu diperhatikan bahwa peningkatan yang signifikan bisa terjadi karena adanya kegagalan fungsi hati. Hal ini sesuai dengan yang disebutkan oleh Kaslow (2010), bahwa total protein akan mengalami peningkatan apabila mengalami infeksi kronis, hypofungsi dari kelenjar adrenal, kegagalan

fungsi hati, penyakit kolagen pada buluh darah, hypersensitif (alergi), dehidrasi, penyakit saluran pernafasan (sesak nafas), hemolisis, kecanduan alkohol, dan leukimia. Dari beberapa hal yang dapat meningkatkan rerata kadar total protein adalah adanya kegagalan fungsi hati yang disebabkan oleh pemaparan EMBTBM. Sehingga penggunaan dosis 250 mg/KgBB masih memerlukan pengawasan lebih lanjut.

Pada P II (8.89 g/dL) rerata kadar total protein mengalami penurunan hingga 1 g/dL. Penurunan rerata kadar total protein juga terjadi pada P III (8.46 g/dL). Namun, penurunan yang terjadi dari P I (9.42 g/dL) menuju P II (8.89 g/dL) dan kemudian dari P II (8.89 g/dL) menuju P III (8.46 g/dL) tidak disebabkan karena adanya gangguan pada fungsi hepar karena penurunan yang terjadi masih dalam batas rentang normal dan rerata kadar total protein pada P II (8.89 g/dL) dan P III (8.46 g/dL) tidak terpaut jauh jika dibandingkan dengan kontrol (8.36 g/dL). Jika diperhatikan dengan saksama selisih nilai rerata total protein antara kontrol, P I, P II, dan P III adalah  $\pm 1$  g/dL.

Kesimpulan yang didapatkan dari <sup>42</sup> hasil uji ANOVA adalah nilai  $P > 0.05$  dengan nilai  $P$  hitung dari rerata kadar total protein adalah 0.050. Hasil tersebut menunjukkan bahwa antara kontrol dengan masing-masing perlakuan menunjukkan tidak beda nyata (<sup>NS</sup> sehingga pemaparan EMBTBM pada *R. norvegicus* tidak memberikan efek toksik pada total protein. Hal ini ditunjukkan dengan stabilnya rerata kadar total protein terutama pada P II (8.89 g/dL) dan P III (8.46 g/dL) yang tidak terpaut jauh dengan kontrol (8.36 g/dL). Jika pemaparan EMBTBM menunjukkan tidak beda nyata (<sup>NS</sup> maka EMBTBM dianggap aman dan tidak memberikan efek toksik terhadap total protein serum plasma darah tikus wistar. Selain itu dari hasil uji rerata kadar total protein juga memberikan informasi bahwa dosis terbaik yang dapat digunakan yaitu pada P III (8.46 g/dL) dengan takaran dosis 1000 mg/KgBB.



Parameter lain yang digunakan untuk mengetahui adanya kerusakan hepar atau adanya toksisitas yang disebabkan oleh pemaparan EMBTBM adalah albumin. Albumin<sup>37</sup> merupakan salah satu fraksi utama penyusun serum plasma dalam darah. Karena jumlahnya yang hampir mendominasi serum darah maka peningkatan dan penurunan jumlahnya dapat dijadikan suatu parameter untuk mengetahui adanya efek toksik dari suatu sediaan uji. Rerata kadar albumin dalam serum tikus wistar betina *R. norvegicus* di akhir penelitian yaitu kontrol (3.65 g/dL) sedangkan untuk masing-masing perlakuan yaitu P I (3.61 g/dL), P II (3.75 g/dL), P III (3.56 g/dL). Jika dibandingkan dengan kontrol perlakuan yang menunjukkan angka peningkatan kadar albumin adalah P II (3.75 g/dL) dan kadar albumin yang terendah yaitu pada P III (3.566 g/dL). Jika diamati secara saksama rerata kadar albumin dari masing-masing perlakuan tidak terpaut jauh jika dibandingkan dengan kontrol. Menurut Sammad dan Athiroh (2017) nilai kadar albumin yang normal pada serum darah *R. norvegicus* adalah antara  $\pm 3-5$  g/dL.

Kesimpulan yang didapatkan dari hasil uji ANOVA adalah nilai  $P > 0.05$  dengan nilai  $P$  hitung dari rerata kadar albumin adalah 0.285. Hasil tersebut menunjukkan bahwa antara kontrol dengan masing-masing perlakuan menunjukkan tidak beda nyata (<sup>NS</sup> sehingga pemaparan EMBTBM pada *R. norvegicus* tidak memberikan efek toksik pada kadar albumin. Hal ini ditunjukkan dengan stabilnya rerata kadar albumin mulai dari P I (3.61 g/dL), P II (3.75 g/dL), dan P III (3.56 g/dL) yang nilainya hampir sama dengan kontrol (3.65 g/dL). Jika pemaparan EMBTBM menunjukkan tidak beda nyata (<sup>NS</sup> maka EMBTBM dianggap aman terhadap kadar albumin pada serum darah tikus wistar. Selain itu dari hasil uji rerata kadar albumin juga memberikan informasi bahwa dosis terbaik yang dapat digunakan yaitu pada P II (3.75 g/dL) dengan takaran dosis 500 mg/KgBB. Dosis tersebut dijadikan sebuah rekomendasi dikarenakan pada

dosis 500 mg/KgBB rerata kadar albumin mengalami peningkatan yang tidak melebihi batas normal yaitu  $\pm 3-5$  g/dL. Pada penelitian ini peningkatan albumin disebabkan oleh normalnya kerja hepar dalam mensintesis total protein plasma. Kerja sintesis protein akan normal akibat turunnya tingkat kerusakan yang terjadi pada hepatosit.

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

Rerata kadar globulin dalam serum tikus wistar betina *R. norvegicus* di akhir penelitian yaitu kontrol (4.71 g/dL) sedangkan untuk masing-masing perlakuan yaitu P I (5.80 g/dL), P II (5.47 g/dL), P III (4.66 g/dL). Jika dibandingkan dengan kontrol perlakuan yang menunjukkan angka peningkatan rerata kadar globulin adalah P I (5.80 g/dL) kemudian P II (5.47 g/dL). Jumlah rerata kadar globulin yang terendah ditunjukkan oleh P III (4.66 g/dL). Jika dibandingkan dengan rerata kadar globulin pada tikus normal yaitu kontrol (4.71 g/dL) rerata kadar globulin P I (5.80 g/dL) dan P II (5.47 g/dL) mengalami peningkatan kadar globulin hingga 1 g/dL. Sedangkan pada P III (4.66 g/dL) menunjukkan nilai rerata kadar globulin tidak memiliki selisih yang jauh jika dibandingkan dengan kontrol (4.71 g/dL).

Kesimpulan yang didapatkan dari hasil uji ANOVA adalah nilai  $P < 0.05$  dengan nilai  $P$  hitung dari rerata kadar globulin adalah 0.005. Hasil tersebut menunjukkan bahwa antara kontrol dengan masing-masing perlakuan menunjukkan beda nyata (sehingga pemaparan EMBTBM pada *R. norvegicus* dapat memberikan efek toksik pada kadar globulin. Hal ini



ditunjukkan dengan peningkatan rerata kadar total protein terutama pada P I (5.802 g/dL) dan P II (5.478 g/dL). Jika pemaparan EMBTBM menunjukkan beda nyata ( maka EMBTBM dianggap belum dinyatakan aman terhadap stabilitas kadar globulin pada serum darah tikus wistar. Selain itu dari hasil uji rerata kadar globulin juga memberikan informasi bahwa dosis yang hampir sesuai dengan kontrol (4.712 g/dL) dan memiliki kemungkinan dapat dijadikan acuan yaitu pada P III (4.66 g/dL) dengan takaran dosis 1000 mg/KgBB.

Dari tiga parameter yang diamati dua diantaranya menunjukkan hasil yang tidak beda nyata (*not significant*)<sup>(NS)</sup>, maka hasil parameter globulin yang menunjukkan beda nyata (\* yaitu adanya efek toksik yang mampu mempengaruhi stabilitas dapat diantisipasi. Dalam penelitian ini hasil uji ANOVA pada kadar globulin adalah tidak beda nyata (\*, hal tersebut menandakan bahwa antara tikus kontrol dengan tikus yang diberikan perlakuan memiliki perbedaan. Namun menurut (Healthorade, 2014) peningkatan konsentrasi kadar globulin yang diikuti penurunan konsentrasi kadar albumin adalah suatu hal yang normal. Hasil uji kadar rerata albumin mengalami penurunan atau memiliki nilai rerata kadar yang lebih rendah dari rerata kadar globulin. Dari analisis tersebut maka kenaikan kadar globulin masih dapat dimasukkan pada kategori normal karena diikuti dengan adanya penurunan konsentrasi kadar albumin.

## **BAB XI** <sup>40</sup> **KESIMPULAN DAN SARAN**

### **11.1 Kesimpulan**

### **11.2 Saran**

## DAFTAR PUSTAKA

- AG, D. P. 2008. Khasiat Ramuan Ekstrak Daun Jati Belanda Terhadap Jumlah Lemak Abdomen tikus Hiperlipidemia. Institut Pertanian Bogor.
- Aisyah, S, Budiman, H, Florenstina, D dan Aliza, D. Efek Pemberian Minyak Jelantah terhadap Gambaran Histopatologis Hati Tikus Putih. *Jurnal Media Veterinaria*. 9 (1): 23.
- Ajeng, G.A. 2013. *Toksistas Sub-Kronik Infusa Daun Annona muricata L. Terhadap Kadar SGOT Darah dan Histologi Jantung Tikus*. Skripsi. Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma. Yogyakarta.
- Amin, I. 1995. *Tinjauan Umum Aktivitas SGPT dan SGOT*. Bogor: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Institut Pertanian Bogor.
- Anderson, N. L and Anderson, N. G (1977). Elektroforesis Dua Dimensi Resolusi Tinggi dari Protein Plasma Manusia. *Prosiding Akademi Sains Nasional*. Vol 74 (12): 5421-5425.
- Anita, A., Khotimah, S. & Yanti, A.H. (2014). Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Beralu Jambu Air (*Dendrophthoe pentandra* (L.) Miq Terhadap Pertumbuhan *Salmonella typhi*. *Protobiont*. 3(2): 266 – 272
- Archer, W. et al. 2003. High Carbohydrate and High Monounsaturated Fatty Acid Diets Similarly Affect LDL Electroretic Characteristics in Men Who Are Losing Weight. *USA. American Society for Nutritional Sciences*: 3124- 3126
- Arifin, A. 2010. *Gambaran Faktor Resiko Pasien Penyakit Jantung Coroner yang Menjalani Operasi BYPASS di Rumah Sakit Jantung Harapan Kita Periode Januari-September Tahun 2009*. Skripsi. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah. Jakarta.

- <sup>22</sup> Artanti, N, Firmansyah, T and Darmawan, A. 2012. Bioactivities Evaluation of Indonesian Mistletoes (*Dendrophthoe pentandra* (L). Leaves Extracts. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 6: 1659- 1663.
- <sup>22</sup> Artanti, N, Ma'arifa Y dand Hanafi M. 2006. Isolation and identification of active antioxidant compound from star fruit (*Averrhoa carambola*) mistletoe (*Dendrophthoe pentandra* (L) Miq.) Leaves Extracts. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 02 (01: 24- 27).
- Astika. 2000. *Penelitian Hayati Vol. 5 no 2*. Surabaya: PBI Komisariat Surabaya.
- Astuti, Dwi santi. 2009. *Efek Ekstrak Etanol 70% Daun Pepaya (Carica papaya) Terhadap Aktivitas Ast & Alt Pada Tikus Galur Wistar Setelah Pemberian Obat Tuberkulosis (Isoniazid & Rifampisin)*. Skripsi. Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
- Athiroh, N . 2009. Kontraktilitas Pembuluh Darah Arteri Ekor Terpisah Dengan Atau Tanpa Endotel Setelah Pemberian Ekstrak *Scurrula oortiana* (Benalu Teh). *Jurnal Berkala Hayati Edisi Khusus D 3*: 31-34.
- Athiroh, N and N. Permatasari. 2012. Mechanism of Tea Mistletoe Action on Blood Vessels Medical. *Journal Bravijaya*. Vol. 27 No.(1) Page: 1-7.
- Athiroh, N and Sulistyowati, E. 2013. *Scurrula atropurpurea* Increases Nitric Oxide and Decreases Malondialdehyde in Hypertensive Rats. *Jurnal Universa Medicina* 32 (1): 44-50.
- <sup>43</sup> Athiroh, N and Sulistyowati, E. 2015. Evaluation of Methanolic Extract of *Scurrula atropurpurea* (Bl.) Dans Sub-Chronic Exposure On Wistar Rat Liver. *American-Euroasian Network for Scientific Journal*. 245-250.
- <sup>43</sup> Athiroh, N and Sulistyowati, E. 2015. Evaluation of Methanolic Extract of *Scurrula atropurpurea* (Bl.) Dans Sub-Chronic Exposure on Wistar Rat Liver. *AENSI Journal*. ISSN-1995-0756.



- Athiroh, N and Sulistyowati. 2013. *Scurrula atropurpurea* Increases Nitric Oxide and Decreases Malondialdehyde in Hypertensive Rat. *Univ Med.* 33:44-50.
- Athiroh, N dan D, Wahyuningsih. 2017. Study of Superoxide Dismutase and Malondialdehyde Concentrations in Mice After Administration of Methanolic Extract of *Scurrula atropurpurea* (BL). *Jurnal Kedokteran Hewan.* Vol.11(1); 19-22.
- Athiroh, N dan N. Permatasari. 2011. <sup>193</sup> Mekanisme Deoxycorticosterone Acetate (DOCA)-Garam Terhadap Peningkatan Tekanan Darah Pada Hewan Coba. *Jurnal El-Hayah.* 1(4): 199-213.
- Athiroh, N dan Permatasari, N 2012. Mechanism of Tea Mistletoe Action on Blood Vessels. *Medicinal Journal Bracijaya* 27(1), 1-4
- Athiroh, N. 2009a. Kontraktilitas Pembuluh Darah Arteri Ekor Tikus Terpisah dengan atau Tanpa Endotel Setelah Pemberian Ekstrak *Scurrula Oortiana* (Benalu Teh). *Jurnal Berkala Hayati.* No.3D. ISSN: 0852-6834.
- Athiroh, N. 2009b. Pemaparan *Scurrula Oortiana* (Benalu Teh) dan *Macrosolen javanus* (Benalu Jambu Mawar) Setelah Stimulasi Listrik Terhadap Kontraksi Pembuluh Darah Arteri Ekor Tikus. Prosiding Bioteknologi. Seminar Nasional Biologi XX dan Kongres PBI XIV. Malang; 58-63. ISBN 978-602-95471-0-8.
- Athiroh, N. 2017. *Monograf Benalu Teh dan Hipertensi.* Intelegensia Media.
- Athiroh, N., & Permatasari, N. 2012. Mechanism of Tea Mistletoe Action on Blood Vessels. *Medical Journal Brawijaya.* 27(1):1-4.
- Athiroh, N., and D. Wahyuningsih. 2017, Study of Superoxide Dismutase and Malondialdehyde Concentrations in Mice After Administration of Methanolic Extract of *Scurrula atropurpurea* (BL.) Dans. *Jurnal Kedokteran Hewan.* March 2017. Vol.11 No.1 Page: 19-22.

- Athiroh, N., N. Permatasari, D. Sargawo dan M.A. Widodo. 2014. Antioxidative and Blood Pressure-Lowering Effects of *Scurrula atropurpurea* On Deoxycorticosterone Acetate-Salt Hypertensive Rats. *Biomarkers and Genomic Medicine*. Vol: 6, No. 1, page: 32-36.
- Athiroh, N., N. Permatasari, D. Sargowo dan M.A. Widodo. 2014. Effect of *Scurrula atropurpurea* on Nitric Oxide, Endothelial Damage, and Endothelial Progenitor Cells of DOCA- salt Hypertensive rats. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. Vol. 17 No.8, page: 622-625.
- Athiroh, N., Permatasari, D. Sargowo and M.A. Widodo, 2014. Effect of *Scurrula atropurpurea* on Nitric Oxide, Endothelial Damage, and Endothelial Progenitor Cells of DOCA-salt Hypertensive Rats. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 17:622-625. **Index Scopus**. <http://ijbms.mums.ac.ir/>
- Athiroh, N., Permatasari, N., Sargawo, D. and Widodo, M.A. 2014. Antioxidative and Blood Pressure-Lowering Effects From *Scurrula atropurpurea* On DOCA-Salt Hypertensive Rats. *Biomarkers and Genomic Medicine* 6 (1): 32-36.
- <sup>206</sup> Athiroh, N., Permatasari, N., Sargowo, D., & Widodo, M.A. 2014. Antioxidative and Blood Pressure-Lowering Effects From *Scurrula atropurpurea* on DOCA-salt Hypertensive Rats. *Biomarkers and Genomic Medicine*. 6(1): 32-36. *Issn-1995-0756*. **Index Scopus**. [www.journal.elsevier.com](http://www.journal.elsevier.com)
- Athiroh, N., Sammad, F. H. A., dan Santoso, H. 2017. Pemberian Ekstrak Metanolik *Scurulla atropurpurea* (BI) Dans Secara Subkronik Terhadap Total protein Dan Albumin Tikus Betina. *Jurnal BIOSAINTRÓPIS*. Vol. 2 (2): 49-54.
- Athiroh, N., Widodo MA, dan Widjajanto E. 2000. Efek *Scurrula Cortiana* (Benalu Teh) dan *Macrosolen javanus* (Benalu Jambu Mawar) Terhadap Kontraktilitas Pembuluh Darah Arteri Ekor Tikus

Terpisah Dengan Atau Tanpa Endotel. Tesis. Universitas Brawijaya, Malang.

Athiroh, N., Widodo, M.A., & Widjajanto, E. 2000. *Efek Scurrula coriaria (Benalu Teh) Dan Macrosolen javanus (Benalu Jambu Mauar) Terhadap Kontraktilitas Pembuluh Darah Arteri Ekor Tikus Terpisah Dengan Atau Tanpa Endotel*. [Tesis]. Universitas Brawijaya. Malang.

A'yun, D. Q., Athiroh, N., & Zayadi, H. (2019). Kadar Creatine Kinase Myocardial Band Pada Tikus Wistar Betina Yang Dipapar Ekstrak Metanolik *Scurrula atropurpurea* Subkronik 28 Hari. *BIOSAIN TROPIS (BIOSCIENCE-TROPIC)*, 4(2), 7-12.

Azwar, A. 2004. Tubuh ideal bagi segi kesehatan. Proseding Seminar Kesehatan Obesitas. Jakarta: Dirjen Binkesmas Depkes RI, pp: 1-7.

<sup>47</sup> Backer C.A and Bakhuizen van der Brink. 1965. *Flora of Java*. Vol 2. Noordhof, Groningen, NeTehrland. 67-76.

Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. <sup>214</sup> 2014. *Pedoman Uji Toksisitas Nonklinik Secara In Vivo*. Direktorat Obat Asli Indonesia, Jakarta. Halaman 3, 7, 8, dan 9.

<sup>35</sup> Badan Pengawas Obat dan Makanan. 2014. *Uji Toksisitas Non Klinik. In Vivo*. Pedoman. No. 875.

Baradero, Mary, & Yakobus. 2008. *Klien Gangguan Hati Seri Asuhan Keperawatan*.

Beckman KB, & Ames, BN. 1998. Teh Free Radical Tehory of Aging Matures. *Physiological Reviews*, 78(2): 547-581.

<sup>18</sup> Belleville-Nabet, F., 1996. Zat Gizi Antioksidan Penangkal Senyawa Radikal Pangan dalam Sistem Biologis. Prosiding Seminar Senyawa Radikal dan Sistem Pangan: Reaksi Biomolekuler, Dampak terhadap Kesehatan dan Penangkalan. Kerjasama Pusat Studi Pangan dan Gizi dengan Kedutaan Besar Perancis di Jakarta.

- Boom, Cindy Elfira. *Panduan Klinis Perioperatif Kardiovaskular Anestesia*. 2013. Aksara Bermakna. Anestesi Dan Perawatan Intensif RS, Pusat Jantung Dan Pembuluh Darah Harapan Kita, Jakarta.
- BPOM. 2014. *Pedoman Uji Toksisitas Nonklinik Secara In Vivo*. Peraturan Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indonesia. Jakarta.
- BPOM. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Cetakan Pertama.
- BPOM. 2011. *Mari Minum Obat Bahan Alam dan Jamu dengan Baik dan Benar*. InfoPOM.
- BPOM. 2014. *Pedoman Uji Toksisitas Nonklinik secara in vivo*. Jakarta: BPOM. Chem Pharm Bull., 51: 343-345.
- Brewster, Lizzy, M, Md. Gideon, M, Md. Navin, R. Bindraban, Md. Richard, P. Koopmans, Md, Phd. Josep, F. Clark, Phd. Gert, A. Van, M, Md. Phd. 2006. *Cratine Kinase Activity is Associated with Blood Pressure Hypertension*. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA. 105.584490. (<http://www.circulationaha.org>)
- Brodowska, K. M. 2017. Natural Flavonoids: Classification, Potential Role, and Application of Flavonoids Analogues. *Journal Biological Res.* 7, 108-123.
- Calbreath, Df. 1992. *Clinical chemistry*. WB. Saunder Company, USA.
- Casaschi, A., Wang, Q., Dang, K., Richards, A., dan Tehriault, A. 2002. Intestinal Apolipoprotein B Secretion Is Inhibited by Teh Flavonoid Quercetin: Potential Role of Microsomal Triglycerida Transfer Protein and Diacylglycerol Acyltransferase. *Lipids*, 37(7): 647 – 652.
- Chairul S. M., Sumamy, R., dan Chairul. 2003. *Aktivitas Antioksidan Ekstrak Air Daun Tempuyung (Sonchus olerensis L.) Secara In-vitro*. *Majalah Farmasi Indonesia*, 14(4), 208 – 215.



- <sup>158</sup> Chamulitrat, W., Carnal, J., Reed, N.M., & Spitzer J.J. 1988. In vivo endotoxin enhances biliary ethanol-dependent free radical generation. *AJP Gastrointest Liver Physiol.* 274(4): G653-G661.
- Chen, Jiezhong, Raymond and Kenneth <sup>112</sup> 2006. Roles of Rifampicin in Drug-Drug Interactions: Underlying Molecular Mechanisms Involving the Nuclear Pregnane X Receptor. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobial*, 5:3 P1-11.
- Choirul. 2003. Berita Biologi; Jurnal Ilmiah Nasional. *Pusat Penelitian Biologi. Vol.6 (4).*
- Colpo, A., 2005, LDL Cholesterol: Bad Cholesterol, or Bad Science?, *Journal of American Physicians and Surgeons*, 10(3), 83-89.
- <sup>207</sup> Connel, D.W, Miller G.J. 1995. *Kimia dan ekotoksikologi Pencemaran. Terjemahan dari Chemistry and toxicology of pollution.* Jakarta: Universitas Indonesia.
- Cordell, G.A.. 2000. Biodiversity and Drug Discovery—a Symbiotic Relationship. *Phytochemistry*, vol 55, 463–380
- Corwin, E.J. 2009. *Buku Saku Patofisiologi.* Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. pp. 441-442, 497.
- Corwin, E. J. 2003. Keadaan penyakit atau cedera: Aterosklerosis. In: Pakaryaningsih (ed). *Buku Saku Patofisiologi.* Jakarta: EGC, pp: 352-3.
- Cowell, Rick L, Tyler, Ronald D. 2002 . *Diagnostic Cytology and Hematology of the Horse.* Mosby, Inc. Missouri.
- Crawford JM. Liver and BILIARY Tract. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N. *Pathologic Basic of Disease 7<sup>th</sup> ed.* Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. P.903.
- <sup>97</sup> Cushine, T. P. T and Lamb, A. J. 2005. Antimicrobial Activity of Flavonoids. *International Journal Antimicroba Agents.* 26, 343-356.



- Dalimartha, S. 2000. *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia, Jilid 2*. Jakarta: Trubus Agriwidya.
- Davey, P. 2005. *Medicine At A Glance*. Alih Bahasa: Rahmalia, A., Jakarta: Erlangga
- Depkes RI. 2008. *Farmakope Herbal Indonesia*. Edisi 1. Jakarta: Departemen Kesehatan
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Direktorat Pengawasan Obat Tradisional. Jakarta, 17, 31-32.
- Departemen Kesehatan RI. 2006. *Tanaman Obat: Kenladean*. Kementrian Negara Riset dan Teknologi. Diakses pada tanggal 24 April 2020.
- Departemen Kesehatan RI. 2008. *Farmakope Herbal Indonesia Edisi 1*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI
- Departemen Kesehatan RI. 2008. *Profil kesehatan Indonesia 2007*. Depkes RI. Jakarta.
- Departemen kesehatan. 2000. *Pedoman Pelaksanaan Uji Klinik Obat Tradisional*. Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Direktorat Pengawasan Obat Tradisional. Jakarta.
- Dharma, S., Fatriona, H., dan Elisma. 2013. Pengaruh pemberian ekstrak etanol daun patikan kebo (*Euphorbia hirta* L.) terhadap kadar LDL pada mencit tikus jantan. *Jurnal Farmasi Higea*, 5(2): 178 – 185.
- Diantika, L. N and Indriyati, W. 2016. Uji Toksisitas Ekstrak Etanol Benalu Mangga (*Dendrophthoe pentandra*) Terhadap Mencit Swiss Webster. *IJPST*. Vol.3(2).
- Diasys. 2009. *Diagnostic System GmbH Alte Strusse 965558 Holzheim Germany*.
- Direktorat Jendral Pengembangan Ekspor Nasional, 2014. *Obat Herbal Tradisional*. Warta Ekspor. Jakarta.
- Direktorat Jendral Pengembangan Ekspor Nasional, 2014. *Obat Herbal Tradisional*. Warta Ekspor. Jakarta.

- <sup>40</sup> Diftjen POM. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Cetakan.
- Djamil, R dan Catharina, Y. 2014. <sup>125</sup> *Isolasi dan Identifikasi Senyawa Flavonoid dalam Fraksi n-Butanol Daun Dewa (*Gynura pseudochina* (L.) DC) secara Spektrofotometri UV-Cahaya Tampak. J. Ilmu Kefarmasian Indonesia. Vol.12(1): 93-98.*
- Djoko, A.P. 1997. *Analisis DNA Terakilasi Oleh 1,2- Dimetilhidrasin Ekstrak The Hijau (*Camellia sinensis*)*. Laporan Penelitian Dasar Tahun Anggaran 1996/ 1997. Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi. Departmen Pendidikan dan Kebudayaan.
- Donatus, Argo, & Imono. 2001. *Toksikologi Dasar*. Yogyakarta. Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada.
- <sup>188</sup> Droge, W., 2002. *Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function*. *Physiol Rev* 82:47-95.
- <sup>67</sup> Droge, W., 2002. *Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function*. *Physiol Rev* 82:47-95.
- Eric, J., Topol, Frans J., & Van De Werf. <sup>9</sup> 2007. *Acute Myocardial Infraction: Early Diagnosis and Management*. In: *Textbook of Cardiovascular Medicine*, 3rd Edition. Lippincott Williams & Wilkins. USA.
- Eroscheko, Victor P. 2003. *Atlas Histologi di Flore dengan Korelasi Fungsional*. Alih Bahasa: Jan Tambayong. Jakarta: EGC.
- Evi Mintowati Kuntorini, <sup>203</sup> M. D. A. 2010. *Penentuan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Bulbus Bawang Dayak (*Eleutherine americana* merr.)*. *Sains Dan Terapan Kimia*, 4(Januari), 15-22.
- Fadli, Muhammad Yogie. 2015. *Uji Toksisitas Ekstrak Etanol Daun Sambung Nyawa (*Gynura procumbens*) Terhadap Gambaran Histopatologi Lambung Pada Tikus Galur Sprague dawley*. Skripsi. Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

- Fadli, Muhammad. 2015. *Uji Toksisitas Etanol Daun Sambung Nyawa (Gynura procombis (Lour) Merr.) Terhadap Gambaran Histologi Lambung pada Tikus Galur Sprague Dawley*. Skripsi. Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, Lampung.
- Faiqoh Z. 2013 *Uji aktivitas antiplasmodium ekstrak benalu secara in vivo pada mencit galur swiss*. Prosiding Elektronik PIMNAS.
- Faiqoh. 2013. *Uji Aktivitas Antiplasmodium Ekstrak Benalu Secara In Vivo pada Mencit Galur Swiss*. Prosiding elektronik PIMNAS (Diakses 20 Januari 2020).
- <sup>31</sup> Fajriah, S, Darmawan, A, Sundowo, A, Artanti, N. 2007. 'Isolasi Senyawa Antioksidan dari Ekstrak Etilasetat Daun Benalu *Dendrophthoe pentandra* L. Miq yang Tumbuh pada Inang Lobi-lobi', *Jurnal Kimia Indonesia*, vol. 2, no.1, hal. 17-20.
- <sup>31</sup> Fajriah, S, Darmawan, A, Sundowo, A, Artanti, N. 2007. Isolasi Senyawa Antioksidan dari Ekstrak Etilasetat Daun Benalu (*Dendrophthoe pentandra* (L.) Miq yang Tumbuh pada Inang Lobi- Lobi. *Jurnal Kimia Indonesia Vol. 2 no. 1*.
- <sup>67</sup> Firdaus, Gugum Indra. 2010. *Uji Toksisitas Akut Ekstrak Meniran (Phyllanthus niruri) Terhadap Hepar Mencit Balb/C*. Artikel Karya Tulis Ilmiah, Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Kedokteran.
- <sup>41</sup> Fitria, L dan Sarto, M. 2014. Profil Hematologi Tikus (*Rattus norvegicus* Brekenhout, 1967) Galur Wistar Jantan dan Betina Umur 4, 6, dan 8 Minggu. *Biogenesis* 2(2): 94-100.
- Frank C. 2010. *Biomarkers of Impaired Renal Function*. Wolters Kluwer Health. hlm 525- 37.
- Gaedeke. 2000. *Renal Function Test. Laboratory and Diagnostic Test Handbook*. New York: Ad. hlm 706-15.
- Ganong, W. F. 2002. *Fisiologi Kedokteran* Edisi 20. Buku Kedokteran EGC, Jakarta. Halaman 406.

- Ganong, W. F. 2008. *Fungsi Endoktrin Pankreas dan Pengaturan Metabolisme Karbohidrat*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Girindra, A. 1996. *Patologi Klinik Veteriner*. Bogor: Fakultas Kedokteran Hewan IPB.
- Glenn and Susan Toole. 2004. *New Understanding Biology*. United Kingdom.
- <sup>18</sup> Gordon, M.H. 1990. The Mechanism of Antioxidants Action In Vitro. In B.J.F. Hudson, editor. *Food Antioxidants. Elsevier Applied Science, London*.
- <sup>18</sup> Gordon, M.H. 1990. *The Mechanism of Antioxidants Action In Vitro*. In B.J.F. Hudson, editor. *Food Antioxidants. Elsevier Applied Science, London*
- Gowda S., 2010. *Markers of Renal Function Tests*. N Am J Med Sci; hlm 170-3. Edmund,
- <sup>6</sup> Gunawan, S. Mulyadi. 2004. *Ilmu obat alam (Farmakognosi) jilid 1*. Jakarta: Penerbit Penebar Surabaya.
- <sup>6</sup> Gunawan, S. Mulyadi. 2004. *Ilmu obat alam (Farmakognosi) jilid 1*. Jakarta: Penerbit Penebar Surabaya.
- Gurusher Panjrath, Elaine B., Josephson., & Eyal Herzog, 2008. *Evaluation in The ED and Cardiac Biomarkers. in: Acute Coronary Syndrome Multidisciplinary and Pathway-Based Approach*. Springer-Verlag London Limited. New York. pp. 43.
- <sup>154</sup> Gusdinar, T, Herowati, R, Kartasasmita RE and Adnyana. 2011. Anti-Inflammatory and antioxidant activity of quercetin-3, 3', 4'-triacetate. *Journal of Pharmacology and Toxicology Vol. 6 (2)*.
- <sup>1</sup> Guyton A. C., Hall J. E. 1997. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 9. Jakarta : EGC. P. 208 – 212, 219 – 223, 277 – 282, 285 – 287.
- Guyton dan Hall, 2014. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi kedua belas. Published by Elsevier. Singapura. (Diterjemahkan Oleh Ermita I. Ibrahim Ilyas).



- Hana, N. 2010. *Formulasi Tablet Hisap Ekstrak Etanol Gambir (Uncaria gambir Roxb) dengan Variasi Konsentrasi Polyvinyl Pyrrolidone (PVP) Sebagai Pengikat dan Pengaruhnya Terhadap Kadar CD4 dalam Darah*. Jakarta: UIN Syarif Hidayatullah.
- Handa, S. S. 2008. An Overview of Extraction Techniques for Medicinal and Aromatic Plants. 21-52.
- Handoko, L. Hardian. 2006. *Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Seledri (Aplum graveolens L.) Terhadap Perubahan SGOT dan SGPT Tikus Putih yang Dipapar Karbon Tetraklorida*. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro: Semarang.
- Harborne, J. B. 1987. *Fitokimia Penuntun Cara Modern Menganalisa Tumbuhan*. Bandung: ITB.
- Harborne, J.B. 1996. *Metode Fitokimia: Penemuan cara modern menganalisis tumbuhan*. Padmawinata K, penerjemah; Niksolihin S, editor. Bandung: Penerbit ITB. Terjemahan dari : Phytochemical Methods.
- Hardiningtyas, S., Purwaningsih, S., dan Handharyani, E. 2014. Aktivitas Antioksidan dan Efek Hepatoprotektif Daun Bakau Api-Api Putih. *JPHPI*. 17 (1).
- Hardjoeno, H. 2007. *Interpretasi Hasil Tes Urinalisis dan Penyakit Ginjal*. Dalam: *Interpretasi Hasil Tes Laboratorium Diagnostik*. Makassar: Universitas Hassanudin Press. hlm 138.
- Harjono P, Y. 2004. *Hubungan Antara Kerusakan Otak pada Stroke Akut dengan Peningkatan Creatine Phosphokinase*. Tesis. Ilmu Penyakit Syaraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Semarang.
- Harliarsyah. 2001. Mengunyah Halia Menyah Penyakit. *Jurnal penelitian Malaysia*. UKM Malaysia. 12:45-57.
- Harnish, D. C., Evans, M. J., Scicchitano, M. S., Bhat, R.A., dan Karanthanasis, S. K. 1998. Estrogen Regulation of Teh



Apolipoprotein AI Gene Promoter through Transcription Cofactor Sharing. *Teh Journal of Biological Chemistry*, 273(15):9270-9278.

Harrison, Iongko L dkk. 2013. *Gastroentologi dan Hepatologi*. Jakarta: EGC.

Healthoracle. 2014. Globulin. <http://healthoracle.org/download/G/Globulin.pdf>. Diakses pada 7 juni 2020.

Hendriani, Rini. 2007. *Uji Toksisitas Subkronik Kombinasi Ekstrak Etanol Buah Mengkudu (Morinda citrifolia) dan Rimpang Jahe Gajah (Zingiber officinale) Pada Tikus Wistar*. Karya Tulis Ilmiah yang tidak dipublikasikan. Fakultas Farmasi Universitas Padjajaran.

Henry, J.B. 2001. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 20th- edition. WBS Saunders Company. Philadelphia.

27 Heryani, R. 2016. Pengaruh ekstrak buah naga merah terhadap profil lipid darah tikus putih hiperlipidemia. *Research of Applied Science and Education*, 10(1): 8 – 17.

144 Hewitt C.D, Irnes D.J, Savory, J, Willis, M.R. 1989. Normal Biochemical and Hematological Values in New Zealand White Rabbits. *Clinical Chemistry*. Vol 35 (8): 1777- 1779.

Hill M. 2004. *Concise Encyclopedia of Chemistry*. McGraw-Hill. New York.

66 Himawan, R. 2008. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Teh Hijau (Camelia Sinensis) terhadap Kadar SGPT Tikus putih (Rattus norvegicus) yang diinduksi Isoniasid*. Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta. Surakarta.

66 Himawan, R. 2008. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Teh Hijau (Camelia sinsensis) terhadap Kadar SGPT Tikus putih (Rattus norvegicus) yang diinduksi Isoniasid*. Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta. Surakarta.

66 Himawan, R. 2008. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Teh Hijau (Camelia sinsensis) terhadap Kadar SGPT Tikus putih (Rattus norvegicus) yang*

*diindukasi Izoniasid*. Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret  
Surakarta, Surakarta.

211 Hui YH. 2006. *Handbook of Food Science, Technology and Engineering*. Volume  
3. Taylor & Francis Group. Boca Raton. Hal: 102-11. ISBN 1-5744-  
551-0.

148 Hutapea, J.R. 1999. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia Jilid II*. Jakarta:  
Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Badan Penelitian dan  
Pengembangan Kesehatan.

Ibrahim, W., Lee, U., Yeh, C., Szabo, J., Bruckner, G., & Chow CK. 1997.  
Oxidative stress and antioxidant status medicine. in mouse liver:  
effects of dietary lipid, and iron. *Journal Nutrit.* 127(7): 1401-1406.

Ikawati, M, Wibowo, A, Octa, N, 22 Adelina, S. 2008. *Pemanfaatan Benalu  
sebagai Agen Antikanker*. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada  
Fakultas Farmasi.

88 Ilham Kurcahyo, S. 2007. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Belimbing  
Wuluh (*Averrhoa bilimbi*,L.) Terhadap 1, 1-Diphenyl-2-  
Picrylhidrazil (DPPH), 1-9.

Imono, A. D. 2001. *Obat tradisional dan fitoterpi (uji Toksikologi)*. Universitas  
Gajah Mada. Yogyakarta. ISBN: 978-602-6874-85-6.

Indah, N., Athiroh, N., Santoso, H. 2017. Pemberian Subkronik Ekstrak  
Metanolik *Scurrula atropurpurea* (Bl.) Dans Terhadap Kadar  
Kreatinin Tikus Wistar. *e-Jurnal Ilmiah Biosainstropis* 2(2):42-48.

Irfan, I. Z., Esfandiari, A., and Choliq, C. 2014. Profil Total protein, Albumin,  
Globulin dan Rasio Albumin Globulin Sapi Pejantan. *JITV. Vol. 19*  
(2): 123-129.

120 Ishizu, T, Winarno, H, Tsujino, E, Morita, T, Shibuya, H. 2002. Indonesian  
Medical Plants. XXIV Stereochemical Structure of persettol KI  
Complex Isolated from the Leaves of *Scurulla fusca*  
(Lorannhaceae). *Chemical Pharmacology Vol. 50* (4).

- Janson, M. 2010. *Basic Health Publication User's Guides to Heart-Healthy Supplement Learn About the Most Important Nutrients for the Healthy Heart*. Basic Health Publication, Inc., United State of America, pp. 1,3.
- <sup>200</sup> Javanmardi, J. Stushnoff, C. Locke, and J.M. Vicanco. 2003. *Antioxidant Activity and Total Phenolic Content of Irania Ocimum Accessions*. *Journal Food Chem.* 83 (4):547-550.
- Jie, Lu dkk. 1994. *The Effect of 10 Triterpenoid Compound on Experimental Liver Injury in Mice*. Karsan City: Pharmacology Toxicology Therapeutic.
- John, M. F. A. 2006. Dislipidemia. In: Sudoyo, A.W., Setiahad, B., Alwi, I., Simadibrata, M., Setiati, S. (eds). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid 3*. Jakarta: FKUI, p: 1929.
- Johnson Mary. 2012. *Labome: Laboratory Mice and Rats* (Internet). (Diakses 20 Januari 2020). Tersedia pada: <sup>41</sup> <http://www.labome.com/method/LaboratoryMice-and-Rats.html>.
- Johnson, N., Paul, F., and Daniel, B. 2012. Ensemble Project. *Nucleic Acids Research. Vol.40 Page: D84-D90*.
- Kanu, K. C., Solomon, N. I and Atiata, O. 2016. Haematological, Biochemical and Antioxidant Changes in Wistar Rats Exposed to Dichlorvos Based Insecticide Formulation Used in Southeast Nigeria. *Toxics*. 4(28): 2-8.
- Kaplan. 2005. *Laboratory Test dalam Schiff, L dan Schiff L, Disease of the Liver 7<sup>th</sup> edition*, Lippincott company. Phyladelphia
- Kaslow, J. E. 2010. *Analysis of Serum Protein*. Santa Ana: 720 North Tustin Avenue Suite 104, CA.
- <sup>185</sup> Kay, C. 2004. *Analysis of The Bioactivity, Metabolism and Pharmacokinetics of Anthocyanins in Humans*. Phd Thesis. University of Guelph, Ontario, Canada: 46- 72

Khakim, A. 2000. *Ketoksikan Akut Ekstrak Air Daun Benalu (Dendrophloe pentandra (L.) Miq dan Dendrophloe falcate pada Mencit Jantan dan Uji Kandungan Kimia*. Skripsi. Yogyakarta: Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada.

161 Kosasih, E. N. and Kosasih, A. S. 2008. *Tafsiran Hasil Pemeriksaan Laboratorium Klinik*. Tangerang: Karisma Publising Grup

215 Krinke, G. J. 2000. *The Handbook of Experimental Animals: The Laboratory Rat*. London: Academic Press.

Kumalasari, N.D. 2005. Pengaruh Berbagai Dosis Filtrat Daun Putrimalu (*Mimosa pudica*) terhadap Kadar Glukosa Darah pada Tikus (*Rattus notergicus*). Skripsi Tidak Diterbitkan. Malang: Program Studi Pendidikan Biologi Jurusan MIPA FKIP UMM.

97 Kumar, S and Pandey, A. K. 2013. *Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview*. Sci. *World Jurnal*. 1-6.

Kumar, V., Abbas, A.K., Danfausto, N. 2010. *Robbins and Citran Pathologic Basis of Disease, 7<sup>th</sup> Edision*. Diterjemahkan Oleh Brahm, U. Hal. 573-636, Penerbit Buku Kedokteran ECG.

1 Kurniasih, N. Mimir, K. Nurhasanah. Riska, P. S dan Riza, W. 2015. *Potensi Daun Sirsak (Annona muricata Linn), Daun Binahong (Anredera cordifolia (ten) Steenis), dan Daun Benalu Mangga (Dendrophloe pentandra) sebagai Antioksidan Pencegah kanker*. Vol. XI(1): 163-184.

1 Kurniasih, N., Kusmiyati, M., Nurhasanah., Puspita, R., Wafdan, R. 2015. *Potensi Daun Sirsak (Annona muricata), Daun Binahong (Anredera cordifolia) dan Daun Benalu Mangga (Dendrophloe pentandra) Sebagai Antioksidan Pencegah Kanker*. ISSN 1979- 8911 Volume IX No. 1.

Ladesman, R. 2012. *Pola Biomarker Keratin Kinase dan CK-MB Pada Pasien Infark Miokard Akut di Bagian Penyakit Dalam Rumah Sakit Mohammad*



Hoesin Palembang. Skripsi. Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Palembang.

Lamson, Davis W, MS, ND, and Brignall, S. N.D. Matthew. 2000. Antioxidants and cancer III: Quercetin. *Alternative Medicine Review Volume 5 Number 3 Lippincott Williams & Wilkins.*

Lamson, Davis W, MS, ND, and Brignall, S. N.D. Matthew. 2000. *Antioxidants and cancer III: Quercetin, Alternative Medicine Review Volume 5 Number 3 Lippincott Williams & Wilkins.*

<sup>162</sup> Lee, S. H., Angie, B. C. N., Kwan, H.O., Tony, O. dan Hugh, T. W. T. 2013. <sup>162</sup> Teh status and distribution of *Ficus hispida* L.f. (Moraceae) in Singapore. *Nature in Singapore*, 6: 85-90.

<sup>161</sup> Lefever, J. 2007. *Pedoman Pemeriksaan Laboratorium dan Diagnostik*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.

Leswara DN, Kartin. 1998. Perbandingan daya antioksidan bebrapa jenis benalu menggunakan metode spektrofotometri. *Warta Tumbuhan Obat Indones* 4: 10-12.

<sup>180</sup> Liu, S., Chunmei, G., Yimeng, G., Hongshan, Y., Frederick, G and Mingzhong, S. 2013. *Comparative Binding Affinities of Flavonoid Phytochemicals with Bovine Serum Albumin. Vol. 13 (3); 1019-1028.*

<sup>18</sup> Lu, F.C. 1995. *Toksikologi Dasar: Asas, Organ Sasaran, dan Penilaian Resiko. Terjemahan dari Basic Toxicology, Fundamentals, Target Organ, and Risk Assesment.* Oleh: Nugroho, E, Bustami, Z.S dan Darmansyah, I. Jakarta. Universitas Indonesia Press.

Maheshwari, H., 2002, *Pemanfaatan Obat Alami: Potensi Dan Prospek Pengembangannya*. IPB. Bogor.

Malinow, M. R., McLaughlin, P., Papworth, L., Stafford, C., Kohler, G. O., Livingston, A. L. and Cheeke, P. R. 1977. Effect of Alfalfa saponins on intestinal cholesterol absorption in rats. *Teh American Journal of Clinical Nutrition*, 30(12) :2061 – 2067.



- Manampiring AE, S.R. Asyari, & Z. Arifin. 2001. *Pengaruh Kebiasaan Mengonsumsi Tempe dan Kebiasaan Mengonsumsi Ikan terhadap Kadar Malondialdehid dan Vitamin E Plasma Darah*. *Sains Kesehatan*. 14(2): 208-219.
- Mangkoewidjojo. 1988. *Pemeliharaan, Pembiakan, dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis*. UI Press, hal: 37-38.
- Mansjoer, A., Triyanti, K., Savitri, R., Wardhani, W. I., Setiowulan, W., Tiara, A. D. 2005. Hiperlipidemia. In: Mansjoer, A., Triyanti, K., Savitri R., Wardhani, W. I. Setiowulan, W. (eds). *Kapita Selekta Kedokteran Jilid I, Edisi Ketiga*. Jakarta: Media Aesculapius, p: 591.
- Mansur, I., Akhyar, Anwar dkk. 2012. Uji Lethaldose 50% (LD<sub>50</sub>) Polih herbal (*Curcumaxanthorrhiza*, *Kleinhovia hospita*, *Nigella sativa*, *Arcangelisia flava* dan *Ophiocephalus striatus*) Pada Heparmin Terhadap Mencit (*Mus musculus*). *Research & Development PT Royal Medicalink Pharmalah*.
- Mariandi, N. 2016. Pengaruh Pemberian Tamoxifen dan Alfacalcidol terhadap Profil Lipid Tikus (*Rattus norvegicus*) Ovariektomi. Skripsi S1. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Martin, A. Swarbrick, J., dan Cammarata, A. 1990. *Farmasi Fisika (Edisi III)*. Penerjemah: Yoshita. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Martini, F. H., Ober, W. C., Garrison, C and Weleh, K. 1992. *Fundamentals of Anatomy and Physiology*. Ed ke-2. New Jersey : Prentice Hall, Englewood Cliffs.
- Maulina, N, Gusbakti, R. 2010. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L) terhadap Perubahan Kadar Enzim ALT < AST Hati Mencit Jantan (*Mus musculus* L) strain DDW setelah diberi Monosodium Glutamat (MSG) dibandingkan dengan vitamin E*. Sumatera.

- 133  
McNeill JR and T.M. Jurgens. 2006. A Systematic Review of Mechanisms by Which Natural Products of Plant Origin Evoke Vasodilation. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology.*; 84(8-9): 803-821.
- Mensah JK, R.I. Okoli, A.A Turay, & E.A. Ogie-Odia. 2009. Phytochemical Analysis of Medicinal Plants Used for the Management of Hypertension by Esan People of Edo State, Nigeria. *Ethnobotanical Leaflets*; 13: 1273-1287.
- Mohsen, M.S. Asker, S.F. Mohamed, F.M. Ali, and O.H. El-Sayed. 2007. Chemical Structure and Antiviral Activity of Watersoluble Sulfated Polysaccharides from *Sargassum latifolium*. *J. Appl. Sci. Res*, 3(10): 1178-1185.
- Mshelia, I.Y., Dalori, B.M., Hamman, L.L., & Garba, S.H. 2013. Effect of Teh Aqueous Root Extract of *Urena lobata* (Linn) on Teh Liver of Albino Rat. *Research Journal of Applied Sciences, Engineering and Technology*. 5(1): 01-06. ISSN: 2040-7459.
- 226  
Mukhriani. 2014. Ekstraksi Pemisahan Senyawa dan Identifikasi Senyawa Aktif. *Jurnal Kesehatan*. Volume VII No. 2.
- Murphy KJ, AK. Chronopolous, I. Singh. 2003. Dietary Flavanols and Procyanidin Oligomers from Cocoa (*Theobroma cacao*) Inhibit Platelet Function. *American Journal of Clinical Nutrition*. 77(6): 1466-1473.
- Murray, K., 2009, *Biokimia Harper*, Edisi dua puluh tujuh, diterjemahkan oleh Pendit, B.U., 240-249, EGC, Jakarta.
- 16  
Murray, R. K., Granner, D. K., Mayes, P. A., and Rodwell, V. W. 2003. *Biokimia Harper*. Edisi XXV. Penerjemah Hartono Andry. Jakarta: EGC.
- 38  
Murwani R. 2003. Indonesian tea misletoe (*Scurrula aortiana*) stem extract increase tumour cell sensitivity to tomour necrosis factor (TNFalpha). Laboratory of Nutritional Biochemistry, Faculty of

Animal Agriculture, Center for Traditional Food Studies, Research Institute, Diponegoro University, Kampus Tembalang, Semarang 50275, Indonesia.

Musa, H.H., Cheng, X. S., Wu, H. P. J., Meki, D. M., dan Chen, G. H. 2007. Analysis of LDL receptor mRNA expression, serum biochemical and abdominal fat weight and lean chicken. *J. Biological Sci*, 7(4): 693 – 696.

Mutmainah, U. 2010. *Pengaruh 2g/KgBB Pasta Tomat (Lycopersicum esculentum Mill.) Terhadap Kadar Enzim Lactat Dehydrogenase (LDH) Serum Tikus yang Dipapar Asap Rokok Subkronik*. Skripsi. Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang. Malang.

Myers G. 2012. *Markers of Renal Function and Cardiovascular Disease Risk*. hlm 43-50.

170 Nelson, D. I. and Cox, M. M. 2005. *Lehninger's Principles of Biochemistry*, 4th Edition. New York: W. H. Freeman and Company.

198 Ningrum, D. I. L., & Abdulgani, N. 2014. Pengaruh Pemberian Ekstrak Ikan Gabus (*Channa Striata*) pada Struktur Histologi Hati Mencit Hiperlemik. *Jurnal Sains dan Seri Pomits*. 2(1): 2337-3520.

38 Nugroho YA, Nuratmi B, Suhardi. 2000. Daya Hambat Benalu teh (*Scurrulla atropurpurea*) (Bl.). Danser terhadap Proliferasi Sel Tumor Kelenjar Susu Mencit (*Mus musculus* L) C3H. *Cermin Dunia Kesehatan*. 127: 15-17.

38 Nugroho YA, Nuratmi B, Suhardi. 2000. Daya Hambat Benalu teh (*Scurrulla atropurpurea*) (Bl.). Danser terhadap Proliferasi Sel Tumor Kelenjar Susu Mencit (*Mus musculus* L) C3H. *Cermin Dunia Kesehatan*. 127: 15-17.

1 Numung K., Mimin K., Nurhasanah, Riska P.S., Riza W. 2015. Potensi Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn), Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten) Steenis, dan Daun Benalu Mangga (*Dendrophthoe pentandra*)

sebagai Antioksidan Pencegah Kanker. Jurusan Farmasi Politeknik Kesehatan: Bandung

Nurhasanah, S. 2001. *Efek Mematikan Biji Sirsak (Annona muricata) Terhadap Larva Aedes sp.* Surakarta: FK Universitas Sebelas Maret.

<sup>71</sup> Ohashi, K., H. Winarno, M. Mukai, F.M. Ali. <sup>38</sup> 2003. Cancer cell invasion inhibitory effects of chemical constituents in the parasitic plant *Scurrula atropurpurea* (Loranthaceae). *Indonesian medicinal plants*. XXV.

<sup>71</sup> Ohashi, K., H. Winarno, M. Mukai, F.M. Ali. <sup>71</sup> 2003. *Indonesian medicinal plants*. XXV. *Cancer cell invasion inhibitory effects of chemical constituents in the parasitic plant Scurrula atropurpurea (Loranthaceae)*.

<sup>27</sup> Organization for Economic Cooperation and Development. 2001. *Guidelines for Testing of Chemicals*. OECD. 407-408

Oteiza, P.I., Erlejman, A.G.I., Verstraeten, S.V.I., Keen, C.L., & Fraga, C. 2005. Flavonoid-Membrane Interactions: A Protective Role of Flavonoids at Teh Membrane Surface?. *Journal of Clinical & Developmental Immunology*. 12(1): 19-25.

<sup>216</sup> Panche, A. N., Diwan, A. D and Chandra, S. R. 2016. Flavonoids: An Overview. *Journal Nut Sci*. Vol.5.

<sup>164</sup> Pandey, A and Tripathi, S. 2014. Concept of Standarization, Extraction and Pre-phytochemical Screening Strategies for Herbal Drug. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 2 (5): 115-119.

Parini, P., Angelin, B., dan Rudling, M. 1997. Importance of estrogen receptors in hepatic LDL receptors regulation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 17:1800-1805

Pearce, E. 1986. *Anatomi dan Fisiologi untuk Paramedis*. Alih Bahasa Sri Yuliani Handoyo. Jakarta. Gramedia.

Price & Wilson. 1995. *Patofisiologi Konsep Klinis Proses- Proses Penyakit Edisi 4*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.



- Price, S. A. and Wilson, L. M. 2005. Gangguan sistem kardiovaskuler. In: Hartanto, H., Susi, N., Wulansari, P., Mahanani, D.A. (eds). Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit, Edisi 6. Jakarta: EGC, p: 580.
- Prieto, P, Cecilia, C dkk. <sup>104</sup> 2010. *Patofisiologi Konsep Klinis Proses- proses penyakit*. Edisi IV. Jakarta: EGC.
- <sup>105</sup> Proskuryakov SY, Konoplyarnikov AG, Gabai VL (2003). "Necrosis: a specific form of programmed cell death?". *Exp. Cell Res.* **283** (1): 1-16. doi:10.1016/S0014-4827(02)00027-7. PMID 12565815
- Purba, B.A. 2013. *Fisiologi Kardiovaskuler*. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi. Jambi.
- Pusat Penelitian Biologi-LIPI. <sup>45</sup> 2005. *Keanekaragaman Jenis Benalu dan Tumbuhan Inangnya Dikebun Raya Purwodadi Jawa Timur*. Laporan Teknik 2005 Bidang Botani. Pusat Penelitian-LIPI.
- Qiu, H and Gilbret, M. G. 2003. *Loranthaceae*. Beijing: Science Press.
- Rachmawati Syukur, Gemini Alam, Mufidah, Abdul Rahim, R. T., Aktivitas antiradikal bebas beberapa ekstrak tanaman familia fabacea. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 2013; 53(9), 1689-1699
- <sup>135</sup> Rahardjo, M., Darwati, L, & Shusena, A. Produksi dan Mutu Simplisia Purwoceng Berdasarkan Lingkungan Tumbuh dan Umur Tanaman. *Jurnal Bahan Alam Indonesia* 2006; 5 (1): 310-16.
- Rahayu, L, Yantih, N, Supomo, Y. 2018. Analisis SGPT dan SGOT Pada Tikus Yang Diinduksi Isoniazid Untuk Penentuan Dosis Dan Karakteristik Hepatoprotektif Air Buah Nanas (*Ananas comosus* L. Merr) Mentah. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia* 16 (1): 100- 106.
- Rahayu, Tuti. 2005. Kadar kolesterol darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L) Setelah pemberian Kombucha Cairan per-oral.



- Rahman, A.K. 2013. *Efek Pemberian Ekstrak Metabolik Daun Benalu Teh *Scorulla atropurpurea* (Bl) Dans Terhadap Jumlah Nekrosis Epitel Tubulus Proksimal Ginjal Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi DOCA dan Garam*. Fakultas kedokteran Universitas Islam Malang: Malang.
- Ressang, A. 1995. *Patologi Khusus Veteriner*. Denpasar: Bali Press.
- Richardson, P. E., Machekar, M., Dashti, N., Jones, M. K., Beigneux, A., Young, S. G., dkk. 2005. Assembly of lipoprotein particles containing apolipoproteinB: structural model for Teh nascent lipoprotein particle. *Biophy. J.* 88: 2789- 800.
- River, C. 1998. <sup>155</sup> *Baseline Hematology and Clinical Chemistry Values for Charles River Wistar Rats – (CRL(WD)R) as a Function of Sex and Age*. Technical Bulletin. Massachusetts. Charles River Laboratories.
- Rofiqoh, A.D. 2015. *Uji Toksisitas Sub-Kronik Ekstrak Air Daun Katuk (*Sauropus androgynous*) Terhadap Kadar Bilirubin Serum dan Histologi Hepar Tikus (*Rattus norvegicus*) Betina*. Skripsi. Jurusan Biologi Fakultas Sains Dan Teknologi Universitas Islam Negri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang, Malang.
- Rostini, T dan Hanifah, M. 2009. Elektroforesis Protein Serum Pasien dengan kadar Protein Normal. *Medical Patology. Vo.15(3): 87-90*.
- <sup>86</sup> Sacher, A. Ronald. Mc Pherson, & A. Richard. 2002. *Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium Edisi II*. Penerbit Buku Kedokteran EGC: Jakarta.
- <sup>138</sup> Sadeli, R.A. 2016. *Uji Aktivitas Antioksidan Dengan Metode DPPH (1,1-Diphenyl-2-Picrylhydrazyl) Ekstrak Bromelain Buah Nanas (*Ananas comosus* (L.) Merr.)*. Skripsi. Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma. Yogyakarta.
- Saifuddin, A. 2011. *Standarisasi Bahan Obat Alam*. Yogyakarta: Graha Ilmu.

- Saleh, S. 2009. *Kelainan Retrogresif dan Progresi dalam: Kumpulan Kuliah Patologi*. Jakarta: Bagian Patologi Universitas Indonesia
- 45 Samiran. 2005. *Keekaragaman Jenis Benalu dan Tumbuhan Inangnya di Kebun Raya Purwodadi, Jawa Timur*. Laporan Teknik. Pasuruan: Bidang Botani.
- Sammad, F.H.A., Athiroh, N., dan Santoso, H. 2017. Pemberian Ekstrak Metanolik *Scurrula atropurpurea* (Bl.) Dans. Secara Subkronik Terhadap Protein Total dan Albumin Tikus Betina . *e-Jurnal Ilmiah Biosaintropis*. 2(2), 49-54.
- Sarjadi. 2003. *Patologi Umum*. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro.
- 208 Saryono. 2014. *Peran Enzim Kreatin Kinase Sebagai Marker dalam Penyembuhan Luka*. 208 Prosiding Konferensi Nasional II PPNI. Purwokerto: Jawa Tengah.
- 187 Sasongko, P dan Mushollaeni, W. 2017. Efek Paparan Alginat dalam Pangan Terhadap Kadar Total protein, Albumin dan Globulin Darah. *Buana Sains Vol. 17(2): 189-196*.
- Satya, B. 2013. *Koleksi Tumbuhan*. Jakarta.
- Sawitri. 2009. *Hubungan Histopatologis, Kadar Beberapa Enzim Hepar, Kadar Bilirubin Hepar Tikus Wistar Yang Diberi Ekstrak Ganoderma lucidum*. Artikel Karya Tulis Ilmiah. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
- Sayuti, K., Yenrina, R. 2015. *Antioksidan Alami dan Sintetik*. Andalas University Press. ISBN: 978-602-8821-97-1.
- Schlattner. U., Malgorzata. T., and Thoe., W. 2006. *Mitochondrial Creatine Kinase in Human Health and Disease*. Diakses di [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com) pada tanggal 5 April 2020 pukul 06:00 WIB.

- Sembiring, B. H., Sovia,<sup>134</sup> L dan Lamek, M. 2016. Aktivitas Antioksidan Senyawa Flavonoida dari Daun Benalu Kakao (*Dendrophthoe pentandra* (L.)Miq). *Chimica et Natura Acta*. Vol. 4(3): 117-122.
- Setiawan, D. 2006.<sup>160</sup> *Ramuhan Tradisional Untuk Pengobatan Hepatitis*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Setiawati, A, Suyatna, F.D, Gar, S. 2007. *Pengantar Farmakologi*. Jakarta: Department Farmakologi da Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Shargel, L and Andrew, B. C. 1988. *Biofarmasetika dan farmakokinetika Terapan*. Edisi Kedua. Siti Sjamsiah. Penerjemah: Surabaya. Airlangga University Press. Terjemahan dari: *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*.
- Sheng L., Ying-Hao Wu dan Jiin-Yuh Jang. 2004. Heat transfer and fluid flow analysis in plate-fin and tube heat exchangers with a pair of block shape vortex generators. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 47: 4327–4338.
- <sup>122</sup> Simanjuntak P, Parwati T, Lenny LE, Tamat S, Murwani R. 2004. Isolasi dan identifikasi senyawa antioksi dan dari ekstrak benalu teh, *Scurrula oortiana* (Korth) danser (Lorantaceae). *J Ilmu Kefarmasian Indones*. 2. 1. April 2004: 6-9.
- Sirait, M. 2007. *Penuntun Fitokimia dalam Farmasi*. Bandung: Institut Teknologi Bandung.
- Sjaifullah, MN. 2010. *Evaluasi Fungsi Ginjal Secara laboratorik (Laboratoric Evaluation on Renal Function)*.<sup>13</sup> **Lab SMF Ilmu Kesehatan UNAIR. RSU Dr. Soetomo Surabaya.**
- Sloane, E.<sup>104</sup> 2004. *Anatomi dan Fisiologi untuk Pemula*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.

- Smith, J. B, Mangkoewidjojo. 1988. *Pemeliharaan, Pembiakan dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis*. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Smith, M.L, Loveridge, N, Willis E.D, Chayen, J. 1979. *The Distribution of Gluthation in Rat Liver Lobule*. *Biochem Journal*. Volume 182.
- Soeharto, I. 2000. *Pencegahan & Penyembuhan Penyakit Jantung Koroner*. Gramedia Pustaka Utama. Jakarta. Hal. 30-31, 34.
- Soejono. 1995. *Inventarisasi Pohon Inang Benalu di Kebun Raya Purwodadi, Makalah Seminar Kelompok Kerja Nasional Tumbuhan Obat Indonesia IX 21-22 September 1995, Universitas Gajah Mada*.
- Soeksmanto, A., Y. Hapsari, & P. Simanjuntak. 2007. *Kandungan Antioksidan pada Beberapa Bagian Tanaman Malikota Dewa. Phaleria macrocarpa (Scheff) Boerl. (Thymelaceae)*. *Biodiversitas*. 8 (2) 92-95.
- Sopi, I. I. P. B., & Tallan, M. M. (2015). *Kajian beberapa tumbuhan obat yang digunakan dalam pengobatan malaria secara tradisional*. *Spinket*, 7(2), 28-37.
- Stavric B, TL. Matula. 1992. *Flavonoids in Foods. Their Significance for Nutrition and Health*. In: Ong AHS (Ed). *Lipid Soluble Antioxidant: Biochemistry and Clinical Applications*. Basel: *Birkhauser Verlag*. 274-294.
- Stavric B, TL. Matula. 1992. *Flavonoids in Foods. Their Significance for Nutrition and Health*. In: Ong AHS (Ed). *Lipid Soluble Antioxidant: Biochemistry and Clinical Applications*. Basel: *Birkhauser Verlag*. 274-294.
- Sudoyo, A.W. 2006. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta: Pusat Penerbitan Departmen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Sugiono. 2013. *Metode Penelitian Kuantitatif Kualitatif dan R&D*. Alfabeta. Bandung.



- Sukardiman.<sup>58</sup> 1999. Efek Antikanker Isolat Flavonoid dari Herba Benalu Mangga (*Dendrophthoe pentandra*). Skripsi. Surabaya: Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
- Sumaryono, W., A.E. Wibowo, S. Ningsih, K. Agustini, R. Sumarny, F. Amri, H. Winarno. 2008. Analisis Urea-Kreatinin Tikus Putih Pasca Pemberian Ekstrak Buah Mahkota Dewa dan Herba Pegagan. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia* 6(1): 35-40.
- Sunaryo, E. Rachman. 2006. Kerusakan Morfologi Tumbuhan Koleksi Kebun raya Cibodas, Jawa Barat. *Jurnal Natur Indonesia* Vol. 11 No. 1.
- <sup>101</sup> Sunaryo. 2000. Pendekatan terhadap konsep aliran nutrisi pada tumbuhan parasit melalui penelitian anatomi. Dalam: Pratiwi R dan TR Nuringtyas (Ed). *Prosiding 1 Seminar Ilmiah Nasional, Aplikasi Biologi dalam peningkatan kesejahteraan manusia dan kualitas lingkungan*. Fakultas Biologi UGM. Yogyakarta. 22 September 2000, 43-49.
- Sunaryo. 2008.<sup>47</sup> *Identifikasi kerusakan-kerusakan tumbuhan inang oleh parasit Dendrophthoe pentandra (L.) Miq. (Loranthaceae): Sebuah studi kasus di Tahuna Bengkulu*. *Berita Biologi* 4(2), 80-85.
- Sunaryo., Rachman., & Erlin. 2006. *Kerusakan Morfologi Tumbuhan Koleksi Kebun Raya Purwodadi Oleh Benalu*.<sup>45</sup> Bidang Botani Pusat Penelitian Biologi. LIPI Bogor.
- <sup>45</sup> Sundaryono, A. 2011. Teratogenitas Senyawa Flavonoid dalam Ekstrak Metanol Daun Benalu (*Dendrophthoe pentandra* (L) Miq.) pada Mus Musculus. *Jurnal Exacta*. Vol.IX (1).
- <sup>43</sup> Suryanto, E dan F. Wehantouw. 2009. *Aktivitas Penangkap Radikal Bebas Dari Ekstrak Fenolik Daun Sukun (Artocarpus Altilis F.)*. FMIPA: Universitas Sam Ratulangi Manado. Chem. Prog. Vol. 2, No. 1.
- Sutedjo, A. Y .2009. *Mengenal Penyakit Melalui Hasil Pemeriksaan Laboratorium*. Yogyakarta: Penerbit Amara Books.

- Suwandi, T. 2012. Pemberian ekstrak kelopak bunga rosela menurunkan malondialdehid pada tikus yang diberi minyak jelantah. Universitas Udayana.
- Swapnali, R. K., Kisan, R, dan Murthy, D. S. J. 2011. Effect of menopause on lipid profile and apolipoproteins. *Al Ameen J Med Sci*. 4(3) : 221- 228.
- Syahrizal, D. 2008. *Pengaruh Proteksi Vitamin C Terhadap Enzim Transaminase dan Gambaran Histopatologis Hati Mencit yang Dinyapar Plumbum*. Tesis. Medan: Sekolah Pascasarjana.
- 22 Syazana, A, Zainuddin, N dan Sul'ain, M. 2004. Phytochemical Analysis, Toxicity and Cytotoxicity Evaluation of *Dendrophthoe pentandra* Leaves Extracts. *Internasional Journal of Applied Biological and Pharmaceutical Technology*.
- 206 Tambunan RM, Bustanussalam, Simanjuntak P, Murwani R. 2003. Isolasi dan Identifikasi Kfein dalam Ekstrak Air daun Benalu teh, *Scurrula junghuni*, Lorantaceae. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 1. 2: 16-18.
- Thacker, A. K., Saxena, S., Khan, J., Saxena, S.P. 2005. Lipid abnormalities associated with stroke. *Annals. Ind. Acad. Neuro*. 8: 133-8.
- 177 Thomas. 2000. Do Modern Day Medical Herbalists Have Anything to Learn from Anglo- Saxon Medical Writings. *Journal of Herbal Medicine Vol. (1)*.
- Timo, M., Buettler, Alexandra Krauskopf, and Urst. Ruegg. 2004. Role of Superoxide as a Signaling Molecule. *Physiology Published 1 June 2004 Vol. 19, No. 3, 120-123 DOI:10.1152/nips.01514.2003*.
- 122 Tjitrosoepomo, G. 2010. *Taksonomi Tumbuhan (Spermatophyta)*. Yogyakarta, Gadjah Mada University Press.
- Toussaint N. 2012. *Screening for Early Chronic Kidney Disease*. Australia: The CARI Guidelines. hlm 30-55.

- Tuminah S. 2000. *Radikal Bebas dan Antiksidan : Kaitannya dengan Nutrisi dan Penyakit*.
- 192 Uji, T., Sunaryo, S dan Erlin, R. 2012. Kenaekaragam Jenis Benalu Parasit pada Tanaman Koleksi di Kebun Raya Eka Karya Bali. *Journal CF Biological Researches*. Vol. 13(1): 1-5.
- 86 Ujiani, S. 2014. *Gambaran Kadar Low Density Lipoprotein (LDL) Cholesterol dan Creatine Kinase - Myocardial Band (CK-MB) pada Pesein Penyakit Jantung Koroner (PJK)*. *Jurnal Analisis Kesehatan*. Vol. 3, No. 1.
- Valkenburg, J. L. C. H and Bunyapraphatsara, N. 2003. Plant Resources of South East Asia No. 12 (2) Medicinal and Poisonous Plants 2. *Bogor: PROSEA Bogor Indonesia*.
- 172 Van Eard, J.P., Kreutzer, E.K. 1996. *Klinische Chemie Voor Analisten Deel 2*. Hlm. 138-139. ISBN 978-90-313-2003-5.
- Vella, C. A. dan Kravitz, L. 2002. Gender differences in fat metabolism. *IDEA Health and Fitness Source*, 20 (10): 36-46.
- Visavadiya, N. P., Narasim, Hacharya, A. V. R. L 2005. Hipolipidemic and antioxidant activities of *Asparagus recemous* in hypercholesterolemic rats. *Ind. J. Pharmacol.* 37: 376-80.
- Wahyuni, S. 2004. *Uji Khasiat Daun Sambitoto sebagai hepatoprotektor pada mencit*. Malang: Universitas Muhammadiyah Malang, FKIP Jurusan Pendidikan Biologi.
- 139 Wibowo, S. 2007. *Perbandingan Kadar Bilirubin Neonatus dengan tanpa dan tanpa defisiensi*
- 121 Wicaksono, M, Hardi, B, Permana, S. 2013. *Potensi Fraksi Etanol Benlau Manga (Dendrophloe pentandra) sebagai Agen Anti Kanker Kolon pada Mencit (Mus musculus Balb/c) setelah Induksi dextran Sulfat (DSS) dan Azoxymethane (AOM)*. *Jurnal Biotropika*. Edisi 1 No. 2.

- Widyastuti, D.A. A.R. Maria, M.S. Ika. 2018. Efek Subkronis Natrium Nitrit Terhadap Struktur Mikroanatomis Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar. *Jurnal Gizi KH*. Semarang: Universitas PGRI Semarang. 1 (1): 21-31.
- Wilcox, E. B., dan Galloway, L. S. 1961. Serum and liver cholesterol, total lipids and lipid phosphorus levels of rats under various dietary regimens. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 9: 236 - 243.
- Williams, I. H. 1982. *A Course Manual in Nutrition and Growth*. Melbourne: Australian Vice-Chancellors-Committee.
- Winarno MW, Sundari D, Nurtami B. 2000. Penelitian aktivitas biologik infus benalu (*Scurrula atropurpurea* Bl. Danser) terhadap aktivitas Sistem imun. *Cermin Dunia Kesehatan*. 127: 11-17.
- Winarsi H. 2007. *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas Potensi dan Aplikasinya dalam Kesehatan*. Kanisius, Yogyakarta.
- Windono, T, Soediman, S, Yudawati, U dkk. 2001. Uji Peredaman Radikal Bebas Tercepat 1,1-Diphenyl-2-Picrylhydrazyl (DPPH) dari Ekstrak kulit Buah dan Biji Anggur (*Vitis vinifera* L.) Probolinggo Biru dan Bali. *Artocarpus*. 1, 34- 43.
- Windono, T. 2001. Uji Peredam Radikal Bebas Terhadap 1, 1-Diphenyl-2-Picrylhydrazil (DPPH) dari Ekstrak Kulit Buah dan Biji Anggur (*Vitis vinifera* L.). Probolinggo Biru dan Bali. *Artocarpus*. 1 (1). 38-39.
- World Health Organization. *Turning The Tide Of Malnutrition: Responding To The Challenge Of The 21st Century*. Geneva: WHO, 2000.
- Wurdianing, I., Nugraheni, S. A., dan Rahfiludin, Z. 2014. Efek ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* Linn.) terhadap profil lipid tikus putih jantan (*Rattus Norvegicus*). *Jurnal Gizi Indonesia*, 3 (1): 7 – 12.
- Yatim, Wildan. 1996. *Biologi Modern Histologi*. Bandung: Tarsito.
- Yi Ma, Zhao Yicwn, Walker K, Robin and Berkowiltz A Gerald. Moleculer Steps in The Immune Signaling Pathway Evoked by



Plant Elicitor Peptides: Ca<sup>2+</sup> Dependent Protein Kinase, Nitric Oxide, and Reactive Oxygen, Species Are Downstream from The Early Ca<sup>2+</sup> Signal. 2013. *Plant Physiology*. 163: 1459-1471.

<sup>31</sup> Yuningsih, R. 2012. Pengobatan Tradisional di Unit Pelayanan Kesehatan. *Info Singkat Kesejahteraan Sosial*. Vol.4(5): 9-12.

Zachary, J.F. dan M. D. McGavin. 2012. *Pathologic Basis of Veterinary Disease, Fifth Edition*. Elsevier, Inc. Missouri.

Zahar, G. dan S.B. Sumitro. 2011. *Divine Kretek Rokok Sehat*. Jakarta: Masyarakat Bangsa Produk Indonesia (MBPI).

Zakia, J. F. dan N. Athiroh. 2017. Studi Subkronik 90 Hari: Pengaruh Ekstrak *Scurrula atropurpurea* Terhadap Kadar Kolesterol Tikus (*Rattus norvegicus*) Betina Galur Wistar. *e-Jurnal Ilmiah BIOSAINTROPIS (BIOSCIENCE-TROPIC)*. hal V.

<sup>18</sup> Zalukhu, Phyma dan Pinzon (2016). *Proses Menua, Stres Oksidatif, dan Peran Antioksidan*. *CDK-245*, 43 (10): 733-6.

Zimmermann and maddrey. 1993. *Toxic and drug induced Hepatitis in Schiff. Disesae of the liver 7<sup>th</sup> edition*. Lippincot Company. Phyladelphia.

## GLOSARIUM

**Akut:** Merupakan pola perjalanan singkat suatu kondisi atau penyakit, biasanya berlangsung dalam hitungan menit sampai hari. Istilah ini merujuk pada waktu, bukan pada tingkat keparahan penyakit.

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

**Amine:** Senyawa kimia turunan dari Amonia ( $\text{NH}_3$ ). Dengan penggantian satu atau beberapa hidrogen pada ammonia dengan gugus karbon tambahan (-R), primer, sekunder dan tersier aminedibuat. Penggantian satu atom hidrogen dengan satu gugus karbon tambahan menghasilkan amine primer. Penggantian dua atau tiga atom hidrogen padadua atau tiga gugus karbon tambahan menghasilkan masing-masing amine sekunder dan amine tersier.

**Amonia:** Senyawa kimia dengan rumus  $\text{NH}_3$ . Biasanya senyawa ini didapati berupa gas dengan bau tajam yang khas.

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

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

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

**Anion superoksida:** Spesies oksigen reaktif yang bereaksi cepat dengan nitrat oksida (NO) dalam pembuluh darah.

<sup>123</sup>  
**Antibodi:** Adalah glikoprotein dengan struktur tertentu yang disekresikan oleh sel B yang telah teraktivasi menjadi sel plasma, sebagai respon dari antigen tertentu dan reaktif terhadap antigen tersebut.

**Antioksidan:** Molekul yang mampu memperlambat oksidasi molekul lain.

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

**Apolipoprotein:** Gugus protein pada lipoprotein.

<sup>1</sup>  
**Asam amino:** Asam organik yang mengandung paling sedikit satu gugusan amino (NH<sub>2</sub>) dan paling sedikit satu gugusan karboksil (COOH) atau turunannya, merupakan molekul dasar yang diikat satu sama lain melalui ikatan peptida dalam pembentukan molekul protein yang lebih besar.

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

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

**Barrier:** Penghalang; pencegah.

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

**Bioaktif:** Senyawa kimia yang menghasilkan aktivitas biologis dalam sel.

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

<sup>46</sup>  
**Biodiversity:** Variasi bentuk dan/atau rupa jenis yang hidup dalam habitat yang sama dan dimakan oleh pemangsa.

**Biokimia:** Kimia makhluk hidup.

<sup>92</sup>  
**Biologi:** Ilmu tentang keadaan dan sifat makhluk hidup (manusia, binatang, tumbuh-tumbuhan).

**Biomolekuler:** <sup>2</sup> Senyawa-senyawa organik sederhana pembentuk organisme hidup dan bersifat khas sebagai produk aktivitas biologis.

**Biosintesis:** Pembentukan senyawa kimia dalam sel-sel hidup.

<sup>229</sup> **Blood Urea Nitrogen (BUN):** Pemeriksaan laboratorium yang bertujuan untuk menetapkan kadar nitrogen ureum dalam darah.

**Degeneratif:** Penurunan fungsi organ tubuh seiring bertambahnya usia.

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

**Digesti:** <sup>175</sup> Proses pemecahan zat-zat makanan sehingga dapat diabsorpsi oleh saluran pencernaan.

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

**Disfungsi:** Keadaan organ kehilangan fungsi normal.

**Diuretik:** Obat yang dapat menambah kecepatan pembentukan urin.

<sup>100</sup> **DNA:** (*deoxyribonucleic acid*), adalah sejenis biomolekul yang menyimpan dan menyandi instruksi-instruksi genetika setiap organisme dan banyak jenis virus. Instruksi-instruksi genetika ini berperan penting dalam pertumbuhan, perkembangan, dan fungsi organisme dan virus.

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

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

**Efek:** Sama halnya dengan dampak atau akibat.

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

<sup>179</sup> **Eksperimental:** Suatu set tindakan dan pengamatan, yang dilakukan untuk mengecek atau menyalahkan hipotesis atau mengenali hubungan sebab akibat antara gejala.



<sup>20</sup>**Ekstraksi:** Suatu proses pemisahan suatu zat berdasarkan perbedaan kelarutannya terhadap dua cairan tidak saling larut yang berbeda, biasanya air dan yang lainnya pelarut organik.

**Elektroforesis:** Teknik pemisahan komponen atau molekul bermuatan berdasarkan perbedaan tingkat migrasinya dalam sebuah medan listrik. Medan listrik dialirkan pada suatu medium yang mengandung sampel yang akan dipisahkan. Teknik dapat digunakan dengan memanfaatkan muatan listrik yang ada pada makromolekul.

**EMBTBM:** Ekstrak Metanolik Daun Benalu Teh Dan Benalu Mangga.

**Empiris:** Berdasarkan pengalaman (terutama yang diperoleh dari penemuan, percobaan, pengamatan yang telah dilakukan).

**Enzim intraseluler:** Enzim yang disintesis dalam sel-sel hidup dan bekerja di dalam sel.

<sup>49</sup>**Enzim:** Molekul protein yang kompleks yang dihasilkan oleh sel hidup dan bekerja sebagai katalisator dalam berbagai proses kimia di dalam tubuh makhluk hidup.

<sup>92</sup>**Epidemiologi:** Ilmu tentang penyebaran penyakit menular pada manusia dan faktor yang dapat mempengaruhi penyebaran itu.

**Ekstrak:** Zat yang dihasilkan dari ekstraksi bahan mentah secara kimiawi.

<sup>94</sup>**Estrogen :** sekelompok senyawa steroid yang berfungsi terutama sebagai hormon seks wanita.

<sup>174</sup>**Fakultatif:** Bersifat pilihan, boleh memilih salah satu bidang ilmu yang sesuai dengan bakat atau yang disukai (tentang jurusan bidang ilmu).

<sup>196</sup>**Farmakologi:** Ilmu tentang interaksi antara obat, sistem, dan proses hidup untuk kepentingan diagnosis, pencegahan, perawatan, dan pengobatan penyakit.

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

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

**Fase generative:** Terjadi pada perkembangan akar, daun dan batang baru, terutama saat awal pertumbuhan atau setelah usai masa berbunga atau berbuah.

**Fasikulasi:** Adalah gerakan otot yang tidak terkendali akibat adanya gangguan pada sel neuron motorik bawah yang mengirim sinyal saraf dari sumsum tulang belakang ke otot. Gerakan neuron motorik bawah mengontrol lengan, kaki, dada, wajah, tenggorokan, dan lidah. Fasikulasi adalah gejala penyakit neurodegeneratif (penyakit akibat penuaan yang menyerang sistem saraf pusat) seperti amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Selain itu, fasikulasi juga merupakan gejala dari sindrom pascapolio, atrofi otot tulang belakang, dan atrofi otot progresif.

**Filtrasi:** Proses penyaringan.

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

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

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

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

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

**Fosforilasi:** Penambahan gugus fosfat pada suatu protein atau molekul organik lain. Fosforilasi dapat meningkatkan efisiensi katalitik enzim, mengubahnya menjadi bentuk aktifnya dalam satu protein,

sementara fosforilasi enzim yang lain akan mengubahnya menjadi bentuk inaktif yang secara intrinsik tidak efisien.

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

**Gejala:** Perihal (keadaan, peristiwa, dan sebagainya) yang tidak biasa dan patut diperhatikan (ada kalanya menandakan akan terjadi sesuatu).

**Gizi:** Sama dengan nutrisi yaitu substansi organik yang dibutuhkan organisme untuk fungsi normal dari sistem tubuh, pertumbuhan, pemeliharaan kesehatan. Penelitian di bidang nutrisi mempelajari hubungan antara makanan dan minuman terhadap kesehatan dan penyakit, khususnya dalam menentukan diet yang optimal.

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

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

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

**Hemiparasit:** Setengah parasite.

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

**Hewan rodentia:** Salah satu ordo dari binatang menyusui (hewan pengerat).

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

**Hipertensi:** <sup>205</sup> Tekanan darah atau denyut jantung yang lebih tinggi daripada normal karena penyempitan pembuluh darah atau gangguan lainnya.

**Hipotesis:** <sup>106</sup> Jawaban sementara terhadap masalah yang masih bersifat praduga karena masih harus dibuktikan kebenarannya. Hipotesis ilmiah mencoba mengutarakan jawaban sementara terhadap masalah yang akan diteliti.

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

**Homogen:** <sup>223</sup> Untuk menunjukkan bahwa suatu hal tersebut adalah sama baik itu sifatnya, tingkah lakunya dan karakteristiknya.

**Holoparasit:** Parasit sejati.

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

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

**Iklm:** <sup>53</sup> Kondisi rata-rata cuaca berdasarkan waktu yang panjang untuk suatu lokasi di bumi atau planet lain. Beberapa variabel meteorologis yang biasanya diukur adalah suhu, kelembapan, tekanan atmosfer, angin, dan curah hujan. Iklim suatu lokasi dipengaruhi oleh garis lintang, medan dan ketinggian, serta perairan di dekatnya dan arusnya. Studi tentang iklim dipelajari dalam klimatologi.

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

**Imunologi:** <sup>178</sup> Suatu cabang yang luas dari ilmu biomedis yang mencakup kajian mengenai semua aspek sistem imun (kekebalan) pada semua organisme.

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



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

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

**Infark**: Nekrosis iskemik pada satu tempat di otak, karena perubahan sirkulasi darah, atau kurangnya pasokan oksigen. Infark biasanya terjadi karena penyumbatan aliran pembuluh nadi dan kadang bisa terjadi pada pembuluh balik.

**Infeksi**: Terkena hama; kemasukan bibit penyakit; ketularan penyakit; peradangan.

**Inhibisi**: Hambatan.

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

**Inulin**: Salah satu jenis fruktan atau polimer fruktosa (rantai gabungan monomer fruktosa) yang sebagian besar mengandung sekitar 35 unit fruktosa yang dihubungkan satu sama lain dalam rantai lurus oleh ikatan  $\beta$ -2,1 glikosida (karbon 2 dari salah satu fruktosa dihubungkan ke karbon 1 fruktosa sebelumnya).

**Iritasi**: Gejala yang umumnya muncul pada kulit atau selaput lendir berupa rasa panas, muncul ruam, gatal-gatal, atau kemerahan karena rangsangan dari zat asing. Beda dengan alergi, kasus iritasi bukan karena faktor genetik dan tidak melibatkan sistem imun tubuh. Bahan penyebab iritasi disebut iritan.

**Irreversible**: Suatu proses dimana system dan semua bagian dari sekelilingnya tidak dapat kembali tepat kepada keadaan – keadaannya yang awal setelah berlangsungnya suatu proses.

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

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

**Kandidat:** Makna kandidat di KBBI adalah: calon dan atau bakal.

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

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

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

**Khasiat:** Menurut kamus besar bahas Indonesia adalah manfaat dan atau kegunaan.

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

**Klinis:** Bersangkutan atau berdasarkan pengamatan klinik.

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

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

**Kombinasi:** Menggabungkan beberapa objek dari suatu grup tanpa memperhatikan urutan. Di dalam kombinasi, urutan tidak diperhatikan.  $\{1,2,3\}$  adalah sama dengan  $\{2,3,1\}$  dan  $\{3,1,2\}$ .

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

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

**Kontaminasi:** <sup>111</sup> Suatu kondisi terjadinya pencampuran/ pencemaran terhadap sesuatu oleh unsur lain yang memberikan efek tertentu, biasanya berdampak buruk. Komponen yang menyebabkan terjadinya kontaminasi sangat beragam, baik itu benda mati ataupun makhluk hidup.

**Kontraksi:** Pengerutan (sehingga menjadi berkurang panjangnya); penegangan.

**Kreatinin:** <sup>2</sup> Produk hasil reaksi hidrolisis pada fosfokreatina yang terjadi di otot, yang terjadi dengan ritme yang cukup konstan.

**LDL (*Low-density Lipoprotein*):** <sup>159</sup> Kolesterol jahat, kolesterol yang dapat menumpuk pada pembuluh darah arteri, membentuk plak yang membuat arteri menjadi sempit dan kurang fleksibel (aterosklerosis).

**Lemak:** <sup>218</sup> Senyawa kimia tidak larut air yang disusun oleh unsur Karbon (C), Hidrogen (H), dan Oksigen (O).

**Lignan:** Senyawa kimia yang ditemukan pada dinding sel tanaman.

**Lipoprotein:** <sup>99</sup> Struktur biokimia yang berisi protein dan lemak, yang terikat pada protein, yang memungkinkan lemak untuk bergerak melalui air pada bagian dalam dan di luar sel. Protein berfungsi untuk mengemulsi lipid (jika tidak disebut molekul lemak).

**Liposom:** <sup>221</sup> Vesikel artifisial yang terdiri dari lipid bilayer. Liposom berguna sebagai pengangkut nutrisi dan obat-obatan farmasi.

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

**Macerasi:** <sup>94</sup> Proses perendaman sampel menggunakan pelarut organik pada temperatur ruangan.

**Maserator:** Alat untuk maserasi.

**Metabolisme:** <sup>52</sup> Pertukaran zat pada organisme yang meliputi proses fisika dan kimia, pembentukan dan penguraian zat di dalam badan yang memungkinkan berlangsungnya hidup.

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

**Metabolit:** Setiap bentuk hasil metabolisme.

**Mikroba:** <sup>136</sup> Organisme yang berukuran sangat kecil sehingga untuk mengamatinya diperlukan alat bantuan. Mikroorganisme disebut juga organisme mikroskopik. Mikroorganisme sering kali bersel tunggal (uniseluler) maupun bersel banyak (multiseluler).

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

**Mikroorganisme:** <sup>49</sup> Makhluk hidup sederhana yang terbentuk dari satu atau beberapa sel yang hanya dapat dilihat dengan mikroskop, berupa tumbuhan atau hewan yang biasanya hidup secara parasit atau saprofit, misalnya bakteri, kapang, amoeba.

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

**Molekul:** <sup>152</sup> Sekumpulan atau sekelompok atom yang saling berikatan satu sama lainnya dengan sangat kuat atau kovalen, bermuatan netral dan dalam susunan tertentu serta cukup stabil.

**Monoklamida:** <sup>165</sup> Golongan tumbuhan tanpa perhiasan bunga atau tidak dapat dibedakan antara mahkota dan kelopaknya.

**Morfologi:** <sup>52</sup> Ilmu pengetahuan tentang bentuk luar dan susunan makhluk hidup.

**Neurosains :** <sup>2</sup> Bidang ilmu yang mempelajari sistem saraf atau sistem neuron.

**Nucleus:** <sup>82</sup> Organel yang ditemukan pada sel eukariotik. Organel ini mengandung sebagian besar materi genetik sel dengan bentuk molekul DNA linier panjang yang membentuk kromosom bersama dengan beragam



jenis protein. Gen di dalam kromosom-kromosom inilah yang membentuk genom inti sel.

<sup>230</sup>**Nutrisi:** Substansi organik yang dibutuhkan organisme untuk fungsi normal dari sistem tubuh, pertumbuhan, pemeliharaan kesehatan. Penelitian di bidang nutrisi mempelajari hubungan antara makanan dan minuman terhadap kesehatan dan penyakit, khususnya dalam menentukan diet yang optimal.

<sup>46</sup>**Obat tradisional:** Obat yang diramu dari berbagai macam akar, kulit pohon, batang, bunga, buah, dan daun untuk berbagai macam penyakit.

<sup>44</sup>**OHT (Obat Herbal Terstandar):** sediaan obat bahan alam yang telah dibuktikan keamanan dan khasiatnya secara ilmiah dengan uji praklinik dan bahan bakunya telah di standarisasi.

**Oksidan:** Komponen atmosfer yang diproduksi oleh proses fotokimia, yaitu suatu proses kimia yang membutuhkan sinar matahari mengoksidasi komponen-komponen yang tak segera dioksidasi oleh oksigen. Senyawa yang terbentuk merupakan bahan pencemar sekunder yang diproduksi karena interaksi antara bahan pencemar primer.

<sup>202</sup>**Oksidasi :** Pelepasan elektron oleh sebuah molekul, atom, atau ion dan atau interaksi antara molekul oksigen serta semua zat yang berbeda.

**Onkologi :** Cabang ilmu kedokteran yang berfokus pada penyakit kanker.

<sup>35</sup>**Organisme:** Segala jenis makhluk hidup (tumbuhan, hewan, dan sebagainya); susunan yang bersistem dari berbagai bagian jasad hidup untuk suatu tujuan tertentu.

**Optimum:** Dalam kondisi yang terbaik (yang paling menguntungkan).

<sup>35</sup>**Organisme:** Segala jenis makhluk hidup (tumbuhan, hewan, dan sebagainya); susunan yang bersistem dari berbagai bagian jasad hidup untuk suatu tujuan tertentu.

<sup>165</sup>**Parasit:** Organisme yang hidup dan mengisap makanan dari organisme lain yang ditemelinya.

**Patologi** : <sup>228</sup> Kajian dan diagnosis penyakit melalui pemeriksaan organ, jaringan, cairan tubuh, dan seluruh tubuh (autopsi).

**Pelarut**: Zat yang melarutkan.

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

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

**Permeabilitas**: Kemampuan yang dimiliki oleh suatu zat / membran untuk meloloskan sejumlah partikel yang menembus atau melaluinya.

**Peroksida**: Larutan berair dari hidrogen peroksida (HOOH atau H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).

**Peroksidasi lipid**: Kerusakan oksidatif dari minyak dan lemak yang mengandung ikatan karbon-karbon rangkap.

**Pestisida**: Zat yang beracun untuk membunuh hama.

**Pigmen**: <sup>2</sup> Zat yang mengubah warna cahaya tampak sebagai akibat proses absorpsi selektif terhadap panjang gelombang pada kisaran tertentu.

**Pigmentasi**: Pembentukan pigmen.

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

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

**Poliamida**: <sup>2</sup> Suatu makromolekul dengan unit berulang yang dihubungkan oleh ikatan amida.

**Polimerasi**: <sup>156</sup> Proses bereaksinya molekul monomer bersama dalam reaksi kimia dalam membentuk tiga dimensi jaringan atau rantai polimer.

Polimerasi digolongkan ke beberapa system yaitu system adisi-kondensasi dan sistem pertumbuhan rantai bertahap.

**Primer:** Keburuhan pokok (primer) yang dibutuhkan oleh manusia. Dengan meningkatnya kebutuhan manusia menyebabkan meningkatnya pula perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi. Diantara kebutuhan pokok manusia adalah sandang, papan serta pangan.

**Proantosiandin:** Senyawa jenis polifenol yang ditemukan di banyak.

**Probabilitas:** Didefinisikan sebagai peluang atau kemungkinan suatu kejadian, suatu ukuran tentang kemungkinan atau derajat ketidakpastian suatu peristiwa (event) yang akan terjadi di masa mendatang.

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

**Propagasi:** Perambatan gelombang pada media perambatan. Media perambatan atau biasa juga disebut saluran transmisi gelombang dapat berupa fisik yaitu sepasang kawat konduktor, kabel koaksial dan berupa non fisik yaitu gelombang radio atau sinar laser.

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

**Quersetin (Quecetin):** Salah satu senyawa flavonoid yang sangat kuat untuk menjaga keseluruhan tubuh kita.

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

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

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

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

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

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

**Reversible:** Suatu proses dimana system dan semua bagian dari sekelilingnya dapat kembali kepada keadaan - keadaannya yang awal setelah berlangsungnya suatu proses.

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

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

**Rutin:** Senyawa turunan dari flavonoid.

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

**Sari:** Isi utama (dari suatu benda); pati: *buah-buahan, makanan.*



**Sebaran ekologis:** salah satu bentuk pertahanan hidup dari serangan predator dan iklim. Terdapat 3 pola penyebaran yang umum dilakukan, yaitu mengelompok, merata, dan acak.

**Sekunder:** <sup>95</sup> Kebutuhan yang dapat dipenuhi setelah kebutuhan primer tercukupi. Dengan kata lain, kebutuhan sekunder ini merupakan kebutuhan tambahan yang bersifat pelengkap dari kebutuhan primer.

**Sel Perifer:** <sup>2</sup> Bagian dari sistem saraf yang di dalam sarafnya terdiri dari sel-sel yang membawa informasi ke (sel saraf sensorik) dan dari (sel saraf motorik) sistem saraf pusat (SSP), yang terletak di luar otak dan sumsum tulang belakang.

**Selulose mikrokristal:** <sup>195</sup> selulosa murni yang diisolasi dari alfa-selulosa sebagai pulp dengan asam mineral yang berasal dari bahan tanaman berserat.

**Semi Parasit:** <sup>137</sup> Parasit yg mengambil makanan masih dalam bentuk bahan anorganik dari tubuh inangnya contohnya benalu yg mengambil air mineral dari hospes yg berupa pohon mangga dan selanjutnya benalu melakukan aktivitas fotosintesis sendiri.

**Sensitivitas:** Perihal cepat menerima rangsangan; kepekaan.

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

**Senyawa:** <sup>151</sup> Zat murni dan homogen yang terdiri atas dua unsur atau lebih yang berbeda dengan perbandingan tertentu, biasanya sifatnya sangat berbeda dari sifat unsur-unsurnya.

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

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

<sup>11</sup>  
**Serum:** Adalah komponen yang bukan berupa sel darah, juga bukan faktor koagulasi; serum adalah plasma darah tanpa fibrinogen, (bahasa Latin: serum) berarti bagian tetap cair dari susu yang membeku pada proses pembuatan keju.

**Sirkulasi:** Peredaran.

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

**Sortir:** Memilih (yang diperlukan dan mengeluarkan yang tidak diperlukan dsb); memilih-milih.

<sup>107</sup>  
**Steril:** Dapat merujuk pada: Keadaan ataupun sesuatu yang suci hama atau bebas hama. Istilah ini awalnya dipakai dalam ilmu kesehatan untuk merujuk keadaan suci hama yang diperlukan bagi pengobatan atau operasi misalnya.

<sup>224</sup>  
**Steroid:** Senyawa organik dengan struktur daur, khas yang satu dengan lainnya berbeda dengan rantai sampingnya.

**Stimulus:** Rangsangan.

<sup>108</sup>  
**Stress oksidatif:** Keadaan di mana jumlah radikal bebas di dalam tubuh melebihi kapasitas tubuh untuk menetralkannya. Akibatnya intensitas proses oksidasi sel-sel tubuh normal menjadi semakin tinggi dan menimbulkan kerusakan yang lebih banyak.

**Stres:** Reaksi tubuh yang muncul saat seseorang menghadapi ancaman, tekanan, atau suatu perubahan.

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

<sup>35</sup>  
**Subkronis:** Uji ketoksikan suatu senyawa yang diberikan dengan dosis berulang pada hewan uji tertentu.

**Subtropis:** Wilayah Bumi yang berada di utara dan selatan setelah wilayah tropis yang dibatasi oleh garis balik utara dan garis balik selatan pada lintang  $23,5^\circ$  utara dan selatan. Kondisi iklim subtropis diwarnai dengan gangguan dan rintangan dari alam seperti badai, hujan salju, atau tornado.

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

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

**Tersier:** Kebutuhan yang erat kaitannya dengan barang-barang mewah atau kebutuhan yang bersifat prestisius.

**Toksik:** Berarti beracun. Dalam ilmu kimia, kata toxic mengarah pada sifat suatu senyawa atau zat yang menimbulkan efek beracun (fatal). Menurut Kamus Besar Bahasa Indonesia (KBBI) toksik berarti racun, beracun, atau berkenaan dengan racun.

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

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

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

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

**Ureum:** produk akhir katabolisme protein dan asam amino yang diproduksi oleh hati dan didistribusikan melalui cairan intraseluler dan

ekstraseluler ke dalam darah untuk kemudian difiltrasi oleh glomerulus dan sebagian direabsorpsi pada keadaan dimana urin terganggu

**Vital:** Sangat penting (untuk kehidupan dan sebagainya).

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



## INDEKS

### A

Akut	240, 242, 246, 262, 281
Alkaloid	262, 281
Amine	262, 281
Amonia	262, 281
Analgetik	262, 281
Analisis	239, 252, 257, 259, 262, 263, 281
Antibodi	80, 263, 281
Antioksidan	20, 65, 69, 235, 236, 239, 240, 242, 244, 246, 251, 253, 254, 255, 256, 260, 261, 263, 281
Antosianin	263, 281
Apolipoprotein	178, 199, 236, 243, 263, 281
Asam amino	263, 281
Aterogenesis	263, 281

### B

Barier	263, 281
Benalu	ii, vi, vii, viii, 3, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 19, 20, 21, 24, 29, 31, 32, 34, 38, 39, 40, 43, 58, 59, 61, 63, 64, 100, 133, 136, 149, 155, 156, 158, 160, 161, 163, 164, 187, 218, 222, 225, 231, 232, 233, 234, 235, 238, 240, 244, 246, 250, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 263, 265, 281
Bioaktif	263, 281
Bioassay	263, 281
Biodeversity	263, 281
Biokmia	263, 281
Biologi	233, 237, 246, 252, 253, 257, 259, 260, 263, 281
Biomolekuler	235, 264, 281
Biosintesis	183, 264, 281
Blood Urea Nitrogen (BUN)	144, 264, 281

### D

Degeneratif	264, 281
Determinas	281
Digesti	264, 281
Disfungsi Endotel	264, 281

<b>Diuretik</b>	264, 281
<b>DNA</b>	7, 16, 104, 128, 174, 213, 239, 264, 272, 282
<b>DOCA-gram</b>	264, 282
<b>Dosis</b>	85, 139, 169, 227, 246, 252, 264, 282
<b>E</b>	
<b>Efek</b>	231, 232, 234, 235, 242, 251, 253, 254, 257, 260, 264, 282
<b>Efisien</b>	264, 282
<b>Eksperimental</b>	264, 282
<b>Ekstraksi</b>	249, 265, 282
<b>Elektroforesis</b>	231, 253, 265, 282
<b>EMBTBM</b>	vi, vii, viii, ix, x, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 66, 69, 71, 72, 74, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 113, 114, 115, 116, 117, 129, 130, 131, 132, 133, 135, 136, 138, 139, 140, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 165, 166, 168, 172, 174, 175, 188, 189, 192, 193, 194, 196, 197, 198, 200, 201, 218, 219, 220, 221, 223, 225, 226, 227, 228, 265, 282
<b>Empiris</b>	265, 282
<b>Enzim</b>	iii, 78, 81, 82, 83, 91, 92, 96, 118, 147, 204, 248, 250, 254, 258, 265, 282
<b>Enzim intraseluler</b>	265, 282
<b>Epidemologi</b>	265, 282
<b>Esktrak</b>	265, 282
<b>Estrogen</b>	191, 195, 199, 203, 242, 265, 282
<b>F</b>	
<b>Fakultatif</b>	265, 282
<b>Farmakologi</b>	255, 265, 282
<b>Farmasi</b>	231, 232, 236, 238, 239, 243, 244, 246, 248, 251, 253, 255, 257, 265, 282
<b>Fasikulasi</b>	266, 282
<b>Filtrasi</b>	266, 282
<b>Fisiologi</b>	240, 241, 251, 252, 255, 266, 282
<b>Fitofarmaka</b>	266, 282
<b>Fitokimia</b>	242, 255, 266, 282
<b>Flavon</b>	x, 215, 266, 282

<b>Flavonoid</b>	5, 10, 11, 13, 15, 28, 30, 65, 166, 203, 214, 215, 217, 236, 239, 247, 251, 257, 266, 282
<b>Fosforilasi</b>	92, 266, 282
<b>Fotosintesis</b>	267, 282
<b>G</b>	
<b>Gejala</b>	267, 269, 282
<b>Gizi</b>	235, 260, 267, 282
<b>Glikosida</b>	267, 283
<b>Glomerulus Filtration Rate (GFR)</b>	267, 283
<b>Glukosa</b>	246, 267, 283
<b>H</b>	
<b>Hemiparasit</b>	267, 283
<b>Herbarium</b>	267, 283
<b>Hidrolisis</b>	184, 267, 283
<b>Hipertensi</b>	40, 88, 89, 233, 268, 283
<b>Hipotesis</b>	268, 283
<b>Histopatologi</b>	iii, vi, vii, viii, ix, x, 59, 61, 63, 72, 100, 103, 158, 160, 161, 172, 239, 268, 283
<b>Holoparasit</b>	268, 283
<b>Homogen</b>	268, 283
<b>Hortikultura</b>	45, 268, 283
<b>I</b>	
<b>Iklim</b>	268, 283
<b>Implikasi</b>	23, 268, 283
<b>Imunologi</b>	268, 283
<b>In Vitro</b>	241, 268, 283
<b>In Vivo</b>	235, 236, 240, 269, 283
<b>Inang</b>	240, 256, 269, 283
<b>Infark</b>	246, 269, 283
<b>Infeksi</b>	80, 269, 283
<b>Inhibisi</b>	269, 283
<b>Intensif</b>	236, 269, 283
<b>Inulin</b>	269, 283
<b>Iritasi</b>	269, 283

<b>Isoflavon</b>	269, 283
<b>Isolasi</b>	239, 240, 255, 258, 270, 283
<b>K</b>	
<b>Kandidat</b>	270, 283
<b>Kapilaritas</b>	270, 283
<b>Karbohidrat</b>	241, 270, 284
<b>Keanekaragaman hayati</b>	270, 284
<b>Khasiat</b>	ii, 19, 231, 259, 270, 284
<b>Klasifikasi</b>	vi, vii, 8, 11, 119, 120, 122, 205, 206, 207, 270, 284
<b>KLT (Kromatografi Lapis Tipis)</b>	270, 284
<b>Kolesterol</b>	iv, x, 177, 180, 182, 183, 184, 185, 186, 261, 270, 271, 284
<b>Kombinasi</b>	vi, vii, 29, 58, 59, 61, 63, 100, 155, 156, 158, 160, 161, 187, 243, 270, 284
<b>Kondensasi</b>	183, 270, 284
<b>Konservasi</b>	270, 284
<b>Kontaminasi</b>	271, 284
<b>Kontraksi</b>	233, 271, 284
<b>Kreatinin</b>	iv, 144, 145, 146, 155, 167, 168, 244, 257, 271, 284
<b>L</b>	
<b>LDL (<i>Low-density Lipoprotein</i>)</b>	271, 284
<b>Lemak</b>	176, 180, 231, 270, 271, 284
<b>Lignan</b>	271, 284
<b>Lipoprotein</b>	iv, 83, 122, 179, 180, 181, 185, 186, 195, 199, 207, 259, 271, 284
<b>Liposom</b>	271, 284
<b>M</b>	
<b>Makrofag</b>	83, 271, 284
<b>Maserasi</b>	271, 284
<b>Maserator</b>	271, 284
<b>Metabolisme</b>	iv, ix, x, 119, 145, 176, 177, 178, 204, 241, 245, 271, 284
<b>Metabolit</b>	52, 272, 284
<b>Metabolit sekunder</b>	272, 284
<b>Mikroba</b>	272, 284
<b>Mikrogram</b>	272, 284
<b>Mikroorganisme</b>	272, 284



Mikrosom	272, 284
Molekul	16, 48, 74, 122, 174, 207, 263, 265, 272, 275, 284
Monoklamida	272, 284
Morfologi	viii, 12, 257, 272, 285
<b>N</b>	
Neurosains	272, 285
Nucleus	272, 285
Nutrisi	259, 273, 285
<b>O</b>	
Obat tradisional	244, 273, 285
OHT (Obat Herbal Terstandar)	273, 285
Oksidan	273, 285
Oksidasi	69, 273, 285
Onkologi	273, 285
Optimum	273, 285
Organisme	269, 272, 273, 285
<b>P</b>	
Parasit	259, 268, 273, 277, 285
Patologi	241, 253, 254, 274, 285
Pelarut	274, 285
Pembuluh darah	274, 285
Permeabilitas	274, 285
Peroksida	88, 274, 285
Peroksidasi lipid	274, 285
Pestisida	274, 285
Pigmen	29, 274, 285
Pigmentasi	274, 285
Polar	274, 285
Polaritas	274, 285
Poliamida	274, 285
Polimerasi	274, 285
Primer	275, 285
Proantosianidin	275, 285
Probabilitas	275, 285

<b>Proliferasi</b>	250, 275, 285
<b>Propagasi</b>	275, 286
<b>Protein</b>	iii, iv, v, ix, x, 118, 119, 121, 122, 123, 128, 129, 130, 168, 179, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 213, 218, 219, 231, 236, 245, 253, 254, 261, 271, 275, 286
<b>R</b>	
<b>Radikal bebas</b>	7, 69, 74, 115, 167, 174, 275, 286
<b>Radikal hidroksi</b>	276, 286
<b>Reabsorpsi</b>	276, 286
<b>Refluks</b>	276, 286
<b>Regulasi</b>	276, 286
<b>Reseptor estrogen</b>	276, 286
<i>Reversible</i>	276, 286
<i>Rotary vaporator</i>	276, 286
<b>Ruftur</b>	276, 286
<b>Rutin</b>	viii, 22, 25, 26, 276, 286
<b>S</b>	
<b>Saponin</b>	191, 195, 203, 276, 286
<b>Sari</b>	276, 286
<b>Sebaran ekologis</b>	277, 286
<b>Sekunder</b>	277, 286
<b>Sel Perifer</b>	277, 286
<b>Selulose mikrokristal</b>	277, 286
<b>Sensitivitas</b>	277, 286
<b>Senyawa</b>	ii, iii, viii, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 13, 14, 15, 16, 20, 25, 27, 28, 44, 49, 51, 66, 175, 183, 185, 215, 216, 217, 235, 239, 240, 249, 255, 257, 262, 263, 264, 267, 269, 270, 271, 273, 275, 276, 277, 278, 279, 286
<b>Serum</b>	iii, viii, 5, 53, 55, 67, 117, 146, 245, 247, 250, 253, 260, 278, 286
<b>Simplisia</b>	252, 277, 286
<b>Sintesis</b>	iv, 125, 145, 183, 210, 277, 286
<b>Sirkulasi</b>	278, 286
<b>Sistem biologi</b>	278, 286
<b>Sortir</b>	278, 286
<b>Steril</b>	278, 286
<b>Steroid</b>	278, 286

<b>Stimulus</b>	278, 287
<b>Stress oksidatif</b>	278, 287
<b>Struktur kimia</b>	278, 287
<b>Subkronis</b>	260, 278, 287
<b>Subtropis</b>	279, 287
<b>T</b>	
<b>Tanin</b>	22, 26, 279, 287
<b>Terpenoid</b>	279, 287
<b>Tersier</b>	279, 287
<b>Toksik</b>	iii, 49, 51, 279, 287
<b>Toksikologi</b>	239, 244, 247, 279, 287
<b>Toksistas</b>	100, 187, 231, 235, 236, 238, 239, 240, 243, 253, 279, 287
<b>Triterpen</b>	279, 287
<b>Tropis</b>	248, 256, 279, 287
<b>U</b>	
<b>Ureum</b>	147, 148, 167, 279, 287
<b>V</b>	
<b>Vital</b>	280, 287
<b>Z</b>	
<b>Zat Aktif</b>	ii, vi, 21, 24, 280, 287

## TENTANG PENULIS



# BIOPROSPEKSI BENALU TEH - MANGGA ADJUVANT ANTIHIPERTENSI

## ORIGINALITY REPORT

13%

SIMILARITY INDEX

11%

INTERNET SOURCES

4%

PUBLICATIONS

3%

STUDENT PAPERS

## PRIMARY SOURCES

1	<a href="http://www.scribd.com">www.scribd.com</a> Internet Source	1%
2	<a href="http://id.unionpedia.org">id.unionpedia.org</a> Internet Source	<1%
3	Submitted to University of Muhammadiyah Malang Student Paper	<1%
4	<a href="http://ejournal.umm.ac.id">ejournal.umm.ac.id</a> Internet Source	<1%
5	<a href="http://juke.kedokteran.unila.ac.id">juke.kedokteran.unila.ac.id</a> Internet Source	<1%
6	<a href="http://repository.setiabudi.ac.id">repository.setiabudi.ac.id</a> Internet Source	<1%
7	<a href="http://kuncitts.com">kuncitts.com</a> Internet Source	<1%
8	<a href="http://nunnaanna.blogspot.com">nunnaanna.blogspot.com</a> Internet Source	<1%

[eprints.umm.ac.id](http://eprints.umm.ac.id)

9	Internet Source	<1 %
10	<a href="http://www.papermakalah.com">www.papermakalah.com</a> Internet Source	<1 %
11	<a href="http://shintasandrova.blogspot.com">shintasandrova.blogspot.com</a> Internet Source	<1 %
12	<a href="http://auliaastika.blogspot.com">auliaastika.blogspot.com</a> Internet Source	<1 %
13	<a href="http://ayoncrayon.blogspot.com">ayoncrayon.blogspot.com</a> Internet Source	<1 %
14	<a href="http://nitamustika16.wordpress.com">nitamustika16.wordpress.com</a> Internet Source	<1 %
15	<a href="http://repository.unisma.ac.id">repository.unisma.ac.id</a> Internet Source	<1 %
16	<a href="http://eprints.uns.ac.id">eprints.uns.ac.id</a> Internet Source	<1 %
17	Roza Linda, Indah Lestari, Sri Wahyuni Gayatri, Aryanti Bamahry, Rasfayanah F. Matto. "Pengaruh Ekstrak Daun Salam ( <i>Eugenia polyantha</i> ) terhadap Kadar Glukosa Darah pada Mencit ( <i>Mus Musculus</i> )", UMI Medical Journal, 2020 Publication	<1 %
18	<a href="http://scholar.unand.ac.id">scholar.unand.ac.id</a> Internet Source	<1 %

19	<a href="http://repository.sb.ipb.ac.id">repository.sb.ipb.ac.id</a> Internet Source	<1 %
20	Submitted to Universitas Islam Indonesia Student Paper	<1 %
21	<a href="http://www.slideshare.net">www.slideshare.net</a> Internet Source	<1 %
22	<a href="http://conferences.uin-malang.ac.id">conferences.uin-malang.ac.id</a> Internet Source	<1 %
23	<a href="http://media.unpad.ac.id">media.unpad.ac.id</a> Internet Source	<1 %
24	<a href="http://id.scribd.com">id.scribd.com</a> Internet Source	<1 %
25	<a href="http://kanker-payudara.net">kanker-payudara.net</a> Internet Source	<1 %
26	Submitted to Universitas Airlangga Student Paper	<1 %
27	Submitted to Universitas Jenderal Soedirman Student Paper	<1 %
28	<a href="http://jifi.farmasi.univpancasila.ac.id">jifi.farmasi.univpancasila.ac.id</a> Internet Source	<1 %
29	<a href="http://qdoc.tips">qdoc.tips</a> Internet Source	<1 %
30	<a href="http://jurnal.untan.ac.id">jurnal.untan.ac.id</a> Internet Source	<1 %

31

[stakc.ac.id](http://stakc.ac.id)

Internet Source

&lt;1 %

32

[hellosehat.com](http://hellosehat.com)

Internet Source

&lt;1 %

33

Syahroni Syahroni, Purnama Edy Santosa,  
Siswanto Siswanto, Madi Hartono.

"PENGARUH PEMBERIAN JINTAN HITAM (Nigella sativa) TERHADAP KADAR HDL (HIGH DENSITY LIPOPROTEIN) DAN LDL (LOW DENSITY LIPOPROTEIN) PADA BROILER JANTAN", Jurnal Riset dan Inovasi Peternakan (Journal of Research and Innovation of Animals), 2021

Publication

&lt;1 %

34

[www.skokul.com](http://www.skokul.com)

Internet Source

&lt;1 %

35

[123dok.com](http://123dok.com)

Internet Source

&lt;1 %

36

[jurnalunri.org](http://jurnalunri.org)

Internet Source

&lt;1 %

37

[ojs.unud.ac.id](http://ojs.unud.ac.id)

Internet Source

&lt;1 %

38

[info.animalproduction.net](http://info.animalproduction.net)

Internet Source

&lt;1 %

39

[repository.ub.ac.id](http://repository.ub.ac.id)

Internet Source

&lt;1 %



40

docobook.com

Internet Source

&lt;1 %

41

Agung Wahyudi, Yenni Bahar, Paramita Septianawati. "PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN KEMANGI ( Ocimum basilicum L folium ) TERHADAP KADAR SGOT DAN SGPT TIKUS PUTIH (Rattus norvegicus strain wistar) YANG DIINDUKSI MSG", Herb-Medicine Journal, 2018

Publication

&lt;1 %

42

Bunga Tiara Carolin, Salni Salni, Sri Nita. "Pengaruh Ekstrak Bunga Kembang Sepatu (Hibiscus Rosa-Sinensis Linn.) terhadap Epididimis, Prostat dan Vesikula Seminalis", Biomedical Journal of Indonesia: Jurnal Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, 2019

Publication

&lt;1 %

43

Submitted to Universitas Brawijaya

Student Paper

&lt;1 %

44

Submitted to Badan PPSDM Kesehatan  
Kementerian Kesehatan

Student Paper

&lt;1 %

45

Tiana Fitrilia. "INHIBISI ENZIM  $\alpha$ -GLUKOSIDASE MENGGUNAKAN EKSTRAK DAUN BENALU CENGKEH (Dendrophthoe pentandra (L.) Mic)", JURNAL AGROINDUSTRI HALAL, 2017

Publication

&lt;1 %

---

46 [kbbi.web.id](http://kbbi.web.id) Internet Source <1 %

---

47 [jurnal.krbogor.lipi.go.id](http://jurnal.krbogor.lipi.go.id) Internet Source <1 %

---

48 [jurnal.umrah.ac.id](http://jurnal.umrah.ac.id) Internet Source <1 %

---

49 [cibodas-itto.org](http://cibodas-itto.org) Internet Source <1 %

---

50 Submitted to Universitas Muria Kudus Student Paper <1 %

---

51 [repository.maranatha.edu](http://repository.maranatha.edu) Internet Source <1 %

---

52 [de.scribd.com](http://de.scribd.com) Internet Source <1 %

---

53 [live-look-no.icu](http://live-look-no.icu) Internet Source <1 %

---

54 [digilib.uinsgd.ac.id](http://digilib.uinsgd.ac.id) Internet Source <1 %

---

55 [file.scirp.org](http://file.scirp.org) Internet Source <1 %

---

56 [repository.ump.ac.id](http://repository.ump.ac.id) Internet Source <1 %

---

57 [ichypharmacist.blogspot.com](http://ichypharmacist.blogspot.com) Internet Source <1 %

---

58

[jurnal.unej.ac.id](http://jurnal.unej.ac.id)

Internet Source

&lt;1 %

59

[digilib.uns.ac.id](http://digilib.uns.ac.id)

Internet Source

&lt;1 %

60

[eprints.uny.ac.id](http://eprints.uny.ac.id)

Internet Source

&lt;1 %

61

Arikha Ayu Susilowati. "Efek Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera*, Lamk.) Pada Mencit Model Demensia: Kajian Memori Spasial, Kadar Malondialdehid Dan Jumlah Sel Piramidal Hipokampus Area CA1 Dan CA2-CA3", *Jurnal Farmasi Indonesia*, 2019

Publication

&lt;1 %

62

[fazashine07.wordpress.com](http://fazashine07.wordpress.com)

Internet Source

&lt;1 %

63

Joni Tandi, Heru Khairul Muttaqin, Kiki Rizki Handayani, Sri Mulyani, Recky Patala. "Uji Potensi Metabolit Sekunder Ekstrak Kulit Buah Petai (*Parkia speciosa* Hassk) terhadap Kadar Kreatinin dan Ureum Tikus Secara Spektrofotometri UV-Vis", *KOVALEN: Jurnal Riset Kimia*, 2020

Publication

&lt;1 %

64

[benuaafrikatimpukmagangjhugeostkipptk.blogspot.com](http://benuaafrikatimpukmagangjhugeostkipptk.blogspot.com)

Internet Source

&lt;1 %

65

[docplayer.info](http://docplayer.info)

Internet Source

<1 %

66

[docplayer.net](http://docplayer.net)

Internet Source

<1 %

67

Yosep Matruty, Theopilus Watuguly.  
"PAPARAN EKSTRAK TERIPANG PASIR  
(Holothuria scabra) TERHADAP GAMBARAN  
HISTOPATOLOGI HATI MENCIT (Mus  
musculus)", BIOPENDIX: Jurnal Biologi,  
Pendidikan dan Terapan, 2016

Publication

<1 %

68

[eprints.uns.ac.id:443](http://eprints.uns.ac.id:443)

Internet Source

<1 %

69

Submitted to fpptijateng

Student Paper

<1 %

70

[pt.scribd.com](http://pt.scribd.com)

Internet Source

<1 %

71

Nina Artanti ., Yelli Ma`arifa ., Muhammad  
Hanafi .. "Isolation and Identification of Active  
Antioxidant Compound from Star Fruit  
(Averrhoa carambola) Mistletoe  
(Dendrophthoe pentandra (L.) Miq.) Ethanol  
Extract", Journal of Applied Sciences, 2006

Publication

<1 %

72

[fisioterapiduniaku.blogspot.com](http://fisioterapiduniaku.blogspot.com)

Internet Source

<1 %

73	<a href="http://www.neliti.com">www.neliti.com</a> Internet Source	<1 %
74	Submitted to Universitas Samudra Student Paper	<1 %
75	<a href="http://www.doktercewek.com">www.doktercewek.com</a> Internet Source	<1 %
76	<a href="http://www.poskoherbal.com">www.poskoherbal.com</a> Internet Source	<1 %
77	Elisma Elisma, Havizur Rahman, Uce Lestari. "PPM PEMBERDAYAAN MASYARAKAT DALAM PENGOLAHAN TANAMAN OBAT SEBAGAI OBAT TRADISIONAL DI DESA MENDALO INDAH JAMBI LUAR KOTA", SELAPARANG Jurnal Pengabdian Masyarakat Berkemajuan, 2020 Publication	<1 %
78	Submitted to Lambung Mangkurat University Student Paper	<1 %
79	<a href="http://berkalahayati.org">berkalahayati.org</a> Internet Source	<1 %
80	<a href="http://repository.unair.ac.id">repository.unair.ac.id</a> Internet Source	<1 %
81	<a href="http://vdocuments.site">vdocuments.site</a> Internet Source	<1 %
82	<a href="http://allsite4.blogspot.com">allsite4.blogspot.com</a>	



Internet Source

<1 %

83

[docgo.net](http://docgo.net)

Internet Source

<1 %

84

[repository.unimal.ac.id](http://repository.unimal.ac.id)

Internet Source

<1 %

85

Siti Umairoh, Sutyarso Sutyarso, M. Kanedi, Hendri Busman. "Boosting Sperm Count Using Red Ginger in Mice Induced by Paraquat Dichloride (1.1-dimethyl-4.4 bipyridinium)", Jurnal Ilmiah Biologi Eksperimen dan Keanekaragaman Hayati, 2019

Publication

<1 %

86

[ejurnal.poltekkes-tjk.ac.id](http://ejurnal.poltekkes-tjk.ac.id)

Internet Source

<1 %

87

[eprints.poltekkesjogja.ac.id](http://eprints.poltekkesjogja.ac.id)

Internet Source

<1 %

88

[eprints.unwahas.ac.id](http://eprints.unwahas.ac.id)

Internet Source

<1 %

89

[ifhaa-jasmin.blogspot.com](http://ifhaa-jasmin.blogspot.com)

Internet Source

<1 %

90

[repository.unej.ac.id](http://repository.unej.ac.id)

Internet Source

<1 %

91

[duniawanita.net](http://duniawanita.net)

Internet Source

<1 %

92

[kumpulanjawabantts.blogspot.com](http://kumpulanjawabantts.blogspot.com)

Internet Source

<1 %

93

Mahendra Kumar Trivedi. "Evaluation of Immune Biomarkers After Oral Administration of the Novel Herbomineral Formulation Treated with The Trivedi Effect<sup>®</sup> - Biofield Energy Healing in Male *Sprague Dawley* Rats", American Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2017

Publication

<1 %

94

[akfaryarsiptk.blogspot.com](http://akfaryarsiptk.blogspot.com)

Internet Source

<1 %

95

[www.simulasikredit.com](http://www.simulasikredit.com)

Internet Source

<1 %

96

[organiksmakma3c24.blogspot.com](http://organiksmakma3c24.blogspot.com)

Internet Source

<1 %

97

Submitted to Kingston University

Student Paper

<1 %

98

[garuda.ristekdikti.go.id](http://garuda.ristekdikti.go.id)

Internet Source

<1 %

99

[infotentangpenyakitkolesterol.blogspot.com](http://infotentangpenyakitkolesterol.blogspot.com)

Internet Source

<1 %

100

[bukumerahkreatif.blogspot.com](http://bukumerahkreatif.blogspot.com)

Internet Source

<1 %

---

101 [e-journal.biologi.lipi.go.id](http://e-journal.biologi.lipi.go.id)  
Internet Source

<1 %

---

102 [riszky0.blogspot.com](http://riszky0.blogspot.com)  
Internet Source

<1 %

---

103 [www.kkcantik.my.id](http://www.kkcantik.my.id)  
Internet Source

<1 %

---

104 Varian Giovanni Padang, Edwin De Queljoe,  
Karliah Lifie Riani Mansauda. "Efek Pemberian  
Ekstrak Etanol Buah Pare (*Momordica*  
*Charantia L.*) Terhadap Gambaran  
Histopatologi Organ Hepar Pada Tikus Putih  
Jantan Galur Wistar (*Rattus Novergicus L.*)",  
Jurnal MIPA, 2020  
Publication

<1 %

---

105 [en.wikipedia.org](http://en.wikipedia.org)  
Internet Source

<1 %

---

106 [khairinamufida.blogspot.com](http://khairinamufida.blogspot.com)  
Internet Source

<1 %

---

107 [wikizero.com](http://wikizero.com)  
Internet Source

<1 %

---

108 [www.indonesiaterkini.com](http://www.indonesiaterkini.com)  
Internet Source

<1 %

---

109 [www.siafif.com](http://www.siafif.com)  
Internet Source

<1 %

---

110 [ejournal.litbang.depkes.go.id](http://ejournal.litbang.depkes.go.id)  
Internet Source

<1 %

---

111 [nuecoreligioncenter.blogspot.com](http://nuecoreligioncenter.blogspot.com)  
Internet Source

<1 %

---

112 Ebta Narasukma Anggraeny, Endang Sri Sunarsih, Patricia Sanggita Listyoputri Wibowo, Novi Elisa. "Aktivitas Antioksidan Jus Stroberi (*Fragaria ananassa* Duchesse) Terhadap Kadar SGPT, SGOT dan MDA pada Tikus Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Isoniazid", *JURNAL ILMIAH SAINS*, 2021  
Publication

<1 %

---

113 Rizki Rahmah Fauzia, Ahmad Azrul Zuniarto. "UJI EFEKTIVITAS ANTIINFLAMASI SUSPENSI EKSTRAK DAUN BAYAM DURI (*Amaranthus spinosus* L.) TERHADAP TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI KARAGENAN", *Journal of Holistic and Health Sciences*, 2018  
Publication

<1 %

---

114 [eprints.radenfatah.ac.id](http://eprints.radenfatah.ac.id)  
Internet Source

<1 %

---

115 Submitted to iGroup  
Student Paper

<1 %

---

116 [lib.bppsdp.pertanian.go.id](http://lib.bppsdp.pertanian.go.id)  
Internet Source

<1 %

---

117 Dhea Prasiwi, Agus Sundaryono, Dewi Handayani. "AKTIVITAS FRAKSI ETANOL DARI EKSTRAK DAUN Peronema canescens TERHADAP TINGKAT PERTUMBUHAN Plasmodium berghei", Alotrop, 2018

Publication

<1 %

---

118 [anitamuina.wordpress.com](http://anitamuina.wordpress.com)

Internet Source

<1 %

---

119 [journal.fk.unpad.ac.id](http://journal.fk.unpad.ac.id)

Internet Source

<1 %

---

120 [mafiadoc.com](http://mafiadoc.com)

Internet Source

<1 %

---

121 [www.hindawi.com](http://www.hindawi.com)

Internet Source

<1 %

---

122 Silfiana Nisa Permatasari, Umarudin .. "Determinasi dan Analisa Proksimat Daun Benalu pada Pohon Mangga Arum Manis di Ketintang Madya Surabaya", Journal of Pharmacy and Science, 2019

Publication

<1 %

---

123 Submitted to Surabaya University

Student Paper

<1 %

---

124 [adoc.pub](http://adoc.pub)

Internet Source

<1 %

---



125	<a href="https://dosen.univpancasila.ac.id">dosen.univpancasila.ac.id</a> Internet Source	<1 %
126	<a href="https://e-perpus.unud.ac.id">e-perpus.unud.ac.id</a> Internet Source	<1 %
127	<a href="https://hartantoyudi1.blogspot.com">hartantoyudi1.blogspot.com</a> Internet Source	<1 %
128	<a href="https://kamus123.com">kamus123.com</a> Internet Source	<1 %
129	<a href="https://modeldek.blogspot.com">modeldek.blogspot.com</a> Internet Source	<1 %
130	Eka Sary Septiyani, Indra Gumay Yudha, Yeni Elisdiana. "THE EFFECT OF ADDITION OF CANTHAXANTHIN IN FEED TO INCREASE THE VISUAL VIEW OF COMET FISH, <i>Carassius auratus</i> (Linnaeus, 1758)", e-Jurnal Rekayasa dan Teknologi Budidaya Perairan, 2020 Publication	<1 %
131	<a href="https://repo.stikesicme-jbg.ac.id">repo.stikesicme-jbg.ac.id</a> Internet Source	<1 %
132	<a href="https://sehatdapatpahala.blogspot.com">sehatdapatpahala.blogspot.com</a> Internet Source	<1 %
133	<a href="https://dalspace.library.dal.ca">dalspace.library.dal.ca</a> Internet Source	<1 %
134	<a href="https://ejournal.radenintan.ac.id">ejournal.radenintan.ac.id</a> Internet Source	<1 %

135	<a href="http://inba.info">inba.info</a> Internet Source	<1 %
136	<a href="http://kapfni.com">kapfni.com</a> Internet Source	<1 %
137	<a href="http://kumpulanmateribiologisahabat.blogspot.com">kumpulanmateribiologisahabat.blogspot.com</a> Internet Source	<1 %
138	Anggi Angelita Hermaya, Edison Edison, Andarini Diharmi. "Aktivitas Antioksidan Hidrolisat Protein Ikan Cunang (Congresox talabon)", JURNAL AGROINDUSTRI HALAL, 2021 Publication	<1 %
139	Fatima Maulidina Fajrian. "Enzim Transferase dengan Bilirubin Total Penderita Ikterus Obstruktif", Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada, 2020 Publication	<1 %
140	Karmila Karmila, Minarni R. Jura, Vanny M. A. Tiwow. "Penentuan Kadar Flavonoid dan Vitamin C dalam Umbi Bawang Hutan (Eleutherine bulbosa (Mill) Urb) yang Berasal dari Desa Matantimali Kabupaten Sigi", Jurnal Akademika Kimia, 2018 Publication	<1 %
141	<a href="http://farmasikendari.blogspot.com">farmasikendari.blogspot.com</a> Internet Source	<1 %

142	<a href="https://nanopdf.com">nanopdf.com</a> Internet Source	<1 %
143	<a href="https://ojs.uajy.ac.id">ojs.uajy.ac.id</a> Internet Source	<1 %
144	<a href="http://www.jmbfs.org">www.jmbfs.org</a> Internet Source	<1 %
145	Submitted to Politeknik Kesehatan Kemenkes Semarang Student Paper	<1 %
146	Submitted to Sriwijaya University Student Paper	<1 %
147	Submitted to Universitas Siliwangi Student Paper	<1 %
148	<a href="https://eprints.ums.ac.id">eprints.ums.ac.id</a> Internet Source	<1 %
149	<a href="https://istiqamahgizi.blogspot.com">istiqamahgizi.blogspot.com</a> Internet Source	<1 %
150	<a href="https://journal.poltekkesdepkes-sby.ac.id">journal.poltekkesdepkes-sby.ac.id</a> Internet Source	<1 %
151	<a href="https://lieniupiehoo.blogspot.com">lieniupiehoo.blogspot.com</a> Internet Source	<1 %
152	<a href="https://pengertiandefinisi.com">pengertiandefinisi.com</a> Internet Source	<1 %
153	<a href="https://repository.upi.edu">repository.upi.edu</a>	

<1 %

---

154 Resmi Mustarichie, Sohadi Warya, Nyi Saptarini, Ida Musfiroh. "Acute and Subchronic Toxicities of Indonesian Mistletoes *Dendrophthoe pentandra* L. (Miq.) Ethanol Extract", *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2016  
Publication

<1 %

---

155 [info.criver.com](http://info.criver.com)  
Internet Source

<1 %

---

156 [oziadisaputra.wordpress.com](http://oziadisaputra.wordpress.com)  
Internet Source

<1 %

---

157 [parenting.orami.co.id](http://parenting.orami.co.id)  
Internet Source

<1 %

---

158 [staff.unila.ac.id](http://staff.unila.ac.id)  
Internet Source

<1 %

---

159 [www.honestdocs.id](http://www.honestdocs.id)  
Internet Source

<1 %

---

160 Bayyinatul Muchtaromah, Rahmi Annisa, Sofiya Sofiya. "Pengaruh Poliherbal Ekstrak Jeringau, Temu Mangga Dan Bawang Putih Pada Fungsi Hepar Tikus (*Rattus norwegicus*)", *Biosel: Biology Science and Education*, 2019  
Publication

<1 %

---

- 161 Estu Sami Asih, Diah Pramudianti, Lucia Sincu Gunawan. "Perbandingan Hasil Pemeriksaan Hemoglobin Metode Azidemet Hemoglobin dan Cyanide-Free", Biomedika, 2019  
Publication <1 %
- 
- 162 Laksmindra Fitria, Rosita Dwi Putri Suranto, Indira Diah Utami, Septy Azizah Puspitasari. "UJI TOKSISITAS ORAL REPEATED DOSE FILTRAT BUAH LUWINGAN (Ficus hispida L.f.) MENGGUNAKAN MODEL TIKUS (Rattus norvegicus Berkenhout, 1769) GALUR WISTAR", BERITA BIOLOGI, 2020  
Publication <1 %
- 
- 163 Submitted to Universitas Negeri Makassar  
Student Paper <1 %
- 
- 164 [text-id.123dok.com](http://text-id.123dok.com)  
Internet Source <1 %
- 
- 165 [zh.scribd.com](http://zh.scribd.com)  
Internet Source <1 %
- 
- 166 Astrid A. Alfonso, Arthur E. Mongan, Maya F. Memah. "Gambaran kadar kreatinin serum pada pasien penyakit ginjal kronik stadium 5 non dialisis", Jurnal e-Biomedik, 2016  
Publication <1 %
- 
- 167 Inri A. H. Oway, Sonny J. R. Kalangi, Taufik Pasiak. "PERBANDINGAN KADAR <1 %



TRIGLISERIDA PADA OBES 1 DAN OBES 2",  
Jurnal e-Biomedik, 2013

Publication

---

168	Submitted to Krida Wacana Christian University Student Paper	<1 %
169	adoc.tips Internet Source	<1 %
170	brage.bibsys.no Internet Source	<1 %
171	xa.yimg.com Internet Source	<1 %
172	Submitted to National University of Singapore Student Paper	<1 %
173	Nur Wachidah Yulianti. "TINGKAT SOLVABILITAS PERUSAHAAN ASURANSI JIWA SYARIAH DI INDONESIA", Jurnal Akuntansi, 2020 Publication	<1 %
174	apaartinya.com Internet Source	<1 %
175	biologi-mipa.blogspot.com Internet Source	<1 %
176	jatp.ift.or.id Internet Source	<1 %

---

- |     |   |      |
|-----|---|------|
| 177 | prezi.com<br>Internet Source  | <1 % |
| 178 | udayatimade.blogspot.com<br>Internet Source   | <1 % |
| 179 | www.blogtino.web.id<br>Internet Source  | <1 % |
| 180 | Submitted to 21843<br>Student Paper   | <1 % |
| 181 | Aviyuda Prabowo, Paulus Budi Teguh, Dwi Andriani. "Perbedaan Efektivitas Ekstrak Daun Mangrove Acanthus Ilicifolius Dengan Sodium Bikarbonat 5% Terhadap Penurunan Jumlah Koloni Candida Albicans Pada Perendaman Nilon Termoplastik", DENTA, 2015<br>Publication     | <1 % |
| 182 | Hendra Sutysna, Iskandar Japardi, Soekimin .. "PENGARUH PEMBERIAN JUS BUAH PEPAYA (Carica Papaya L) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGIK FATTY STREAK PADA DINDING AORTA ABDOMINALIS TIKUS WISTAR JANTAN HIPERKOLESTEROLEMIK", JURNAL BIOMEDIK (JBM), 2014<br>Publication | <1 % |
| 183 | Hetti Rusmini, Dwi Marlina, Putri Lestari. "PENGARUH FLAVANOID DALAM EKSTRAK MENTIMUN (Cucumis sativus L) TERHADAP  | <1 % |

KADAR KOLESTEROL TOTAL DARAH MENCIT  
(Mus musculus L) YANG MENKONSUMSI  
MAKANAN CEPAT SAJI", Jurnal Ilmu  
Kedokteran dan Kesehatan, 2019

Publication

- 
- 184 Joni Tandi, Rizaldy Lalu, Magfirah, Yunlis Silintowe Kenta, Ronaldy Nobertson. "Uji Potensi Nefropati Diabetes Daun Sirih Merah (Piper croatum Ruiz & Pav) pada Tikus Putih Jantan (Rattus norvegicus)", KOVALEN: Jurnal Riset Kimia, 2020  
Publication <1 %
- 
- 185 Submitted to University of Central Lancashire  
Student Paper <1 %
- 
- 186 [digilib.uinsby.ac.id](http://digilib.uinsby.ac.id)  
Internet Source <1 %
- 
- 187 [digilib.unimed.ac.id](http://digilib.unimed.ac.id)  
Internet Source <1 %
- 
- 188 Submitted to King's College  
Student Paper <1 %
- 
- 189 [dspace.uii.ac.id](http://dspace.uii.ac.id)  
Internet Source <1 %
- 
- 190 [marianosenangberbagi.blogspot.com](http://marianosenangberbagi.blogspot.com)  
Internet Source <1 %
- 
- 191 [repository.radenintan.ac.id](http://repository.radenintan.ac.id)  
Internet Source <1 %
-

192	<a href="http://repository.uinsu.ac.id">repository.uinsu.ac.id</a> Internet Source	<1 %
193	<a href="http://sintadev.ristekdikti.go.id">sintadev.ristekdikti.go.id</a> Internet Source	<1 %
194	<a href="http://www.kaskus.co.id">www.kaskus.co.id</a> Internet Source	<1 %
195	<a href="http://www.kompasiana.com">www.kompasiana.com</a> Internet Source	<1 %
196	<a href="http://yadrus-ppsuryalaya.blogspot.com">yadrus-ppsuryalaya.blogspot.com</a> Internet Source	<1 %
197	Astrid Giovani Sitohang, Benny Wantouw, Edwin De Queljoe. "PERBEDAAN ANTARA EFEK PEMBERIAN VITAMIN C DAN VITAMIN E TERHADAP KUALITAS SPERMATOZOA TIKUS WISTAR (RATTUS NORVEGICUS) JANTAN SETELAH DIBERI PAPARAN ASAP ROKOK", Jurnal e-Biomedik, 2015 Publication	<1 %
198	Maharani L. Apriasari, Yusfa Ainah, Eka Febrianty, Amy N. Carabelly. "Antioxidant Effect of Channa Micropeltes in Diabetic Wound of Oral Mucosa", International Journal of Pharmacology, 2018 Publication	<1 %
199	Nisaummahmudah Nisaummahmudah, Kornialia Kornialia, Nurhamidah Nurhamidah.	<1 %

"PENGARUH EKSTRAK KUBIS (*Brassica oleracea* L. var. *capitata* L.) DALAM PEMBENTUKAN ZONA HAMBAT TERHADAP PERTUMBUHAN BAKTERI *Streptococcus mutans* PADA KARIES (In Vitro)", B-Dent, Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Baiturrahmah, 2019

Publication

---

200

Péter Radácsi. "Az eltérő vízellátás hatása a kerti bazsalikom (*Ocimum basilicum* L.) és az egyéves borsfű (*Satureja hortensis* L.) élettani, produkcióbiológiai és beltartalmi jellemzőire", Corvinus University of Budapest, 2014

Publication

---

201

S. Murtini, R. Murwani, F. Satrija, E. Handaryani. "Anti Marek's Disease Virus Activity of *Scurrula oortiana* (Tea Mistletoe) Stem Extract in Embryonated Chicken Eggs\*", International Journal of Poultry Science, 2010

Publication

---

202

Submitted to Syiah Kuala University

Student Paper

---

203

Submitted to Universitas Jember

Student Paper

---

204

[arekipadua.blogspot.com](http://arekipadua.blogspot.com)

Internet Source

---

205

[dspace.umkt.ac.id](http://dspace.umkt.ac.id)

Internet Source

<1 %

<1 %

<1 %

<1 %

<1 %



<1 %

---

206 [journal.uin-alauddin.ac.id](http://journal.uin-alauddin.ac.id)  
Internet Source

<1 %

---

207 [jurnal.ar-raniry.ac.id](http://jurnal.ar-raniry.ac.id)  
Internet Source

<1 %

---

208 [jurnal.unimus.ac.id](http://jurnal.unimus.ac.id)  
Internet Source

<1 %

---

209 [penyakitkolesterol.blogspot.com](http://penyakitkolesterol.blogspot.com)  
Internet Source

<1 %

---

210 [www.gejala.net](http://www.gejala.net)  
Internet Source

<1 %

---

211 [www.warnetgadis.com](http://www.warnetgadis.com)  
Internet Source

<1 %

---

212 ALIYAH FAHMI, Rumondang Bulan. "Uji Aktivitas Toksisitas Dan Antimikroba Flavonoid Total Daun Benalu (Dendrophthoe pentandra (L) Miq) Dari Pohon Glodokan (Polyalthia longifolia)", CHEMPUBLISH JOURNAL, 2018  
Publication

<1 %

---

213 Antonius Budiawan. "Uji Aktivitas Afrodisiaka Infusa Kulit Buah Semangka (Citrullus lanatus)", Pharmed: Journal of Pharmaceutical Science and Medical Research, 2021  
Publication

<1 %

---

214 Paramita Septianawati, Hernayanti  
Hernayanti, Gratiana Ekaningsih W.  
"PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN  
KEMANGI (*Ocimum bacilicum* L.) TERHADAP  
KADAR  $\beta$ 2 MIKROGLOBULIN, ASAM URAT  
DAN GAMBARAN HISTOLOGI GINJAL PADA  
TIKUS PUTIH GALUR WISTAR (*Rattus*  
*novergicus* strain Wistar) YANG DIINDUKSI  
MONOSODIUM GLUTAMAT", *Herb-Medicine*  
*Journal*, 2020  
Publication

---

215 Submitted to Queen's University of Belfast  
Student Paper

---

216 Submitted to Universitas Hasanuddin  
Student Paper

---

217 [archive.org](#)  
Internet Source

---

218 [cl-t111-271cl.privatedns.com](#)  
Internet Source

---

219 [digilib.iain-palangkaraya.ac.id](#)  
Internet Source

---

220 [edoc.pub](#)  
Internet Source

---

221 [howlingpixel.com](#)  
Internet Source

---

[infolabkes.blogspot.com](#)

222

Internet Source

&lt;1 %

223

[jurnal.um-palembang.ac.id](http://jurnal.um-palembang.ac.id)

Internet Source

&lt;1 %

224

[melist9376.blogspot.com](http://melist9376.blogspot.com)

Internet Source

&lt;1 %

225

Fatmawati Karim, Susilawati Susilawati, Liniyati D Oswari, Fadiya Fadiya, Nadya Nadya. "Uji Aktivitas Penghambatan Enzim  $\beta$ -glucosidase Ekstrak Air dan Ekstrak Etanol Kayu Kuning (*Arcangelisia flava*)", Jurnal Kedokteran dan Kesehatan : Publikasi Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, 2021

Publication

&lt;1 %

226

Submitted to LL DIKTI IX Turnitin Consortium Part II

Student Paper

&lt;1 %

227

Shakti Prasad Pattanayak, Priyashree Sunita, P. Mitra Mazumder. "Restorative effect of *Dendrophthoe falcata* (L.f.) Ettingsh on lipids, lipoproteins, and lipid-metabolizing enzymes in DMBA-induced mammary gland carcinogenesis in Wistar female rats", *Comparative Clinical Pathology*, 2013

Publication

&lt;1 %

228

Submitted to Universitas Negeri Surabaya The  
State University of Surabaya

Student Paper

<1 %

229

doktersehat.com

Internet Source

<1 %

230

semuajadisatua.blogspot.com

Internet Source

<1 %

Exclude quotes  On

Exclude matches  < 15 words

Exclude bibliography  On

# BIOPROSPEKSI BENALU TEH - MANGGA ADJUVANT ANTIHIPERTENSI

---

GRADEMARK REPORT

---

FINAL GRADE

**/0**

GENERAL COMMENTS

**Instructor**

---

PAGE 1

---

PAGE 2

---

PAGE 3

---

PAGE 4

---

PAGE 5

---

PAGE 6

---

PAGE 7

---

PAGE 8

---

PAGE 9

---

PAGE 10

---

PAGE 11

---

PAGE 12

---

PAGE 13

---

PAGE 14

---

PAGE 15

---

PAGE 16

---

PAGE 17

---

PAGE 18

---

PAGE 19

---



PAGE 20

---

PAGE 21

---

PAGE 22

---

PAGE 23

---

PAGE 24

---

PAGE 25

---

PAGE 26

---

PAGE 27

---

PAGE 28

---

PAGE 29

---

PAGE 30

---

PAGE 31

---

PAGE 32

---

PAGE 33

---

PAGE 34

---

PAGE 35

---

PAGE 36

---

PAGE 37

---

PAGE 38

---

PAGE 39

---

PAGE 40

---

PAGE 41

---

PAGE 42

---

PAGE 43

---

PAGE 44

---

PAGE 45

---

PAGE 46

---

PAGE 47

---

PAGE 48

---

PAGE 49

---

PAGE 50

---

PAGE 51

---

PAGE 52

---

PAGE 53

---

PAGE 54

---

PAGE 55

---

PAGE 56

---

PAGE 57

---

PAGE 58

---

PAGE 59

---

PAGE 60

---

PAGE 61

---

PAGE 62

---

PAGE 63

---

PAGE 64

---

PAGE 65

---

PAGE 66

---

PAGE 67

---

PAGE 68

---

PAGE 69

---

PAGE 70

---

PAGE 71

---

PAGE 72

---

PAGE 73

---

PAGE 74

---

PAGE 75

---

PAGE 76

---

PAGE 77

---

PAGE 78

---

PAGE 79

---

PAGE 80

---

PAGE 81

---

PAGE 82

---

PAGE 83

---

PAGE 84

---

PAGE 85

---

PAGE 86

---

PAGE 87

---

PAGE 88

---

PAGE 89

---

PAGE 90

---

PAGE 91

---

PAGE 92

---

PAGE 93

---

PAGE 94

---

PAGE 95

---

PAGE 96

---

PAGE 97

---

PAGE 98

---

PAGE 99

---

PAGE 100

---

PAGE 101

---

PAGE 102

---

PAGE 103

---

PAGE 104

---

PAGE 105

---

PAGE 106

---

PAGE 107

---

PAGE 108

---

PAGE 109

---

PAGE 110

---

PAGE 111

---

PAGE 112

---

PAGE 113

---

PAGE 114

---

PAGE 115

---

PAGE 116

---

PAGE 117

---

PAGE 118

---

PAGE 119

---

PAGE 120

---

PAGE 121

---

PAGE 122

---

PAGE 123

---

PAGE 124

---

PAGE 125

---

PAGE 126

---

PAGE 127

---

PAGE 128

---

PAGE 129

---

PAGE 130

---

PAGE 131

---

PAGE 132

---

PAGE 133

---

PAGE 134

---

PAGE 135

---

PAGE 136

---

PAGE 137

---

PAGE 138

---

PAGE 139

---

PAGE 140

---

PAGE 141

---

PAGE 142

---

PAGE 143

---

PAGE 144

---

PAGE 145

---

PAGE 146

---

PAGE 147

---

PAGE 148

---

PAGE 149

---



PAGE 150

---

PAGE 151

---

PAGE 152

---

PAGE 153

---

PAGE 154

---

PAGE 155

---

PAGE 156

---

PAGE 157

---

PAGE 158

---

PAGE 159

---

PAGE 160

---

PAGE 161

---

PAGE 162

---

PAGE 163

---

PAGE 164

---

PAGE 165

---

PAGE 166

---

PAGE 167

---

PAGE 168

---

PAGE 169

---

PAGE 170

---

PAGE 171

---

PAGE 172

---

PAGE 173

---

PAGE 174

---

PAGE 175

---

PAGE 176

---

PAGE 177

---

PAGE 178

---

PAGE 179

---

PAGE 180

---

PAGE 181

---

PAGE 182

---

PAGE 183

---

PAGE 184

---

PAGE 185

---

PAGE 186

---

PAGE 187

---

PAGE 188

---

PAGE 189

---

PAGE 190

---

PAGE 191

---

PAGE 192

---

PAGE 193

---

PAGE 194

---

PAGE 195

---

PAGE 196

---

PAGE 197

---

PAGE 198

---

PAGE 199

---

PAGE 200

---

PAGE 201

---

PAGE 202

---

PAGE 203

---

PAGE 204

---

PAGE 205

---

PAGE 206

---

PAGE 207

---

PAGE 208

---

PAGE 209

---

PAGE 210

---

PAGE 211

---

PAGE 212

---

PAGE 213

---

PAGE 214

---

PAGE 215

---

PAGE 216

---

PAGE 217

---

PAGE 218

---

PAGE 219

---

PAGE 220

---

PAGE 221

---

PAGE 222

---

PAGE 223

---

PAGE 224

---

PAGE 225

---

PAGE 226

---

PAGE 227

---

PAGE 228

---

PAGE 229

---

PAGE 230

---

PAGE 231

---

PAGE 232

---

PAGE 233

---

PAGE 234

---

PAGE 235

---

PAGE 236

---

PAGE 237

---

PAGE 238

---

PAGE 239

---

PAGE 240

---

PAGE 241

---

PAGE 242

---

PAGE 243

---

PAGE 244

---

PAGE 245

---

PAGE 246

---

PAGE 247

---

PAGE 248

---

PAGE 249

---

PAGE 250

---

PAGE 251

---

PAGE 252

---

PAGE 253

---

PAGE 254

---

PAGE 255

---

PAGE 256

---

PAGE 257

---

PAGE 258

---

PAGE 259

---

PAGE 260

---

PAGE 261

---

PAGE 262

---

PAGE 263

---

PAGE 264

---

PAGE 265

---

PAGE 266

---

PAGE 267

---

PAGE 268

---

PAGE 269

---

PAGE 270

---

PAGE 271

---

PAGE 272

---

PAGE 273

---

PAGE 274

---

PAGE 275

---

PAGE 276

---

PAGE 277

---

PAGE 278

---

PAGE 279

---



PAGE 280

---

PAGE 281

---

PAGE 282

---

PAGE 283

---

PAGE 284

---

PAGE 285

---

PAGE 286

---

PAGE 287

---

PAGE 288

---

PAGE 289

---

PAGE 290

---

PAGE 291

---

PAGE 292

---

PAGE 293

---

PAGE 294

---

PAGE 295

---

PAGE 296

---

PAGE 297

---

PAGE 298

---

PAGE 299

---

PAGE 300

---