

**UJI TOKSISITAS SUBKRONIS ORAL EKSTRAK ETANOL UBI JALAR  
UNGU (*Ipomoea batatas* L.) KULTIVAR GUNUNG KAWI TERHADAP  
PERUBAHAN KADAR SGOT DAN SGPT *Rattus norvegicus* GALUR  
WISTAR**

**TUGAS AKHIR**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Umum**



**Oleh:**

**Shanine Reilinvia**

**165070107111019**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS BRAWIJAYA**

**MALANG**

**2019**

**UJI TOKSISITAS SUBKRONIS ORAL EKSTRAK ETANOL UBI JALAR  
UNGU (*Ipomoea batatas* L.) KULTIVAR GUNUNG KAWI TERHADAP  
PERUBAHAN KADAR SGOT DAN SGPT *Rattus norvegicus* GALUR  
WISTAR**

**TUGAS AKHIR**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Umum**



**Oleh:**

**Shanine Reilinvia**

**165070107111019**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS BRAWIJAYA**

**MALANG**

**2019**

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

UJI TOKSISITAS SUBKRONIS ORAL EKSTRAK ETANOL UBI JALAR  
UNGU (*Ipomoea batatas* L.) KULTIVAR GUNUNG KAWI TERHADAP  
PERUBAHAN KADAR SGOT DAN SGPT *Rattus norvegicus* GALUR  
WISTAR

Oleh:

**Shanine Reilinvia**  
**NIM 165070107111019**

Telah diuji pada

Hari: Kamis

Tanggal: 14 November 2019

dan dinyatakan lulus oleh

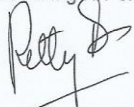
Penguji I,



Prof. Dr. Cheng Hwee Ming

Faculty of Medicine, University of Malaya

Pembimbing I / Penguji II,



Dr. dr. Retty Ratnawati, MSc.

NIP. 19550201 198503 2 001

Pembimbing II / Penguji III,



Edwin Widodo, SSi., MSc.

NIP. 19810504 200501 1 001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Kedokteran



dr. Iriwahju Astuti, M.Kes, Sp. P(K)

NIP. 19631022 199601 2 001

### PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Shanine Reilinvia

NIM : 165070107111019

Program Studi : Program Studi Kedokteran

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis ini benar-benar hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya. Apabila di kemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 14 November 2019

Yang membuat pernyataan,



Shanine Reilinvia

NIM. 165070107111019

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke Sanghyang Adi Buddha, Tuhan yang Maha Esa, atas karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhir dengan judul “Uji Toksisitas Subkronis Oral Ekstrak Etanol Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas* L.) Kultivar Gunung Kawi terhadap Perubahan Kadar SGOT dan SGPT *Rattus norvegicus* Galur Wistar”.

Tugas akhir ini disusun sebagai prasyarat meraih gelar Sarjana Kedokteran Umum di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang. Tugas akhir merupakan sarana pembelajaran bagi mahasiswa dalam pengembangan ilmu menggunakan metode saintifik, sehingga kritik dan saran yang dapat membangun akan sangat dihargai. Penelitian ini merupakan bagian dari pengembangan ubi jalar ungu menjadi obat herbal terstandar, yang diharapkan dapat meningkatkan kesadaran masyarakat tentang penggunaan tumbuhan sebagai obat yang jelas manfaat dan cara penggunaannya.

Penulis juga mengucapkan terima kasih setulus-tulusnya kepada semua pihak yang telah mendukung penulis dalam pengerjaan Tugas Akhir ini:

1. Dr. dr. Retty Ratnawati, MSc. sebagai pembimbing pertama yang telah mengizinkan penulis untuk bergabung dalam penelitian pengembangan obat herbal terstandar berbasis ubi jalar ungu, membimbing dalam pelaksanaan penelitian dan penulisan, serta memberikan wejangan yang berharga mengenai kehidupan sebagai tenaga kesehatan.
2. Edwin Widodo, S.Si. MSc. sebagai pembimbing kedua dan penasihat akademik yang senantiasa mendampingi perjalanan penulis mengikuti perkuliahan selama tujuh semester dan memberikan masukan berharga mengenai penulisan sehingga tugas akhir ini selesai dengan baik.

3. dr. Nia Kurnianingsih, M.Biomed. dan Aswaty Nur, S.Si., M.Kes. selaku dosen pembimbing dalam eksekusi penelitian sehingga dapat terlaksana sesuai prosedur.
4. Segenap staf Institut Biosains yaitu Bu Fitri, Bu Pupi, Mas Bayu, Mas Farid, dan Mas Kadafi yang telah mengizinkan kami melakukan penelitian di Institut Biosains dan mengajari kami cara merawat dan memperlakukan tikus dengan benar dan beretika.
5. Tim Penelitian Antosianin 2018, yang telah bersama-sama merawat tikus dan mengerjakan segala teknis penelitian hingga selesai serta saling mendukung satu sama lain dalam pengerjaan Tugas Akhir.
6. Keluarga tercinta dari penulis yang selalu memberikan dukungan dan semangat agar dapat menuntaskan perkuliahan dan segala aspeknya.
7. Segenap teman-teman penulis dalam lingkungan FKUB, khususnya anggota dari Medical Art Club 2019 dan teman-teman seperjuangan dalam Indonesian International Medical Olympiad (IMO) atas dukungan dan ketenangan yang diberikan kepada penulis.
8. Semua pihak yang yang tidak dapat disebutkan satu-persatu oleh penulis namun telah berkontribusi dalam penyelesaian Tugas Akhir ini.

Pada akhirnya, penulis mengucapkan permintaan maaf kepada semua pihak yang pernah tersakiti oleh penulis dalam perjalanan penulis mengerjakan Tugas Akhir ini, dan penulis berharap Tugas Akhir ini dapat memberikan manfaat kepada masyarakat secara luas.

Malang, 14 November 2019

Penulis

## ABSTRAK

Reilinvia, Shanine. 2019. *Uji Toksisitas Subkronis Oral Ekstrak Etanol Ubi Jalar Ungu (Ipomoea batatas L.) Kultivar Gunung Kawi terhadap Perubahan Kadar SGOT dan SGPT Rattus norvegicus Galur Wistar*. Tugas Akhir, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Dr. dr. Retty Ratnawati, MSc. (2) Edwin Widodo, S.Si, MSc.

Pengobatan herbal semakin berkembang seiring dengan berpindahnya fokus masyarakat terhadap kesehatan. Ubi Jalar (*Ipomoea batatas L.*) varietas Ungu merupakan sumber pangan kaya nutrisi dan mengandung antosianin, senyawa flavonoid dengan sifat antioksidan. Diperlukan penelitian mengenai profil keamanan terhadap hati agar antosianin ubi jalar ungu dapat dikembangkan menjadi obat herbal terstandar. Penelitian ini bertujuan untuk mengamati efek subkronis ekstrak etanol ubi jalar ungu kultivar Gunung Kawi terhadap kadar SGOT dan SGPT tikus Wistar. 80 ekor tikus Wistar (40 jantan dan 40 betina) dibagi dalam empat kelompok perlakuan sesuai jenis kelamin dan dipaparkan dengan ekstrak etanol ubi jalar ungu setiap hari selama 90 hari, dengan kontrol negatif dan kelompok dosis 10, 20, dan 40 mg/kgBB. Data yang diperoleh berupa kadar SGOT dan SGPT dari serum. Data diolah menggunakan uji normalitas *Shapiro-Wilk Test*, uji homogenitas *Levene Test*, uji parametrik *One-Way ANOVA* dan *unpaired t-Test*, dan uji nonparametrik *Kruskal-Wallis Test* dan *Mann-Whitney Test*. Tidak terdapat perbedaan signifikan antara kelompok dosis untuk kadar SGOT ( $p = 0,577$  dan  $0,236$ ) dan SGPT ( $p = 0,318$  dan  $0,934$ ) serta antar jenis kelamin untuk kadar SGOT ( $p = 0,079, 0,075, 0,080,$  dan  $0,623$ ) dan kadar SGPT kelompok kontrol dan dosis 10 mg/kgBB ( $p = 0,064$  dan  $0,218$ ), namun terdapat perbedaan signifikan antar jenis kelamin pada kadar SGPT kelompok 20 dan 40 mg/kgBB ( $p = 0,009$  dan  $0,002$ ) meskipun di bawah tiga kali batas atas normal. Kesimpulan dari penelitian ini adalah ekstrak ubi jalar ungu tidak menimbulkan hepatotoksisitas, namun menimbulkan efek yang berbeda terhadap kadar SGPT tikus betina dan jantan.

Kata Kunci: *Ipomoea batatas L.*, SGOT, SGPT, toksisitas

## ABSTRACT

Reilinvia, Shanine. 2019. *Subchronic Oral Toxicity of Ethanolic Extract of Purple Sweet Potato (Ipomoea batatas L.) Gunung Kawi Cultivar on AST and ALT levels in Wistar Rats (Rattus norvegicus)*. Final Assignment, Medical Program, Faculty of Medicine Universitas Brawijaya. Supervisors: (1) Dr. dr. Retty Ratnawati, MSc. (2) Edwin Widodo, S.Si, MSc.

Herbal medicine is advancing in line with the paradigm shift regarding health. Purple sweet potato (*Ipomoea batatas* L.) is a food source rich in nutrients and contains anthocyanins, flavonoid compounds with antioxidant activity. The safety of purple sweet potato anthocyanins on the liver needs to be established to facilitate its development as standardized herbal products. This research aims to examine subchronic effects of purple sweet potato (Gunung Kawi cultivar) ethanolic extract on serum AST and ALT of Wistar rats. Eighty Wistar rats (40 male and 40 female) were grouped into four groups according to sex and exposed to purple sweet potato ethanolic extract daily for 90 days, with a negative control group and treatment groups of 10, 20, and 40 mg/kgBW. Serum AST and ALT levels are subjected to Shapiro-Wilk test of normality and Levene test of homogeneity, then analyzed using One-Way ANOVA, unpaired t-Test, Kruskal-Wallis Test, and Mann-Whitney Test. No significant differences were observed between doses in AST ( $p = 0,577$  and  $0,236$ ) and ALT ( $p = 0,318$  and  $0,934$ ) and between sex in AST ( $p = 0,079$ ,  $0,075$ ,  $0,080$ , and  $0,623$ ) and the control and 10 mg/kgBW groups of ALT ( $p = 0,064$  and  $0,218$ ). Significant differences were observed between sex in groups 20 and 40 mg/kgBW of ALT ( $p = 0,009$  and  $0,002$ ), with levels below three times the upper limit of normal. In conclusion, purple sweet potato ethanolic extract does not exhibit hepatotoxicity but exerts different effects in ALT levels between female and male rats.

Keywords: ALT, AST, *Ipomoea batatas* L., toxicity



## DAFTAR ISI

	Halaman
Judul .....	i
Halaman Pengesahan .....	ii
Pernyataan Keaslian Tulisan .....	iii
Kata Pengantar .....	iv
Abstrak .....	vi
Abstract .....	vii
Daftar Isi .....	viii
Daftar Tabel .....	xi
Daftar Gambar .....	xii
Daftar Lampiran .....	xiii
Daftar Singkatan .....	xiv
 <b>BAB 1 PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	3
1.4 Manfaat Penelitian .....	3
 <b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Antosianin .....	4
2.2 Ubi Jalar ( <i>Ipomoea batatas</i> L.) varietas Ungu .....	8
2.2.1 Taksonomi Ubi Jalar .....	8
2.2.2 Karakteristik Ubi Jalar varietas Ungu .....	9
2.2.3 Kandungan Gizi Ubi Jalar varietas Ungu .....	10
2.3 Uji Toksisitas Subkronis Oral .....	11
2.4 Serum <i>Glutamic-oxaloacetic Transaminase</i> (SGOT) .....	12
2.5 Serum <i>Glutamic-pyruvic Transaminase</i> (SGPT) .....	13
 <b>BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN</b>	
3.1 Kerangka Konsep .....	14
3.2 Hipotesis Penelitian .....	17

## **BAB 4 METODE PENELITIAN**

4.1 Rancangan Penelitian .....	18
4.2 Populasi dan Sampel .....	18
4.2.1 Populasi Penelitian .....	18
4.2.2 Sampel Penelitian .....	18
4.2.2.1 Kriteria Inklusi .....	18
4.2.2.2 Kriteria Eksklusi .....	19
4.2.3 Besar Sampel Penelitian .....	19
4.2.4 Teknik Pengambilan Sampel .....	19
4.3 Tempat dan Waktu Penelitian .....	19
4.4 Variabel Penelitian .....	20
4.4.1 Variabel Bebas .....	20
4.4.2 Variabel Terikat .....	21
4.4.3 Variabel Kontrol .....	21
4.5 Definisi Operasional .....	21
4.6 Instrumen Penelitian .....	22
4.6.1 Bahan Penelitian .....	22
4.6.2 Alat Penelitian .....	22
4.7 Metode Pengumpulan Data .....	23
4.7.1 Metode Pembuatan Ekstrak Etanol Ubi Jalar Ungu .....	23
4.7.2 Metode Pengenceran Ekstrak Etanol Ubi Jalar Ungu .....	23
4.7.3 Metode Aklimatisasi dan Pemeliharaan Tikus .....	24
4.7.4 Metode Pemaparan Ekstrak Etanol Ubi Jalar Ungu dengan Sonde .....	24
4.7.5 Metode Pembedahan Tikus dan Pengambilan Darah .....	25
4.7.6 Metode Analisis SGOT dan SGPT Menggunakan Spektrofotometri .....	26
4.8 Pengolahan Data .....	26
4.9 Jadwal Penelitian .....	27

## **BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA**

5.1 Hasil Penelitian .....	28
5.2 Analisis Data .....	29
5.2.1 Analisis Kadar SGOT .....	29

5.2.2 Analisis Kadar SGPT .....	32
---------------------------------	----

## **BAB 6 PEMBAHASAN**

6.1 Pendahuluan .....	36
6.2 Kadar SGOT <i>Rattus norvegicus</i> Galur Wistar .....	36
6.3 Kadar SGPT <i>Rattus norvegicus</i> Galur Wistar .....	39
6.4 Implikasi Medis dari Kadar SGOT dan SGPT .....	44
6.5 Keterbatasan Penelitian .....	49

## **BAB 7 PENUTUP**

7.1 Kesimpulan.....	51
7.2 Saran .....	51
Daftar Pustaka .....	53
Lampiran .....	59

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 4.1 Jadwal Penelitian .....	27
Tabel 5.1 Rata-rata Kadar SGOT Tikus .....	28
Tabel 5.2 Rata-rata Kadar SGPT Tikus .....	29
Tabel 5.3 Nilai p <i>unpaired t-Test</i> dan uji <i>Mann-Whitney</i> untuk kadar SGOT .....	32
Tabel 5.4 Nilai p <i>unpaired t-Test</i> dan uji <i>Mann-Whitney</i> untuk kadar SGPT .....	35

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Struktur Dasar Antosianidin .....	5

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Keterangan Kelaikan Etik .....	59
Lampiran 2 Profil Nutrisi Susu Pap .....	60
Lampiran 3 Surat Keterangan Lahir Tikus .....	61
Lampiran 4 Tikus yang Dieksklusi .....	62
Lampiran 5 Data SGOT Betina .....	63
Lampiran 6 Data SGOT Jantan .....	64
Lampiran 7 Data SGPT Betina .....	65
Lampiran 8 Data SGPT Jantan .....	66
Lampiran 9 Hasil Uji Normalitas Data SGOT dan SGPT .....	67
Lampiran 10 Hasil Uji Homogenitas Data SGOT dan SGPT .....	68
Lampiran 11 Hasil Uji <i>One-Way ANOVA</i> dan Uji <i>Kruskal-Wallis</i> Kadar SGOT dan SGPT .....	69
Lampiran 12 Hasil <i>Post hoc</i> Kadar SGOT dan SGPT dengan Uji Tukey HSD dan Uji <i>Mann-Whitney</i> .....	73
Lampiran 13 Hasil Uji <i>unpaired t-Test</i> dan Uji <i>Mann-Whitney</i> antar Jenis Kelamin .....	80
Lampiran 14 Dokumentasi Penelitian .....	86

## DAFTAR SINGKATAN

ACC	<i>acetyl coenzyme A carboxylase</i>
ALT	<i>alanine aminotransferase</i>
AMPK	<i>adenosine monophosphate-activated protein kinase</i>
AST	<i>aspartate aminotransferase</i>
BUN	<i>blood urea nitrogen</i>
CD40L	<i>cluster of differentiation 40 ligand</i>
COX-2	<i>siklooksigenase-2</i>
CYP2B6	<i>sitokrom P450 2B6</i>
CYP2E1	<i>sitokrom P450 2E1</i>
CYP3A4	<i>sitokrom P450 3A4</i>
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i>
EDTA	<i>ethylenediaminetetraacetic acid</i>
ERK	<i>extracellular signal-regulated kinase</i>
GGT	<i>gamma-glutamyl transferase</i>
GPx	<i>glutathione peroxidase</i>
GSH	<i>glutation</i>
GSSG	<i>glutation disulfida</i>
GST- $\alpha$	<i>glutation-S-transferase alfa</i>
HDL	<i>high-density lipoprotein</i>
HO-1	<i>heme oxygenase-1</i>
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
IL-1 $\beta$	<i>interleukin-1 beta</i>
IL-6	<i>interleukin-6</i>
iNOS	<i>inducible nitric oxide synthase</i>
LDL	<i>low-density lipoprotein</i>
MAPK	<i>mitogen-activated protein kinase</i>
mg/kgBB	<i>miligram per kilogram berat badan</i>
NF- $\kappa$ B	<i>nuclear factor kappa B</i>
NQO-1	<i>NADPH: quinone oxidoreductase-1</i>
NOAEL	<i>no observed adverse effect level</i>
PDGFR- $\beta$	<i>platelet-derived growth factor receptor beta</i>

ROS	<i>reactive oxygen species</i>
SGOT	<i>serum glutamic-oxaloacetic transaminase</i>
SGPT	<i>serum glutamic-pyruvic transaminase</i>
SOD	<i>superoxide dismutase</i>
TGF- $\beta$ 1	<i>transforming growth factor-beta 1</i>
TNF- $\alpha$	<i>tumor necrosis factor alpha</i>
TRAF-2	<i>TNF receptor-associated factor-2</i>
VCAM-1	<i>vascular cell adhesion molecule-1</i>



## **BAB I**

### **Pendahuluan**

#### **1.1 Latar Belakang**

Pengobatan herbal (*herbal medicine*) didefinisikan sebagai penggunaan bagian atau ekstrak mentah dari tanaman yang mengandung beberapa zat yang dipercaya berkerja secara sinergis. Pengobatan herbal semakin diminati oleh masyarakat sebagai alternatif pengobatan yang lebih aman, berkhasiat, murah, tanpa efek samping, dan bebas dikonsumsi secara mandiri. Untuk menjamin khasiat dan keamanan dari pengobatan herbal, dibutuhkan penelitian mengenai zat aktif yang terkandung dalam tanaman tersebut karena data parameter farmakologis dari zat aktif seringkali terbatas. Selain itu diperlukan juga standarisasi, dosis, dan cara pemakaian herbal yang baku untuk memastikan herbal dikonsumsi dengan aman (Ekor, 2014).

Salah satu tanaman yang memiliki potensi sebagai pengobatan herbal adalah ubi jalar (*Ipomoea batatas* L.) varietas ungu. Ubi jalar merupakan sumber pangan yang penting di negara tropis dan subtropis, dan kaya akan karbohidrat, serat pangan, vitamin C, B2, B6, dan E, serta kalium, tembaga, mangan, dan zat besi. Ubi jalar juga diketahui memiliki efek antikanker dan mencegah penyakit kardiovaskular (Shekhar *et al.*, 2015). Efek ini salah satunya diperantarai oleh kandungan antioksidan alami dalam ubi jalar, seperti asam fenolat dan antosianin pada varietas ungu (Chandrasekara dan Kumar, 2016). Ubi jalar ungu merupakan produk budidaya lokal yang murah, mudah didapatkan, dan tersedia sepanjang tahun, dan pemanfaatannya akan membantu mendukung kesejahteraan petani ubi. Kultivar Gunung Kawi dipilih karena biaya produksinya

lebih kecil dan memiliki harga jual lebih tinggi dibandingkan kultivar lain, yang akan membantu meningkatkan kesejahteraan masyarakat yang terlibat dalam budidaya kultivar tersebut di Kabupaten Malang (Ariadi, 2006).

Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa antosianin ubi jalar ungu memiliki efek antiapoptotik dengan menurunkan ekspresi caspase-3 pada jaringan otak tikus Wistar model diabetes mellitus tipe 2 (Prakosa *et al.*, 2017), mengurangi aktivitas CD40L, NF- $\kappa$ B, dan mengurangi pembentukan sel busa pada tikus Wistar dengan diet aterogenik (Maharani *et al.*, 2014), dan mengurangi kadar TNF- $\alpha$  dan apoptosis pada hipokampus serta memperbaiki memori spasial tikus Wistar model diabetes mellitus tipe 2 (Darwatic *et al.*, 2017). Hal ini menunjukkan antosianin ubi jalar ungu memiliki potensi untuk dikembangkan menjadi obat herbal terstandar. Di sisi lain, terdapat keraguan mengenai keamanan antosianin ubi jalar ungu karena antosianin terdistribusi sangat baik pada jaringan tubuh dan hanya terdeteksi dalam konsentrasi yang sangat kecil pada plasma, sehingga sulit memastikan apakah kadar antosianin berada dalam rentang terapeutik tanpa alat yang sensitif. Antosianin juga merupakan substrat dari sitokrom P450 pada hati dan mempunyai efek inhibisi pada beberapa enzim golongan sitokrom P450, sehingga dapat mempengaruhi biotransformasi senyawa toksik (Hoek-van den Hil *et al.*, 2015; Lila *et al.*, 2016).

Untuk mendukung pengembangan antosianin ubi jalar ungu menjadi obat herbal terstandar, diperlukan uji toksisitas sebagai sumber data keamanan antosianin ubi jalar ungu. Salah satu parameter yang harus diamati dalam uji toksisitas sesuai Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) Nomor 7 Tahun 2014 adalah toksisitas subkronis oral terhadap fungsi biokimia hati, yang diukur dengan serum *glutamic-oxaloacetic transaminase* (SGOT) dan

*serum glutamic-pyruvic transaminase* (SGPT) (BPOM, 2014). Penelitian ini merupakan penelitian payung mengenai pengembangan obat herbal terstandar dari ekstrak ubi jalar ungu, yang meliputi standardisasi ekstraksi, pengembangan metode analisis menggunakan *high performance liquid chromatography* (HPLC), serta uji toksisitas akut dan subkronis oral.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Apakah ekstrak etanol ubi jalar (*Ipomoea batatas* L.) varietas ungu kultivar Gunung Kawi memiliki efek subkronis oral terhadap kadar SGOT dan SGPT pada tikus (*Rattus norvegicus*) galur Wistar?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Mengetahui efek subkronis ekstrak etanol ubi jalar (*Ipomoea batatas* L.) varietas ungu kultivar Gunung Kawi terhadap fungsi biokimia hati yang dilihat dari peningkatan kadar SGOT dan SGPT tikus (*Rattus norvegicus*) galur Wistar.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Akademik**

1. Sebagai pengembangan dari ilmu pengetahuan dan landasan untuk penelitian selanjutnya mengenai ubi jalar ungu.
2. Sebagai acuan mengenai efek yang dapat ditimbulkan antosianin dalam ubi jalar ungu terhadap fungsi hati, khususnya pada kadar SGOT dan SGPT.

### **1.4.2 Manfaat Praktis**

Sebagai data profil keamanan untuk mendukung pengembangan ubi jalar ungu menjadi obat herbal terstandar.

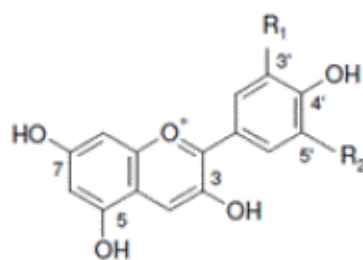
## BAB II

### Tinjauan Pustaka

#### 2.1 Antosianin

Antosianin adalah senyawa golongan flavonoid yang secara alami terdapat pada tumbuhan. Dua fungsi utama antosianin adalah sebagai pemikat polinator dengan warna merah, ungu, dan biru pada berbagai jaringan tumbuhan dan sebagai antioksidan untuk melindungi tumbuhan dari sinar ultraviolet dan radikal bebas. Antosianin berfungsi sangat baik sebagai antioksidan karena molekulnya berada dalam keadaan kekurangan elektron sehingga sangat reaktif terhadap *reactive oxygen species* (ROS) atau radikal bebas. Lebih dari 600 jenis antosianin telah diisolasi dari berbagai jenis tanaman, dan yang paling sering ditemui adalah pelargonidin, sianidin, petunidin, peonidin, delphinidin, dan malvidin (Pervaiz *et al.*, 2017).

Antosianin merupakan garam dari 2-fenilbenzopyrilium (antosianidin) yang terglukosilasi pada berbagai posisi. Variasi dari antosianin terletak pada susunan gugus hidroksil dan metoksil pada kerangka dasar dari antosianidin. Inti dari antosianidin merupakan ion flavilium yang memiliki struktur khas flavonoid dengan tiga cincin. Struktur antosianin (Gambar 2.1) terdiri dari lima belas atom karbon yang berbentuk cincin kroman yang terikat dengan cincin aromatik B pada posisi 2. Molekul gula terikat pada berbagai posisi yang terhidroksilasi dari cincin karbon utama. Secara umum gugus gula terikat pada gugus hidroksi atom karbon posisi 3 pada cincin C (Pervaiz *et al.*, 2017).



**Gambar 2.1.** Struktur Dasar Antosianidin (Pervaiz *et al.*, 2017).  
R merupakan tempat penempelan gugus alkil pada molekul antosianidin.

Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa antosianin berfungsi sebagai *scavenger* dari radikal bebas dan dapat mengurangi inflamasi, menekan proliferasi sel, dan apoptosis. Antosianin adalah donor elektron pada rantai transfer elektron, dan elektron yang didonorkan berfungsi untuk menstabilkan radikal bebas. Radikal bebas harus distabilkan karena dapat mengakibatkan peroksidasi lemak dan oksidasi protein serta DNA, yang menghasilkan stres oksidatif di dalam sel dengan ciri produksi molekul oksidan yang tinggi di luar proporsi normal (Khoo *et al.*, 2017). Stres oksidatif akan menyebabkan gangguan ekspresi gen, sintesis protein, persinyalan sel, dan fluiditas membran sel, yang dapat menyebabkan kematian sel (Bouayed dan Bohn, 2010). Antosianin dapat menggunakan ion oksonium yang ada pada cincin kroman dan gugus hidroksi yang terdapat pada cincin aromatik untuk menstabilkan radikal bebas, sehingga efek antioksidannya sangat kuat (Khoo *et al.*, 2017).

Semua jenis senyawa polifenol, selain berperan sebagai antioksidan, dapat menunjukkan sifat prooksidan pada konsentrasi tinggi, kondisi pH basa, dan bila terdapat ion logam transisi, utamanya zat besi dan tembaga. Efek prooksidatif ini diduga menimbulkan peroksidasi lemak, kerusakan DNA dan apoptosis baik pada sel normal maupun sel kanker, salah satunya dengan meningkatkan kadar ROS. Penelitian menemukan bahwa peningkatan kadar

ROS intraseluler hingga kadar sitotoksik terjadi pada sel kanker namun tidak pada sel normal, lantaran kadar ion tembaga dan metabolisme sel kanker yang lebih tinggi dibanding sel normal. Perpindahan elektron dari molekul antioksidan dapat membuat ion logam tersebut bereaksi dengan hidrogen peroksida dan menghasilkan radikal bebas hidroksi dalam reaksi yang dikenal sebagai reaksi Fenton. Kekuatan efek prooksidatif dari antioksidan berbanding lurus dengan jumlah gugus hidroksi yang terdapat di cincin aromatik, terutama dalam posisi orto (León-González *et al.*, 2015). Kemudian, antioksidan dalam dosis tinggi dapat berinteraksi dengan ROS dalam kadar normal pada sel yang berfungsi untuk mengendalikan persinyalan sel dan ekspresi gen dan menghasilkan disfungsi sel (Bouayed dan Bohn, 2010).

Pada kelompok senyawa antosianin, cincin aromatik dari sianidin dan delphinidin mempunyai gugus hidroksi pada posisi orto, sehingga memiliki potensial reduksi lebih rendah dan kemampuan oksidasi yang lebih kuat. Delphinidin, sianidin, malvidin, dan pelargonidin dapat mengoksidasi *low-density lipoprotein* (LDL) dan liposom lesitin dengan ion tembaga (II) sebagai katalis, dan delphinidin menyebabkan kerusakan DNA pada sitoplasma dan nukleus dengan bantuan ion tembaga (II). Sianidin juga menyebabkan stres oksidatif dan apoptosis secara tidak langsung karena inhibisi enzim katalase, bukan dengan membentuk ROS secara langsung, sehingga aktivitas prooksidan dari antosianin tidak selalu merupakan efek langsung. Ekstrak dari *Sambucus nigra* atau *elderberry*, yang dikenal sebagai tanaman sangitan di Indonesia, mengandung kadar antosianin yang tinggi dan menunjukkan efek antioksidan dan prooksidan terhadap LDL yang tergantung dari waktu penambahan ekstrak dan adanya ion tembaga (II) dalam medium reaksi (Eghbaliferiz dan Iranshahi, 2016).

Menariknya, efek prooksidan ini mungkin menjadi mekanisme di balik efek apoptotik dari antosianin terhadap sel kanker dengan pembentukan ROS sebagai mekanisme utama. Delfinidin diketahui menginduksi apoptosis dan terhentinya pembelahan sel pada fase G2/M pada sel kanker kolon manusia HCT-116 dengan meningkatkan ekspresi gen supresor tumor p53 serta target regulasinya yaitu p21, menurunkan ekspresi protein siklin B dan cdc2, dan menaikkan fosforilasi protein p38 dan *extracellular signal-regulated kinase* (ERK) yang tergolong dalam *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), protein kinase yang mengatur proliferasi, diferensiasi, dan apoptosis (Khoo *et al.*, 2017; León-González *et al.*, 2015).

Di samping fungsinya sebagai antioksidan, antosianin juga mengurangi kadar *C-reactive protein*, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , dan *vascular adhesion molecule-1* (VCAM-1), yang ekspresinya meningkat pada inflamasi (Khoo *et al.*, 2017). Selain itu, antosianin diteliti berefek protektif terhadap penyakit kardiovaskular dengan mencegah terjadinya aterosklerosis karena memiliki kemampuan menghambat adhesi monosit pada endotel dan pembentukan sel busa, mengurangi kadar CD40L dan NF- $\kappa$ B dalam serum, dan menghambat pembentukan kompleks CD40/TRAF-2, yang mengaktifkan faktor transkripsi NF- $\kappa$ B untuk sintesis sitokin proinflamasi (Maharani *et al.*, 2014; Maharani dan Sargowo, 2012). Antosianin memperbaiki profil lemak darah dengan meningkatkan kadar kolesterol HDL dan menurunkan kadar kolesterol total, LDL, dan trigliserida (Khoo *et al.*, 2017). Selain itu, antosianin berpotensi menjadi agen antiobesitas dan mencegah akumulasi trigliserida dalam hepatosit melalui induksi aktivitas persinyalan *adenosine monophosphate-activated protein kinase* (AMPK)

dan fosforilasi *acetyl coenzyme A carboxylase* (ACC) pada hepatosit HepG2 (Chandrasekara dan Kumar, 2016).

Antosianin diabsorpsi dengan cepat pada lambung dan lebih lambat pada jejunum, sehingga kurva kadar antosianin dalam sirkulasi sistemik memiliki dua buah puncak. Keenam jenis glikosida antosianidin dan metabolitnya dapat ditemukan dalam semua jaringan tubuh, namun kadar antosianin dalam darah sangat sedikit, dengan satuan yang digunakan merupakan pikomol atau nanomol per liter (pmol/L-nmol/L). Antosianin dimetabolisme sebagai xenobiotik secara ekstensif dalam ginjal dan hati serta bersirkulasi dalam siklus enterohepatik sebelum akhirnya diekskresikan dalam urin dan feses. Berbagai jenis flavonoid, termasuk antosianin, adalah substrat bagi beberapa enzim hati golongan sitokrom P450 dan menjalani biotransformasi fase 1 dan 2 (Lila *et al.*, 2016). Selain itu, antosianin diduga memiliki efek modulasi terhadap sitokrom P450, seperti menghambat CYP2B6 (Hoek-van den Hil *et al.*, 2015) dan CYP3A4 (Basheer dan Kerem, 2015). Modulasi fungsi sitokrom P450 dapat menimbulkan efek toksik terhadap hati karena dapat mengurangi laju biotransformasi senyawa toksik menjadi nontoksik atau meningkatkan laju biotransformasi senyawa menjadi produk toksik (Brewer dan Chen, 2017).

## **2.2 Ubi Jalar (*Ipomoea batatas* L.) varietas Ungu**

### **2.2.1 Taksonomi Ubi Jalar**

Berikut adalah taksonomi ubi jalar menurut itis.gov (2018):

Kingdom : Plantae

Subkingdom : Viridiplantae

Infrakingdom : Streptophyta

Supradivisio : Embryophyta



Divisio	: Tracheophyta
Subdivisio	: Spermatophyta
Classis	: Magnoliopsida
Supraordo	: Asteranae
Ordo	: Solanales
Familia	: Convolvulaceae
Genus	: Ipomoea L.
Species	: <i>Ipomoea batatas</i> (L.) Lam.

### 2.2.2 Karakteristik Ubi Jalar varietas Ungu

Ubi jalar adalah tanaman merambat yang dapat tumbuh sepanjang tahun pada kondisi yang sesuai. Ubi jalar tumbuh pada suhu 10°C sampai 40°C, dan suhu optimalnya adalah 21-27°C. Kondisi geografis yang menunjang pertumbuhan ubi jalar adalah daerah 40° lintang utara hingga 32° lintang selatan, yang mencakup daerah tropis, subtropis, hingga beberapa daerah beriklim sedang. Ubi jalar dapat ditanam pada daerah di Indonesia yang memiliki ketinggian 0-1700 meter di atas permukaan laut, mendapat 11-12 jam sinar matahari setiap harinya dan memiliki suhu rata-rata 27°C (Shekhar *et al.*, 2015; Yarningsih *et al.*, 2013).

Umbi dari ubi jalar memiliki berbagai warna yang dapat ditemukan pada lokasi geografis yang berbeda. Umbi dengan daging putih hingga krem tersebar luas di daerah Pasifik, sementara di Amerika Serikat umbi yang sering ditemukan memiliki warna daging kuning hingga jingga. Warna daging ditentukan oleh senyawa flavonoid dan karotenoid yang terkandung dalam umbi. Ubi jalar varietas ungu memiliki kandungan antosianin yang lebih tinggi di dalam kulit hingga daging ubi, yang menghasilkan warna ungu.

Konsentrasi antosianin bervariasi karena variasi kultivar ubi jalar ungu, sehingga warna umbi dari ubi jalar ungu dapat memiliki perbedaan gradasi warna (Shekhar *et al.*, 2015; Yarningsih *et al.*, 2013).

Ubi jalar adalah sumber pangan manusia dan pakan hewan yang penting di berbagai belahan dunia, khususnya di negara berkembang karena ubi jalar berada di urutan kelima sebagai sumber kalori bagi manusia. Dalam urutan tanaman penting berdasarkan perspektif produksi global, ubi jalar mencapai peringkat ketujuh, dan naik menjadi peringkat ketiga di negara berkembang (Shekhar *et al.*, 2015)

### **2.2.3 Kandungan Gizi Ubi Jalar varietas Ungu**

Ubi jalar ungu diakui sebagai pangan bergizi tinggi yang dapat membantu mencegah kanker dan penyakit kardiovaskular. Hampir semua kultivar ubi jalar kaya akan vitamin C, B2, B6, dan E, serat pangan, kalium, tembaga, mangan, dan zat besi. Selain itu, ubi jalar adalah pangan rendah lemak dan kolesterol (Shekhar *et al.*, 2015). Dalam 100 gram ubi jalar ungu terkandung 1,8 gram protein, 0,7 gram lemak, dan 27,9 gram karbohidrat dengan 0,4 gram merupakan gula, yang menghasilkan sekitar 123 kalori. Selain itu, terdapat 68,9 gram air, 1,2 gram serat kasar, dan 174,2 miligram beta-karoten (Apriliyanti, 2010). Ubi jalar juga kaya akan antioksidan, seperti fitofenol (contohnya flavonoid) dan karotenoid, yang memberi warna kepada umbi. Flavonoid yang penting untuk memberikan warna ungu adalah antosianin. Antosianin yang terkandung dalam ubi jalar ungu mencapai 519 miligram per 100 gram umbi basah (Shekhar *et al.*, 2015; Yarningsih *et al.*, 2013).

### 2.3 Uji Toksisitas Subkronis Oral

BPOM (2014) mendefinisikan uji toksisitas subkronis oral sebagai "suatu pengujian untuk mendeteksi efek toksik yang muncul setelah pemberian sediaan uji dengan dosis berulang yang diberikan secara oral pada hewan uji selama sebagian umur hewan, tetapi tidak lebih dari 10% seluruh umur hewan." Uji toksisitas subkronis oral perlu dilakukan untuk mendeteksi keberadaan efek toksik zat yang tidak terdeteksi saat dilakukan uji toksisitas akut oral, efek toksik yang baru muncul setelah pemaparan terhadap zat secara berulang dengan durasi yang cukup lama, dosis yang terkategori sebagai *no observed adverse effect level* (NOAEL) yang merupakan dosis tertinggi yang masih tidak menimbulkan efek toksik yang bermakna, dan efek kumulatif serta reversibilitas dari efek toksik yang ditimbulkan zat (BPOM, 2014).

Dalam uji toksisitas subkronis oral, sediaan uji diberikan per oral kepada hewan uji yang dibagi menjadi minimal tiga kelompok dosis selama 28 hari bila sediaan uji diharapkan akan digunakan secara klinis sebagai dosis tunggal atau berulang dalam jangka waktu kurang dari satu minggu, atau 90 hari bila diharapkan akan digunakan berulang selama satu sampai empat minggu pada situasi klinis. Setiap kelompok dosis terdiri dari minimal 10 ekor hewan jantan dan 10 ekor hewan betina. Kelompok satelit dapat digunakan bila dikehendaki (BPOM, 2014). Pada umumnya digunakan tikus galur Wistar atau Sprague-Dawley dengan kondisi sehat dan asal, jenis kelamin, usia, dan berat badan diketahui secara pasti. Pada akhir perlakuan, hewan dibedah dan dilakukan pengamatan organ untuk melihat makropatologi dan histopatologi, serta pemeriksaan hematologi dan biokimia klinis. Parameter biokimia klinis utama

yang harus diperiksa meliputi kadar glukosa, kolesterol total, trigliserida, *blood urea nitrogen* (BUN), kreatinin, SGOT, dan SGPT (BPOM, 2014).

Pengamatan ada tidaknya hepatotoksisitas karena obat menggunakan hukum Hy yang terdiri dari empat bagian:

1. Peningkatan SGOT atau SGPT melebihi tiga kali batas atas normal;
2. Peningkatan bilirubin total melebihi dua kali batas atas normal;
3. Tidak ditemukannya tanda-tanda awal kolestasis (tidak adanya kenaikan alkali fosfatase melebihi dua kali batas atas normal); dan
4. Tidak ada alasan lain yang dapat menjelaskan peningkatan SGPT dan bilirubin total (seperti infeksi virus hepatitis, adanya penyakit hati sebelumnya, atau adanya obat lain yang diketahui dapat menimbulkan peningkatan enzim hati).

Obat tersebut juga harus menimbulkan insidensi peningkatan SGOT atau SGPT (yang melebihi tiga kali batas atas normal) yang lebih tinggi dibandingkan plasebo atau obat kontrol yang diketahui tidak hepatotoksik (Regev dan Björnsson, 2014).

#### **2.4 Serum Glutamic-oxaloacetic Transaminase (SGOT)**

SGOT atau *aspartate aminotransferase* (AST) adalah sebuah enzim yang mengkatalisis perpindahan gugus amino dari asam amino aspartat ke alfa-ketoglutarat, yang menghasilkan oksaloasetat dan asam amino glutamat. Enzim ini ditemukan dalam sitosol dan mitokondria berbagai jaringan, dengan konsentrasi tertinggi ke terendah ditemukan di dalam hati, otot jantung, otot rangka, ginjal, otak, pankreas, paru-paru, leukosit, dan eritrosit (Feldman *et al.*, 2016). Kerusakan hepatosit akan meningkatkan kadar SGOT karena pelepasan

enzim ke cairan ekstraseluler, namun kerusakan jaringan lain, terutama jantung dan otot rangka, juga dapat meningkatkan kadar SGOT dalam darah (Ozer *et al.*, 2008). Kadar normal SGOT pada tikus Wistar adalah 50-150 U/L (Hasan *et al.*, 2018). Terdapat penelitian yang menggunakan rentang normal  $141 \pm 67,4$  U/L (sekitar 70-210 U/L) dan satu penelitian melaporkan kadar SGOT pada tikus Wistar kontrol negatif sebelum diberikan perlakuan adalah  $42,20 \pm 4,147$  U/L (sekitar 38-46 U/L) (Krisnansari *et al.*, 2014; Nurfatwa, 2018).

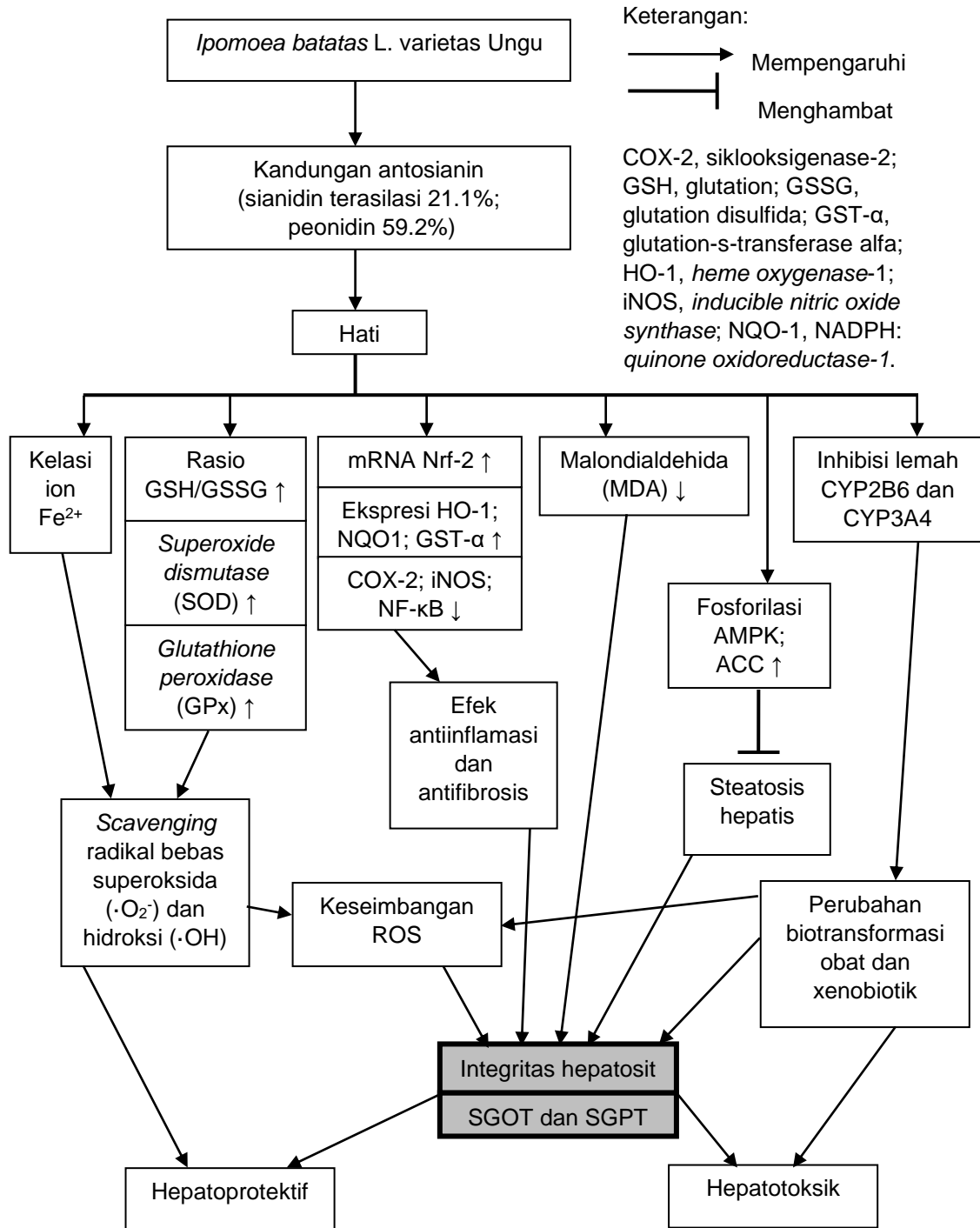
### **2.5 Serum Glutamic-pyruvic Transaminase (SGPT)**

SGPT adalah enzim sitosolik yang memiliki nama lain *alanine aminotransferase* (ALT) dan mengkatalisis perpindahan gugus amino dari asam amino alanin ke alfa-ketoglutarat. Produk dari reaksi yang dikatalisis SGPT adalah asam piruvat dan glutamat. Enzim ini berperan penting dalam metabolisme dan glukoneogenesis dan paling banyak ditemukan pada hati. Aktivitas SGPT yang rendah juga dapat ditemui pada otot rangka dan otot jantung. Sama seperti SGOT, SGPT dilepaskan dari hepatosit yang mengalami nekrosis, kerusakan atau perubahan permeabilitas membran sel ke dalam darah. Kadar SGPT adalah parameter yang paling sering digunakan untuk menentukan adanya hepatotoksisitas dan dianggap sebagai *gold standard* karena sensitivitas dan spesifisitas yang cukup baik. Namun, nekrosis dari otot rangka dapat juga meningkatkan kadar SGPT, dan kadar SGPT tidak selalu berkorelasi kuat dengan histopatologi awal sebelum terjadinya hepatotoksisitas (Feldman *et al.*, 2016; Ozer *et al.*, 2008). Kadar normal SGPT pada tikus Wistar berkisar antara 10 IU/L hingga 40 IU/L (Hasan *et al.*, 2018). Pada penelitian lain disebutkan rentang normal SGPT tikus Wistar adalah  $12,6 \pm 4,40$  U/L (8-17 U/L) dan  $49,20 \pm 5,020$  U/L (44-54 U/L) (Krisnansari *et al.*, 2014; Nurfatwa, 2018).

### BAB III

#### Kerangka Konsep dan Hipotesis Penelitian

##### 3.1 Kerangka Konsep



**Penjelasan:**

Ubi jalar (*Ipomoea batatas* L.) varietas Ungu merupakan tumbuhan yang memiliki nilai ekonomis dan nutrisi bagi masyarakat. Ubi jalar ungu memiliki profil nutrisi yang baik dan kandungan antioksidan yang tinggi dalam bentuk antosianin (Apriliyanti, 2010). Antosianin yang paling banyak terdapat pada ubi jalar ungu adalah sianidin terasilasi (21.1%) dan peonidin (59.2%) (Zhang *et al.*, 2016). Antosianin memiliki efek hepatoprotektif yang signifikan, yang terlihat dari peningkatan kemampuan *scavenging* dan netralisasi dari ROS dengan bertambahnya jumlah enzim SOD dan GPx serta rasio GSH/GSSG yang meningkat (Hwang *et al.*, 2011; Zhang *et al.*, 2016). Delfinidin, komponen minor antosianin pada ubi jalar ungu, memiliki aktivitas kelasi ion zat besi yang akan mengurangi substrat untuk reaksi Fenton yang menghasilkan radikal bebas (Kong *et al.*, 2003). Kombinasi dari dua efek ini akan menghasilkan sebuah keseimbangan oksidan dan antioksidan dalam sel, dengan hasil akhir berupa integritas sel (Mello *et al.*, 2016). Pada hati, antosianin juga menghambat terjadinya inflamasi yang berujung pada fibrosis dengan menurunkan ekspresi COX-2 dan iNOS yang diatur oleh faktor transkripsi NF- $\kappa$ B, menginduksi translokasi faktor transkripsi Nrf2 ke dalam nukleus dan ikatannya dengan *antioxidant response element* pada DNA, dengan hasil akhir yaitu peningkatan enzim antioksidan, antara lain *heme oxygenase-1* (HO-1), NADPH: *quinone oxidoreductase-1* (NQO-1), dan glutation-s-transferase alfa (GST- $\alpha$ ) (Hwang *et al.*, 2011). Selain itu, antosianin dapat melindungi hepatosit dari kerusakan akibat peroksidasi lemak yang tercermin dari kemampuannya menurunkan kadar malondialdehid dalam sel, sebuah penanda terjadinya peroksidasi (Zhang *et al.*, 2016). Antosianin ubi jalar ungu juga menginduksi aktivasi jalur AMPK dan

meningkatkan fosforilasi protein AMPK dan ACC, yang meregulasi metabolisme lemak dalam hepatosit dan mencegah akumulasi lemak pada hepatosit sebagai awal dari steatosis hepatis (Chandrasekara dan Kumar, 2016). Semua mekanisme ini memiliki efek positif yaitu terjaganya integritas hepatosit dan rendahnya kadar SGOT dan SGPT, yang berfungsi sebagai penanda kerusakan hepatosit, dalam darah (Nallagangula *et al.*, 2017). Manfaat antosianin dalam ubi jalar ungu memberikan peluang untuk mengolah ubi jalar ungu sebagai obat herbal terstandar.

Di sisi lain, antosianin sebagai antioksidan ternyata dapat mengganggu keseimbangan radikal bebas dalam tubuh, yang dibutuhkan dalam jumlah fisiologis, dan menimbulkan stres oksidatif karena terganggunya regulasi persinyalan sel yang dimediasi oleh ROS (Bouayed dan Bohn, 2010). Antosianin memiliki efek modulasi terhadap sitokrom P450 (Lila *et al.*, 2016), dan telah diketahui menghambat lemah CYP2B6 dan CYP3A4, anggota dari kelompok enzim sitokrom P450 (Basheer dan Kerem, 2015; Hoek-van den Hil *et al.*, 2015). Efek inhibisi tersebut dapat menimbulkan hepatotoksistas karena mengubah laju biotransformasi dari xenobiotik yang berpotensi menimbulkan efek toksik (Brewer dan Chen, 2017). Salah satu tanda dari hepatotoksistas adalah adanya kerusakan hepatosit, yang dapat dideteksi menggunakan kadar enzim SGOT dan SGPT dalam darah (Nallagangula *et al.*, 2017). Untuk memperoleh data keamanan yang diperlukan dalam pengembangan obat herbal terstandar dan memastikan keberadaan dari hepatotoksistas yang mungkin ditimbulkan oleh antosianin ubi jalar ungu, perlu dilakukan uji toksisitas subkronis oral yang memenuhi standar pengembangan obat herbal terstandar di Indonesia, yaitu



PerKB POM\_No.7 Tahun 2014 tentang Pedoman Uji Toksisitas Nonklinis secara *In Vivo*.

### **3.2 Hipotesis Penelitian**

Pemberian ekstrak etanol ubi jalar (*Ipomoea batatas* L.) varietas Ungu kultivar Gunung Kawi memiliki pengaruh subkronis terhadap fungsi biokimia hati, yang ditandai dengan kadar SGOT dan SGPT, antar kelompok dosis dan jenis kelamin pada *Rattus norvegicus* galur Wistar.

## **BAB IV**

### **Metode Penelitian**

#### **4.1 Rancangan Penelitian**

Rancangan penelitian ini adalah eksperimental murni di laboratorium secara *in vivo*. Penelitian ini menggunakan *Control Group Post Test Design*, yang membandingkan beberapa kelompok perlakuan tikus yang diberi dosis ekstrak etanol ubi jalar ungu yang berbeda.

#### **4.2 Populasi dan Sampel**

##### **4.2.1 Populasi Penelitian**

Populasi penelitian adalah *Rattus norvegicus* galur Wistar yang diperoleh dari Penyedia Hewan Laboratorium D'Wistar, Bandung, Jawa Barat.

##### **4.2.2 Sampel Penelitian**

Sebanyak 80 ekor tikus (40 jantan dan 40 betina) digunakan dalam penelitian ini. Dilakukan penyeleksian tikus dengan kriteria di bawah ini:

###### **4.2.2.1 Kriteria Inklusi**

1. Tikus jenis *Rattus norvegicus* galur Wistar.
2. Sehat dan aktif.
3. Jenis kelamin jantan dan betina.
4. Umur 6-8 minggu saat mulai diberikan perlakuan. Tikus mengalami periode aklimatisasi selama sebelas hari untuk memenuhi kriteria inklusi. Umur tikus dikonfirmasi dengan surat keterangan lahir yang diberikan oleh Penyedia Hewan Laboratorium D'wistar, Bandung, Jawa Barat di Lampiran 3.

5. Berat 120-200 gram saat perlakuan dimulai.
6. Nullipara.
7. Warna bulu putih.

#### **4.2.2.2 Kriteria Eksklusi**

1. Tikus yang mati sebelum penelitian berakhir.
2. Bunting.

#### **4.2.3 Besar Sampel Penelitian**

Besar sampel yang digunakan berdasarkan PerKB POM\_No.7 Tahun 2014 adalah 20 ekor hewan (10 ekor jantan dan 10 ekor betina) untuk setiap kelompok perlakuan (BPOM, 2014). Mengacu kepada persyaratan tersebut, penelitian ini menggunakan 80 ekor tikus, dengan rincian 40 ekor tikus betina dan 40 ekor tikus jantan, yang dibagi menjadi empat kelompok perlakuan yang masing-masing terdiri dari 10 ekor tikus betina dan 10 ekor tikus jantan.

#### **4.2.4 Teknik Pengambilan Sampel**

Pengambilan sampel dilakukan dengan pengambilan acak sederhana (*simple random sampling*). Kandang individu tikus diberi identitas berupa dosis, jenis kelamin, dan nomor urut tikus. Saat tikus tiba di laboratorium, dilakukan pemisahan antara tikus betina dan tikus jantan. Kemudian tikus satu persatu dimasukkan ke dalam kandang yang sesuai dengan label jenis kelamin secara acak.

### **4.3 Tempat dan Waktu Penelitian**

Pembuatan ekstrak etanol ubi jalar ungu dilakukan di Laboratorium Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pengenceran ekstrak sesuai kelompok dosis dilakukan di Laboratorium Fisiologi Fakultas Kedokteran

Universitas Brawijaya. Pemeliharaan, pemaparan ekstrak etanol ubi jalar ungu, dan pembedahan tikus dilakukan di Institut Biosains Universitas Brawijaya, sementara analisis sampel darah dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Penelitian dilaksanakan pada Oktober 2018 hingga Januari 2019, dengan durasi pemaparan ekstrak etanol ubi jalar ungu setiap hari selama 90 hari, yang setara dengan sekitar 3.128 hari manusia atau 8,6 tahun pada manusia, dengan asumsi tikus telah mencapai usia dewasa muda yaitu 8 minggu (Sengupta, 2013). Tikus yang digunakan pada penelitian ini berumur 6-8 minggu pada awal pemberian perlakuan.

#### **4.4 Variabel Penelitian**

##### **4.4.1 Variabel Bebas**

Variabel bebas yang diteliti dalam penelitian ini adalah dosis ekstrak etanol ubi jalar ungu dengan tiga kelompok dosis:

1. Ekstrak etanol ubi ungu dengan dosis 10 mg/kg berat badan.
2. Ekstrak etanol ubi ungu dengan dosis 20 mg/kg berat badan.
3. Ekstrak etanol ubi ungu dengan dosis 40 mg/kg berat badan.

Pemilihan dosis dilakukan berdasarkan PerKBPOM\_No.7 Tahun 2014 dan meliputi penentuan sebuah dosis efektif dan kelipatannya yang membentuk sebuah deret ukur. Penelitian sebelumnya oleh Maharani *et al.* (2014) menggunakan dosis 5 mg/kgBB, 10 mg/kgBB, dan 20 mg/kgBB, sementara Darwatic *et al.* (2017) dan Prakosa *et al.* (2017) menggunakan 10 mg/kgBB, 20 mg/kgBB, dan 80 mg/kgBB. Penelitian ini menggunakan dosis 10 mg/kgBB sebagai dosis efektif dan deret ukur kelipatan 2 (20 mg/kgBB dan 40 mg/kgBB). Dosis 40 mg/kgBB dipilih karena pada dosis 80 mg/kgBB ditemukan efek prooksidan dan

proapoptosis pada sel otak tikus (Prakosa *et al.*, 2017), yang mungkin merupakan efek toksik dari antosianin. Penggunaan dosis 40 mg/kgBB diharapkan dapat memberikan data dosis yang merupakan NOAEL secara lebih spesifik.

#### **4.4.2 Variabel Terikat**

Variabel terikat yang diteliti dalam penelitian ini adalah kadar SGOT dan SGPT pada serum darah *Rattus norvegicus* galur Wistar.

#### **4.4.3 Variabel Kontrol**

Variabel kontrol yang terdapat dalam penelitian ini adalah suhu dan kelembapan ruangan, pakan yang diberikan berupa Susu Pap (*calf starter*), air minum yang diberikan, kondisi kandang, cara pemaparan ekstrak, dan durasi paparan ekstrak etanol ubi jalar ungu.

### **4.5 Definisi Operasional**

1. Bahan uji adalah ekstrak etanol ubi jalar ungu, yang merupakan hasil ekstraksi ubi jalar (*Ipomoea batatas* L.) varietas ungu kultivar Gunung Kawi dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol. Ubi diperoleh dari lereng Gunung Kawi, Dusun Segelan, Desa Baleasri, Kecamatan Ngajum, Kabupaten Malang, Jawa Timur, Indonesia.
2. Hewan coba yang digunakan adalah tikus (*Rattus norvegicus*) galur Wistar berjenis kelamin jantan dan betina yang diperoleh dari Penyedia Hewan Laboratorium D'Wistar, Bandung, Jawa Barat.
3. Uji toksisitas subkronis oral 90 hari adalah suatu pengujian untuk mendeteksi efek toksik yang muncul setelah pemberian sediaan bahan uji dengan dosis berulang yang diberikan secara oral pada hewan uji selama

sebagian umur hewan, tetapi tidak lebih dari 10% seluruh umur hewan selama 90 hari (BPOM, 2014).

4. SGOT dan SGPT diukur dari serum menggunakan spektrofotometri (Huang *et al.*, 2006).

#### **4.6 Instrumen Penelitian**

##### **4.6.1 Bahan Penelitian**

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari *Rattus norvegicus* galur Wistar sebanyak 80 ekor dengan rincian 40 ekor tikus jantan dan 40 ekor tikus betina, pakan standar jenis Susu Pap (*calf starter*) Comfeed dengan informasi nilai gizi terlampir dalam Lampiran 2, air mineral isi ulang, sekam kulit kayu, sarung tangan, masker, ketamine dosis 0,3 mL/kgBB, NaCl 0,9%, dan ekstrak etanol ubi jalar ungu yang diperoleh dari isolasi dan purifikasi *Ipomoea batatas* L. varietas Ungu kultivar Gunung Kawi yang dilakukan di Laboratorium Program Studi Farmasi FKUB. Ekstraksi dan fraksinasi dilakukan oleh Bachtiar Rifai Pratita Ihsan, S. Farm., M. Farm., Apt., Birrul Walidain Hidayah, dan Doya Fitri Anggraini dari Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

##### **4.6.2 Alat Penelitian**

Alat yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari kandang plastik, tempat pakan, botol air minum, sonde, jarum suntik, spuit 10 mL *disposable*, *vacutainer* merah (*clotting tube*) dan ungu (berisi antikoagulan EDTA), tabung falcon 25 mL, mikropipet, mikrotube, sentrifuge, alat bedah, papan parafin, dan tabung organ berisi formaldehida 10%.

## **4.7 Metode Pengumpulan Data**

### **4.7.1 Metode Pembuatan Ekstrak Etanol Ubi Jalar Ungu**

Ubi jalar ungu segar dikeringkan dan dihaluskan menjadi bubuk, lalu dimaserasi menggunakan etanol 80% sebanyak tiga kali dan dikumpulkan serta dikeringkan. Ekstrak kemudian difraksinasi dengan metode ekstraksi cair-cair menggunakan pelarut diklorometana, etil asetat, dan n-butanol. Hasil fraksi diklorometana, etil asetat, n-butanol dan air dikeringkan dan dilakukan profil kromatografi lapis tipis (KLT) dengan optimasi terhadap fase gerak dari KLT dengan menggunakan fase diam silika GF240. Hasil eluasi diamati pada UV 254 nm dan 366 nm. Dilakukan derivatisasi dengan H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 10%, kemudian diamati pada sinar tampak dan UV 366 nm. Fraksi yang mengandung antosianin digunakan untuk tahapan penelitian selanjutnya.

### **4.7.2 Metode Pengenceran Ekstrak Etanol Ubi Jalar Ungu**

Pengenceran dilakukan oleh Umi Salamah, Amd. di Laboratorium Faal Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Dosis yang diberikan kepada tikus dihitung berdasarkan berat badan tikus (menggunakan berat badan standar 200 gram) untuk menentukan berapa jumlah ekstrak yang diencerkan. Ekstrak etanol ubi jalar ungu ditimbang sesuai berat yang telah dihitung, dipindahkan ke dalam tabung *falcon* sesuai dosisnya, dan dilarutkan dengan akuades steril sebanyak 20 mL. Kemudian isi tabung falcon dicampur menggunakan vortex sampai tidak ada gumpalan dalam tabung. Ekstrak etanol ubi jalar ungu yang telah diencerkan dibawa dalam kardus yang tertutup ke Institut Biosains dan disimpan di dalam lemari es sampai waktu pemberian.

#### **4.7.3 Metode Aklimatisasi dan Pemeliharaan Tikus**

Sebelum tikus tiba di laboratorium, kandang dipersiapkan dan diisi sekam, pakan Susu Pap, dan botol minum. Kandang dilabel sesuai jenis kelamin dan dosis perlakuan. Tikus dimasukkan ke dalam kandang individu sesuai jenis kelamin, dengan penentuan dosis perlakuan secara acak. Periode aklimatisasi dilakukan selama sebelas hari sebelum diberikan perlakuan. Tikus diberi pakan dan minum setiap hari, dan sisa pakan dan minum setiap tikus dicatat. Kandang diganti sekamnya setiap dua hari sekali. Perilaku tikus dicatat setiap hari dan mencakup mortalitas, kondisi kulit dan bulu, keadaan mata, keadaan membran mukosa, salivasi, letargi, tidur, koma, kejang, tremor, diare, dan kelemahan tubuh. Berat badan tikus ditimbang setiap minggu dan dicatat. Tikus yang ditemukan mati segera dinekropsi sebelum terjadi kekakuan dan organnya diamati untuk menentukan sebab kematian.

#### **4.7.4 Metode Pemaparan Ekstrak Etanol Ubi Jalar Ungu dengan Sonde**

Pemaparan ekstrak dilakukan oleh Bayu dari Laboratorium Biosains Universitas Brawijaya. Ekstrak etanol ubi jalar ungu dikeluarkan dari lemari es dan dibiarkan di suhu ruangan selama beberapa menit sebelum pemberian. Sonde besi dipasangkan pada spuit *disposable* ukuran 5 mL dan ekstrak etanol ubi jalar ungu diambil ke dalam spuit. Sarung tangan kain dipakai untuk memegang tikus. Tikus difiksasi dan dibuka mulutnya menggunakan tangan kiri, sementara sonde dimasukkan ke dalam esofagus dan lambung tikus dengan tangan kanan. Sebanyak 1 mL ekstrak dimasukkan ke dalam lambung tikus. Kelompok kontrol diberikan sonde 1 mL akuades steril.



Setelah ekstrak masuk ke dalam lambung, sonde dikeluarkan dan tikus dikembalikan ke kandang.

#### **4.7.5 Metode Pembedahan Tikus dan Pengambilan Darah**

Pembedahan dilakukan oleh Farid dari Laboratorium Biosains Universitas Brawijaya. Tikus dipuasakan 24 jam sebelum pembedahan. Berat badan semua tikus ditimbang dan dicatat pada tabel berat badan. Sebelum pembedahan, semua spuit dan vacutainer diberi label kode tikus. Tikus diinjeksi dengan ketamine 0,3mL/kgBB sebagai anestesi, lalu dilakukan *sacrifice* dengan teknik dislokasi leher sebelum dibedah. Tikus difiksasi pada papan bedah dengan menusukkan jarum pada keempat ekstremitas tikus. Insisi dilakukan pada tikus dengan pisau bedah dari perut hingga dada, kemudian dilanjutkan hingga ketiak dari masing-masing ekstremitas tikus. Darah diambil langsung dari ventrikel kiri jantung tikus menggunakan spuit 10cc sebanyak 5 mL. Sebanyak 2 mL darah dipindahkan dalam *vacutainer* dengan antikoagulan EDTA untuk pemeriksaan darah lengkap dan 3 mL sisanya dimasukkan dalam *clotting tube* (*vacutainer* tutup merah). Setelah darah dalam *clotting tube* menggumpal, dilakukan sentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 30 menit. Serum dari hasil sentrifugasi dipindahkan ke dalam *microtube*, dimasukkan dalam kontainer berisi es dan disimpan dalam suhu -20°C sebelum dilakukan pemeriksaan biokimia klinis. Pemrosesan sampel darah dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Setelah pembedahan selesai, bangkai tikus dalam plastik diserahkan kepada pihak yang berwenang dari Laboratorium Biosains Universitas Brawijaya untuk proses insinerasi dalam *incinerator* Rumah Sakit Universitas Brawijaya.

Penelitian ini adalah penelitian payung yang mengkaji efek toksik dari ekstrak etanol ubi jalar ungu terhadap berbagai parameter. Parameter biokimia klinis yang diperiksa meliputi kadar glukosa, kolesterol total, trigliserida, blood urea nitrogen (BUN), kreatinin, SGOT, dan SGPT (BPOM, 2014). Penelitian ini akan secara khusus membahas kadar SGOT dan SGPT.

#### **4.7.6 Metode Analisis SGOT dan SGPT Menggunakan Spektrofotometri**

Spektrofotometri adalah metode untuk mengukur konsentrasi zat berdasarkan perubahan absorbansi dari suatu larutan yang direaksikan sehingga menghasilkan kekeruhan atau warna dengan konsentrasi tertentu (Hsueh *et al.*, 2011). Untuk mengukur kadar SGPT, piruvat hasil transaminasi alanin diubah oleh laktat dehidrogenase untuk menghasilkan konsentrasi NADH, dan perubahan konsentrasi NADH tersebut akan diukur sebagai perubahan absorbansi dengan cahaya ultraviolet panjang gelombang 340 nm (Hsueh *et al.*, 2011). Untuk menentukan kadar SGOT, kadar  $\alpha$ -oksoglutarat ditentukan dari reaksi transaminasi L-glutamat dan oksaloasetat yang di dalam mediumnya juga terdapat enzim hidrosiglutarat dehidrogenase dan NADH, dan penurunan absorbansi diukur pada panjang gelombang 340 nm (Huang *et al.*, 2006).

#### **4.8 Pengolahan Data**

Data kadar SGOT dan SGPT dinyatakan dalam rata-rata  $\pm$  simpangan baku (*mean  $\pm$  standard deviation*). Data variabel bebas bertipe ordinal dan variabel terikat bertipe numerik rasio. Analisis data dilakukan dengan membandingkan perbedaan antar kelompok dosis (*within groups*) dan antar jenis kelamin (*between groups*). Data diuji normalitasnya dengan *Shapiro-*



## BAB V

### Hasil Penelitian dan Analisis Data

#### 5.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini memiliki tujuan akhir mengetahui adanya efek toksik pemberian ekstrak etanol ubi jalar (*Ipomoea batatas* L.) varietas ungu kultivar Gunung Kawi terhadap fungsi biokimia hati yang dilihat dari peningkatan kadar SGOT dan SGPT *Rattus norvegicus* galur Wistar. Tikus melalui fase aklimatisasi selama 11 hari, kemudian menerima sonde ekstrak etanol setiap hari selama 90 hari. Sonde dilakukan oleh teknisi yang mempunyai kompetensi dan jumlah cairan yang diberikan sesuai dengan dosis yang ditentukan di awal penelitian. Terdapat empat kelompok dosis yang digunakan dalam penelitian ini, yaitu kontrol (0 mg/kgBB), 10 mg/kgBB, 20 mg/kgBB, dan 40 mg/kgBB, dengan 10 tikus betina dan 10 tikus jantan untuk setiap kelompok dosis. Setelah 90 hari sonde, tikus dibedah dan darah tikus diambil dari jantung untuk pemeriksaan kadar SGOT dan SGPT. Hasil SGOT dan SGPT masing-masing tikus tercantum dalam Lampiran 5 hingga 8, sedangkan rata-rata dan simpangan baku SGOT dan SGPT ditampilkan dalam tabel di bawah ini.

**Tabel 5.1.** Rata-rata Kadar SGOT Tikus (U/L)

Parameter	Kontrol	10 mg/kgBB	20 mg/kgBB	40 mg/kgBB
Betina	137,11 ± 39,94	133,60 ± 50,78	139,00 ± 37,38	129,40 ± 27,96
Jantan	185,22 ± 65,76	155,30 ± 44,39	167,90 ± 30,23	137,17 ± 33,10
Total	161,17 ± 58,30	144,45 ± 47,74	154,21 ± 36,02	132,31 ± 29,14

**Tabel 5.2.** Rata-rata Kadar SGPT Tikus (U/L)

Parameter	Kontrol	10 mg/kgBB	20 mg/kgBB	40 mg/kgBB
Betina	66,67 ± 14,08	75,70 ± 34,30	61,78 ± 12,20	61,00 ± 7,12
Jantan	78,56 ± 11,14	76,70 ± 13,20	77,60 ± 11,09	80,67 ± 13,97
Total	72,61 ± 13,75	76,20 ± 25,30	70,11 ± 13,91	68,37 ± 13,86

## 5.2 Analisis Data

Data dianalisis menggunakan perangkat lunak SPSS for Windows 25.0. Penelitian ini memiliki variabel bebas berupa dosis pemberian ekstrak etanol ubi jalar ungu dengan skala ordinal, sementara variabel terikatnya berupa nilai SGOT dan SGPT, yang keduanya berskala numerik. Semua variabel yang terlibat dalam penelitian tidak berpasangan dan terdapat 2 kelompok atau lebih dalam masing-masing variabel. Analisis statistik dilakukan untuk membandingkan data antar kelompok dosis dalam satu kelompok jenis kelamin (jantan atau betina) dan antar jenis kelamin dalam satu kelompok dosis yang sama.

### 5.2.1 Analisis Kadar SGOT

Analisis awal dari data kadar SGOT adalah dengan uji normalitas dengan *Shapiro-Wilk Test* serta uji homogenitas *Levene Test*. Analisis statistik antar kelompok dosis akan dilanjutkan menggunakan uji parametrik *One-Way ANOVA* bila data terbukti homogen dan mempunyai distribusi normal. Jika data terbukti tidak terdistribusi normal atau tidak homogen, analisis statistik akan menggunakan uji nonparametrik *Kruskal-Wallis Test*. Analisis data kadar SGOT antar jenis kelamin dilakukan menggunakan *unpaired t-Test* bila data terdistribusi normal dan homogen atau *Mann-Whitney Test* bila kriteria normalitas dan/atau homogenitas tidak terpenuhi.

- Uji Normalitas

Uji normalitas berfungsi untuk melihat distribusi dari data. Uji *Shapiro-Wilk* digunakan karena jumlah data dalam masing-masing kelompok dosis kurang dari 50. Hasil lengkap uji *Shapiro-Wilk* dicantumkan dalam Lampiran 9. Hasil uji *Shapiro-Wilk* menunjukkan bahwa terdapat satu kelompok dosis (10 mg/kgBB) yang tidak terdistribusi normal, baik pada tikus betina maupun tikus jantan, sementara data kelompok kontrol, 20 mg/kgBB, dan 40 mg/kgBB pada tikus betina dan jantan mengikuti distribusi normal.

- Uji Homogenitas

Uji homogenitas digunakan untuk mengetahui variansi data hasil penelitian. Hasil uji homogenitas menggunakan *Levene Test* secara lengkap terdapat pada Lampiran 10. Untuk data kadar SGOT, didapatkan  $p > 0,05$  dari semua kelompok dosis, yang menunjukkan bahwa data homogen. Karena data homogen namun terdapat kelompok dosis yang tidak terdistribusi normal, analisis statistik antar kelompok dosis untuk kadar SGOT dilanjutkan menggunakan uji nonparametrik *Kruskal-Wallis Test*. Untuk menganalisis data antar jenis kelamin, data kelompok dosis 10 mg/kgBB yang tidak terdistribusi normal dianalisis menggunakan uji nonparametrik *Mann-Whitney Test*, dan data kelompok kontrol, 20 mg/kgBB, dan 40 mg/kgBB yang terdistribusi normal diuji menggunakan *unpaired t-Test*.

- Uji Parametrik: *unpaired t-Test* dan Uji Nonparametrik: *Kruskal-Wallis Test* dan *Mann-Whitney Test*

Uji nonparametrik *Kruskal-Wallis Test* digunakan untuk menentukan adanya perbedaan yang signifikan secara statistik antar keempat kelompok dosis ekstrak etanol ubi jalar ungu (kontrol, 10mg/kgBB, 20mg/kgBB, dan 40mg/kgBB). Hipotesis nol ( $H_0$ ) yang diajukan untuk analisis ini adalah “Tidak didapatkan adanya perbedaan peringkat rata-rata kadar SGOT secara signifikan antar kelompok dosis”.  $H_0$  diterima apabila nilai  $p > 0,05$  (*confidence interval* 95%) dan ditolak apabila  $p < 0,05$ . Pengujian *Kruskal-Wallis* secara lengkap terdapat pada Lampiran 11. Hasil uji *Kruskal-Wallis* untuk parameter kadar SGOT adalah  $p = 0,577$  untuk kelompok tikus betina dan  $p = 0,236$  untuk kelompok tikus jantan. Kedua nilai  $p$  tersebut melebihi nilai kritis 0,05, sehingga  $H_0$  diterima. Kesimpulan yang dapat ditarik adalah tidak terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok dosis mengenai rata-rata kadar SGOT.

Uji parametrik *unpaired t-Test* dan uji nonparametrik *Mann-Whitney Test* digunakan untuk melihat perbedaan statistik yang signifikan di antara kelompok tikus betina dan jantan.  $H_0$  yang diajukan untuk *unpaired t-Test* adalah “Tidak didapatkan perbedaan rata-rata kadar SGOT secara signifikan antar jenis kelamin” dan untuk *Mann-Whitney test* adalah “Tidak didapatkan perbedaan peringkat rata-rata kadar SGOT secara signifikan antar jenis kelamin”. *Confidence interval* yang digunakan adalah 95%, sehingga  $H_0$  akan diterima jika nilai  $p > 0,05$  dan ditolak jika nilai  $p < 0,05$ . Hasil uji secara lengkap

terdapat pada Lampiran 13. Nilai p dari *unpaired t-Test* dan uji *Mann-Whitney* tercantum dalam tabel berikut:

**Tabel 5.3.** Nilai p *unpaired t-Test* dan uji *Mann-Whitney* (SGOT)

Kelompok dosis (jumlah tikus jantan/jumlah tikus betina)	p
Kontrol (9/9)	0,079
<sup>a</sup> 10 mg/kgBB (10/10)	0,075
20 mg/kgBB (10/9)	0,080
40 mg/kgBB (6/10)	0,623

Keterangan: <sup>a</sup> data kelompok ini dianalisis menggunakan *Mann-Whitney test*. Data kelompok lainnya dianalisis menggunakan *unpaired t-Test*.

Hasil uji dari *unpaired t-Test* dan *Mann-Whitney test* adalah tidak didapatkan adanya perbedaan yang signifikan dari rata-rata kadar SGOT antar jenis kelamin pada setiap kelompok dosis.

### 5.2.2 Analisis Kadar SGPT

Data kadar SGPT juga diolah dengan uji normalitas *Shapiro-Wilk Test* dan dilanjutkan dengan uji homogenitas *Levene Test*. Analisis statistik antar kelompok dosis akan dilanjutkan dengan uji parametrik *One-Way ANOVA* bila data terbukti homogen dan mempunyai distribusi normal, atau uji nonparametrik *Kruskal-Wallis Test* bila data tidak terdistribusi normal atau tidak homogen. Analisis statistik antar jenis kelamin dilakukan menggunakan *unpaired t-Test* bila kriteria normalitas dan homogenitas terpenuhi atau *Mann-Whitney Test* bila salah satu atau keduanya tidak terpenuhi.

- Uji Normalitas

Hasil rinci uji *Shapiro-Wilk* untuk kadar SGPT terdapat dalam Lampiran 9. Terdapat satu kelompok dosis (10 mg/kgBB) yang tidak terdistribusi normal pada tikus betina (dengan  $p < 0,05$ ), sementara



data seluruh kelompok lainnya pada tikus betina dan jantan mengikuti distribusi normal ( $p > 0,05$ ).

- Uji Homogenitas

Hasil uji homogenitas untuk kadar SGPT terdapat pada Lampiran 10. Dari *Levene Test* didapatkan  $p > 0,05$  dari semua kelompok dosis, sehingga dapat disimpulkan bahwa data homogen. Karena data kadar SGPT tikus betina homogen namun ada satu kelompok dosis yang tidak terdistribusi normal, analisis statistik antar kelompok dosis dilanjutkan dengan uji nonparametrik *Kruskal-Wallis Test*. Analisis statistik antar kelompok dosis tikus jantan dilanjutkan dengan uji parametrik *One-Way ANOVA* karena data terdistribusi normal dan homogen. Untuk menganalisis data antar jenis kelamin, data kelompok dosis 10 mg/kgBB yang tidak terdistribusi normal dianalisis menggunakan *Mann-Whitney Test*, dan data kelompok lain yang terdistribusi normal dianalisis menggunakan *unpaired t-Test*.

- Uji Parametrik: *One-Way ANOVA* dan *unpaired t-Test* dan Uji Nonparametrik: *Kruskal-Wallis Test* dan *Mann-Whitney Test*

Uji parametrik *One-Way ANOVA* dan uji nonparametrik *Kruskal-Wallis Test* bertujuan untuk melihat apakah terdapat perbedaan rata-rata kadar SGPT antar kelompok dosis ekstrak etanol ubi jalar ungu yang bermakna secara statistik.  $H_0$  yang diajukan untuk *One-Way ANOVA* adalah "Tidak didapatkan adanya perbedaan rata-rata kadar SGPT secara signifikan antar kelompok dosis" dan untuk *Kruskal-Wallis Test* adalah "Tidak didapatkan adanya perbedaan peringkat rata-rata kadar SGPT secara signifikan antar kelompok

dosis”, yang diterima apabila nilai  $p > 0,05$  dan ditolak apabila  $p < 0,05$ . Hasil uji *One-Way ANOVA* dan *Kruskal-Wallis* secara lengkap tercantum pada Lampiran 11. Untuk parameter kadar SGPT, nilai  $p$  adalah 0,318 untuk kelompok tikus betina (dengan uji *Kruskal-Wallis*) dan 0,934 untuk kelompok tikus jantan (dengan uji *One-Way ANOVA*). Karena kedua nilai  $p$  untuk analisis ini  $> 0,05$ ,  $H_0$  diterima dan tidak terdapat perbedaan rata-rata kadar SGPT antar kelompok dosis yang bermakna secara statistik.

Uji parametrik *unpaired t-Test* dan uji nonparametrik *Mann-Whitney Test* akan menunjukkan jika ada perbedaan statistik yang signifikan di antara kelompok tikus betina dan jantan.  $H_0$  yang diajukan untuk *unpaired t-Test* adalah “Tidak didapatkan perbedaan rata-rata kadar SGPT secara signifikan antar jenis kelamin” dan untuk *Mann-Whitney Test* adalah “Tidak didapatkan perbedaan peringkat rata-rata kadar SGPT secara signifikan antar jenis kelamin”, dan  $H_0$  akan diterima jika nilai  $p > 0,05$  dan ditolak jika nilai  $p < 0,05$ . Hasil uji lengkap tercantum dalam Lampiran 13. Nilai  $p$  dari uji *Mann-Whitney* tercantum dalam tabel berikut:

**Tabel 5.4.** Nilai  $p$  *unpaired t-Test* dan uji *Mann-Whitney* (SGPT)

Kelompok dosis (jumlah tikus jantan/jumlah tikus betina)	$p$
Kontrol (9/9)	0,064
<sup>a</sup> 10 mg/kgBB (10/10)	0,218
20 mg/kgBB (10/9)	0,009
40 mg/kgBB (6/10)	0,002

Keterangan: <sup>a</sup> data kelompok ini dianalisis menggunakan *Mann-Whitney test*. Data kelompok lainnya dianalisis menggunakan *unpaired t-Test*. Nilai  $p$  yang signifikan diberi latar belakang hijau.

Hasil uji dari *unpaired t-Test* dan *Mann-Whitney test* untuk kadar SGPT adalah terdapat perbedaan yang signifikan pada rata-rata kadar SGPT antara tikus jantan dan betina dalam kelompok dosis 20 mg/kgBB dan 40 mg/kgBB. Tidak didapatkan adanya perbedaan yang signifikan dari rata-rata kadar SGPT antar jenis kelamin pada kelompok kontrol dan dosis 10 mg/kgBB.

## BAB VI

### Pembahasan

#### 6.1 Pendahuluan

Tujuan dari penelitian ini adalah melihat efek pemberian ekstrak etanol ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.) kultivar Gunung Kawi terhadap kadar enzim SGOT dan SGPT *Rattus norvegicus* galur Wistar. Penelitian ini adalah penelitian eksperimental murni secara *in vivo* menggunakan *Control Group Post Test Design* dengan empat kelompok perlakuan, yaitu kelompok kontrol negatif dan tiga kelompok dosis yaitu 10 mg/kgBB, 20 mg/kgBB, dan 40 mg/kgBB. Dosis ekstrak etanol ubi jalar ungu diberikan secara oral dengan sonde selama 90 hari, dan kelompok kontrol diberikan akuades. Terdapat dua puluh tikus yang terdiri atas sepuluh tikus jantan dan sepuluh tikus betina pada masing-masing kelompok, namun hanya 73 data yang dianalisis karena tujuh ekor tikus dieksklusi (rincian di Lampiran 4). Kadar SGOT dan SGPT diperoleh dari analisis serum tikus dari darah segar yang diperoleh saat pembedahan tikus dengan metode *cardiac puncture*. Rentang normal SGOT yang digunakan dalam penelitian ini adalah 40-210 U/L (Hasan *et al.*, 2018; Krisnansari *et al.*, 2014; Nurfatwa, 2018). Nilai normal SGPT yang digunakan dalam penelitian ini adalah 10-55 U/L (Hasan *et al.*, 2018; Krisnansari *et al.*, 2014; Nurfatwa, 2018).

#### 6.2 Kadar SGOT *Rattus norvegicus* Galur Wistar

Rata-rata kadar SGOT keseluruhan cenderung menurun seiring dengan peningkatan dosis ekstrak etanol ubi ungu, dimulai dari  $161,17 \pm 58,30$  U/L pada kelompok kontrol, lalu  $154,21 \pm 36,02$  U/L pada kelompok dosis 20 mg/kgBB,

144,45 ± 47,74 U/L untuk dosis 10 mg/kgBB, dan terakhir 132,31 ± 29,14 U/L pada kelompok dosis 40 mg/kgBB. Rata-rata kadar SGOT pada kelompok tikus jantan juga mengikuti pola yang sama dengan rata-rata keseluruhan, namun terdapat perbedaan urutan pada kelompok tikus betina, yaitu rata-rata kadar SGOT tertinggi dijumpai pada kelompok dosis 20 mg/kgBB (139,00 ± 37,38 U/L), disusul dengan kelompok kontrol (137,11 ± 39,94 U/L), dosis 10 mg/kgBB (133,60 ± 50,78 U/L), dan 40 mg/kgBB (129,40 ± 27,96 U/L). Secara umum, nilai rata-rata tersebut masih berada di bawah batas atas normal kadar SGOT tikus Wistar yang digunakan dalam penelitian ini, tanpa perbedaan yang signifikan ( $p = 0,577$  untuk kelompok tikus betina dan  $p = 0,236$  untuk kelompok tikus jantan). Tidak ditemukan perbedaan antara tikus jantan dan betina yang dikelompokkan sesuai kelompok dosis yang signifikan ( $p = 0,079$  untuk kelompok kontrol,  $0,075$  untuk dosis 10 mg/kgBB,  $0,080$  untuk dosis 20 mg/kgBB, dan  $0,623$  untuk dosis 40 mg/kgBB). Pada penelitian ini, beberapa data SGOT individu tikus melebihi batas atas normal, yang mungkin disebabkan oleh variasi atau faktor lain di luar pemberian ekstrak etanol ubi jalar ungu. Ekstrak etanol ubi jalar ungu diduga memberikan perlindungan terhadap kerusakan hepatosit yang menyebabkan kenaikan SGOT dalam penelitian ini, yang terlihat dari lebih rendahnya rata-rata kadar SGOT pada kelompok dosis 40 mg/kgBB dibandingkan dosis lain.

Temuan penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Darwish *et al.* (2010), yang menemukan pemberian ekstrak air ubi jalar ungu tidak menyebabkan peningkatan kadar SGOT melebihi batas atas normal dari semua kelompok tikus, dan pemberian ekstrak air ubi jalar ungu pada tikus yang diberi radiasi gamma seluruh tubuh sebesar 0.5 Gy/hari menurunkan kadar SGOT secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol dan kelompok yang

hanya diberi radiasi. Penelitian terhadap antosianin kentang ungu (*Solanum tuberosum* L.), tanaman yang tergolong dalam ordo yang sama dengan ubi jalar ungu, menunjukkan bahwa antosianin kentang ungu menurunkan kadar SGOT pada mencit Kunming yang diberikan alkohol untuk menginduksi kerusakan hati (Jiang *et al.*, 2015).

Tumbuhan lain dengan kadar antosianin tinggi juga telah diteliti mengenai efek ekstraknya terhadap kadar SGOT tikus yang terpapar kondisi yang dapat meningkatkan stres oksidatif dan memicu kerusakan hepatosit. Ekstrak etanol kedelai hitam (*Glycine max* L.) menurunkan kadar SGOT secara signifikan pada tikus yang diberi perlakuan aktivitas renang maksimal selama 45-50 menit dibandingkan tikus yang melakukan renang tanpa diberikan ekstrak, dan efek penurunan kadar SGOT berbanding lurus dengan dosis (Danuyanti dan Resnhaleksmana, 2018). Di sisi lain, ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) yang diberikan selama 28 hari sebelum satu hari aktivitas fisik maksimal tidak menurunkan kadar SGOT darah setelah aktivitas fisik secara signifikan (Siahaan *et al.*, 2019). Antosianin dari bluberi (*Vaccinium uliginosum* L.) dapat menurunkan kadar SGOT serum tikus yang diberikan antosianin sebelum diinduksi kerusakan hati dengan karbon tetraklorida secara signifikan (Chen *et al.*, 2012).

Dalam penelitian yang mengkaji efek antosianin terhadap kadar SGOT, penurunan kadar SGOT dijelaskan sebagai hasil dari meningkatnya kemampuan sel untuk menangani stres oksidatif, karena antosianin memiliki sifat antioksidan yang tergolong kuat. Salah satu sumber stres oksidatif pada sel adalah peroksidasi lemak, yang menghasilkan radikal bebas oksigen. Ubi jalar ungu mengandung komponen polifenol dan flavonoid, termasuk antosianin, yang

memiliki kemampuan menekan peroksidasi lemak dan meningkatkan *scavenging*, yang mampu mencegah kerusakan membran sel dan mitokondria, sehingga mencegah pelepasan SGOT dari hepatosit. Antosianin juga mencegah terjadinya kerusakan hati dengan meningkatkan aktivitas SOD, katalase, dan GPx, enzim-enzim yang mereduksi radikal bebas dan mengkonjugasikannya menjadi molekul stabil sehingga beban oksidatif sel berkurang (Darwish *et al.*, 2010; Jiang *et al.*, 2015; Siahaan *et al.*, 2019). Di sisi lain, terdapat potensi toksisitas dari antosianin yang terkandung dalam tumbuhan, yang dideskripsikan oleh Fakeye *et al.* (2008) menggunakan uji toksisitas selama 90 hari dengan bahan uji ekstrak bunga rosela (*Hibiscus sabdariffa*), hewan uji tikus Charles Foster jantan, dan dosis uji 300 mg/kgBB dan 2000 mg/kgBB (lebih dari 10.000 kali dosis yang biasa dikonsumsi manusia). Tikus yang diberi ekstrak mengalami peningkatan SGOT yang signifikan pada 7 hari pertama pemberian ekstrak air dan ekstrak 50% etanol, yang kemudian menurun (Fakeye *et al.* 2008).

### **6.3 Kadar SGPT *Rattus norvegicus* Galur Wistar**

Data rata-rata kadar SGPT memiliki pola yang berbeda pada tikus betina dan jantan. Pada tikus betina, kelompok dosis 10 mg/kgBB memiliki rata-rata kadar SGPT tertinggi ( $75,70 \pm 34,30$  U/L), disusul dengan kelompok kontrol ( $66,67 \pm 14,08$  U/L), dosis 20 mg/kgBB ( $61,78 \pm 12,20$  U/L), dan dosis 40 mg/kgBB ( $61,00 \pm 7,12$  U/L). Rata-rata kadar SGPT tertinggi pada kelompok jantan adalah pada dosis 40 mg/kgBB ( $80,67 \pm 13,97$  U/L), kemudian kelompok kontrol ( $78,56 \pm 11,14$  U/L), dosis 20 mg/kgBB ( $77,60 \pm 11,09$  U/L), dan terendah adalah kelompok dosis 10 mg/kgBB ( $76,70 \pm 13,20$  U/L). Bila data tikus jantan dan betina setiap kelompok dosis digabungkan, kelompok dosis dengan rata-rata kadar SGPT tertinggi adalah 10 mg/kgBB ( $76,20 \pm 25,30$  U/L), diikuti dengan

kelompok kontrol ( $72,61 \pm 13,75$  U/L), dosis 20 mg/kgBB ( $70,11 \pm 13,91$  U/L), dan terakhir dosis 40 mg/kgBB ( $68,37 \pm 13,86$  U/L). Rata-rata kadar SGPT semua kelompok dosis lebih tinggi dari nilai normal SGPT yang digunakan dalam penelitian ini, namun kenaikan ini tidak signifikan dengan nilai  $p = 0,318$  untuk kelompok tikus betina dan  $p = 0,934$  untuk kelompok tikus jantan. Kadar SGPT tidak berbeda secara signifikan pada perbandingan antar jenis kelamin untuk tikus kelompok kontrol ( $p = 0,064$ ) dan dosis 10 mg/kgBB ( $p = 0,218$ ), namun terdapat perbedaan yang signifikan pada kelompok dosis 20 mg/kgBB ( $p = 0,009$ ) dan 40 mg/kgBB ( $p = 0,002$ ). Rata-rata kadar SGPT memiliki variasi kelompok dosis dengan rerata kadar tertinggi dan terendah pada setiap jenis kelamin, dengan perbedaan antar kelompok dosis yang tidak signifikan. Terdapat perbedaan kadar SGPT yang signifikan antar jenis kelamin pada kelompok dosis 20 mg/kgBB dan 40 mg/kgBB, tetapi kenaikan SGPT tidak mencapai tiga kali batas atas normal.

Perbedaan antar jenis kelamin ini berkebalikan dengan penelitian yang dilakukan oleh Shimada *et al.*, (2012), yang menemukan pemberian injeksi kadmium meningkatkan kadar SGPT secara signifikan pada tikus F344 betina namun tidak pada tikus jantan. Tikus yang mengalami ovariectomi sebelum sekresi estrogen dan progesteron meningkat secara alami (pada usia 6 minggu) tidak mengalami hepatotoksitas karena kadmium, dan pemberian progesteron atau  $\beta$ -estradiol menghilangkan efek proteksi dari ovariectomi (Shimada *et al.*, (2012). Pada manusia, Mennecozzi *et al.* (2015) menemukan pemberian verapamil meningkatkan kadar ROS pada hepatosit primer dari subyek perempuan lebih tinggi dibandingkan dengan hepatosit dari subyek laki-laki dan pemberian diklofenak meningkatkan ROS secara signifikan pada hepatosit



perempuan pascamenopause, namun tidak pada perempuan pramenopause dan laki-laki. Namun, penelitian ini juga melaporkan pemberian asetaminofen meningkatkan kadar ROS pada hepatosit laki-laki yang signifikan dibandingkan dengan hepatosit perempuan (Mennecozzi *et al.*, 2015). Penelitian lain menyatakan bahwa angka kejadian gagal hati akut karena asetaminofen lebih tinggi pada wanita di Amerika Serikat, yang disebabkan oleh tingginya kejadian overdosis, penggunaan asetaminofen bersamaan dengan sedatif dan golongan opioid yang lebih sering, dan adanya perbedaan aktivitas glukuronidasi pada pria dan wanita yang dapat dihilangkan dengan pemberian pil kontrasepsi (Rubin *et al.*, 2018). Perbedaan kemampuan metabolisme hati antar jenis kelamin juga dideskripsikan oleh Yang *et al.* (2012) menggunakan analisis gen metabolisme dan transporter obat, dan ditemukan bahwa obat yang merupakan substrat dari CYP3A4 memiliki *clearance* yang lebih tinggi secara signifikan pada wanita, yang menandakan ekspresi CYP3A4 yang lebih tinggi pada wanita, sehingga dapat mengurangi kejadian toksisitas obat karena overdosis. Ekstrak etanol ubi jalar ungu mungkin mengalami metabolisme melalui jalur sitokrom yang terekspresi lebih tinggi pada jenis kelamin betina, sehingga memiliki peluang yang lebih kecil untuk menimbulkan hepatotoksitas.

Perubahan kadar SGPT antar kelompok dosis dalam penelitian ini memiliki perbedaan yang mencolok dibandingkan penelitian sebelumnya. Darwish *et al.* (2010) menggunakan ekstrak air ubi jalar ungu untuk melihat efeknya pada tikus yang diberi radiasi gamma seluruh tubuh dengan dosis 0.5 Gy/hari. Pemberian ekstrak air ubi jalar ungu menurunkan kadar SGPT secara signifikan dibanding kelompok kontrol dan kelompok yang hanya diberi radiasi. Penelitian lain yang menggunakan antosianin kentang ungu pada mencit

Kunming yang diberikan alkohol menunjukkan penurunan kadar SGPT yang signifikan, yang menandakan adanya efek protektif dari antosianin kentang ungu terhadap efek hepatotoksik dari alkohol (Jiang *et al.*, 2015).

Selain ubi jalar ungu dan kentang ungu, tanaman dengan kandungan antosianin lainnya telah diteliti untuk melihat pengaruhnya terhadap integritas hepatosit dan SGPT. Ekstrak etanol kedelai hitam (*Glycine max* L.) yang diberikan kepada tikus dengan tantangan aktivitas fisik renang maksimal menurunkan kadar SGPT secara signifikan dibandingkan dengan tikus dengan perlakuan renang tanpa diberikan ekstrak, dan penurunan kadar SGPT semakin meningkat seiring dengan peningkatan dosis (Danuyanti dan Resnhaleksmana, 2018). Antosianin bluberi (*Vaccinium uliginosum* L.) yang diberikan kepada tikus sebelum induksi karbon tetraklorida dapat menurunkan kadar SGPT secara signifikan (Chen *et al.*, 2012). Sementara itu, ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) yang diberikan selama 28 hari sebelum satu hari aktivitas fisik maksimal dalam bentuk renang menurunkan kadar SGPT darah secara signifikan dibandingkan dengan kelompok yang hanya diberikan perlakuan renang, namun tidak signifikan bila dibandingkan dengan kelompok yang hanya menerima ekstrak tanpa perlakuan renang (Siahaan *et al.*, 2019).

Peningkatan kadar SGPT dalam serum terjadi karena kebocoran enzim tersebut dari sitoplasma hepatosit ke dalam sirkulasi sebagai penanda hilangnya integritas membran sel, ketidakseimbangan kadar ion pada sel dan gangguan pada transportasi membran, dengan salah satu penyebabnya adalah peroksidasi lemak (Darwish *et al.*, 2010). Antosianin dalam ubi jalar ungu memiliki efek mencegah pelepasan SGPT dari hepatosit dengan meningkatkan pertahanan antioksidan yaitu glutathion dan SOD, berikatan dengan radikal bebas secara

langsung, dan menghambat sitokrom yang mengubah substrat tertentu menjadi molekul toksik atau menghasilkan radikal bebas (Jiang *et al.*, 2015). Selain itu, pemberian antosianin juga menurunkan kadar malondialdehid yang merupakan hasil degradasi dari peroksidasi lemak, yang mencerminkan menurunnya tingkat serangan radikal bebas terhadap sel yang berujung pada peroksidasi lemak (Chen *et al.*, 2012). Hasil lain dari terjaganya integritas hepatosit adalah terhambatnya respon proliferasi dan fibrosis yang merupakan usaha perbaikan hati terhadap inflamasi dan nekrosis hepatosit, serta berkurangnya akumulasi lemak (steatosis) yang merupakan respon awal hati terhadap jejas, terutama yang disebabkan oleh alkohol (Jiang *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2017; Zhang *et al.*, 2016).

Pada dosis yang cukup tinggi, antosianin ternyata dapat meningkatkan kadar SGPT, yang dipengaruhi oleh metode ekstraksi yang digunakan. Fakeye *et al.* (2008) melaporkan ekstrak 50% etanol dari *Hibiscus sabdariffa* dengan dosis tinggi meningkatkan kadar SGPT tikus Charles Foster jantan secara signifikan setelah 30 hari pemberian setelah kadar SGPT sebelumnya turun pada hari 15, dan seluruh tikus yang menerima ekstrak 50% etanol dengan dosis 300 mg/kgBB mengalami kematian pada hari 40. Semua tikus yang menerima ekstrak etanol tetap hidup hingga 90 hari, namun mengalami kenaikan kadar SGPT yang signifikan. Tikus yang menerima ekstrak air juga mengalami kenaikan SGPT yang signifikan pada minggu pertama penelitian, yang kemudian menurun mendekati nilai normal seiring dengan berlangsungnya penelitian (Fakeye *et al.* 2008).

#### 6.4 Implikasi Medis dari Kadar SGOT dan SGPT

SGOT dan SGPT adalah enzim yang terdapat dalam hepatosit dan dilepaskan ke dalam sirkulasi saat terjadi gangguan pada integritas hepatosit. Peningkatan SGOT dan SGPT yang tinggi dapat disebabkan oleh berbagai jejas terhadap hepatosit, seperti infeksi virus hepatitis, obat atau toksin, hepatitis iskemik, hepatitis autoimun, atau obstruksi saluran empedu. Adanya penyakit pada otot rangka dan jantung dapat juga meningkatkan kadar SGOT dan SGPT dalam darah karena kedua enzim tersebut juga terdapat dalam otot (Feldman *et al.*, 2016; Ozer *et al.*, 2008).

Salah satu penggunaan klinis SGOT dan SGPT adalah untuk menentukan apakah terjadi *drug-induced liver injury* (DILI). Menggunakan observasi yang dideskripsikan oleh Hyman Zimmerman, sebuah hukum yang mendefinisikan sebuah kejadian DILI disusun dan diberi nama hukum Hy. Untuk menggunakan hukum ini diperlukan data kadar SGOT, SGPT, bilirubin total, alkali fosfatase, dan bukti bahwa tidak ada penyebab lain yang mungkin meningkatkan kadar enzim hati yang diukur selain obat atau bahan yang diuji. Sebuah kasus yang memenuhi hukum Hy akan memiliki kadar SGOT atau SGPT lebih dari tiga kali batas atas normal, kadar bilirubin total lebih dari dua kali batas atas normal, kadar alkali fosfatase yang tidak melebihi dua kali batas atas normal (sebagai bukti tidak adanya tanda awal kolestasis), dan tidak adanya riwayat penggunaan obat atau bahan hepatotoksik, infeksi virus hepatitis, maupun penyakit hati lainnya. Sebagai tambahan, obat atau bahan yang diduga memicu DILI harus menimbulkan insidensi peningkatan kadar SGOT atau SGPT melebihi tiga kali batas atas normal yang lebih tinggi dari obat kontrol atau plasebo (Regev dan Björnsson, 2014). SGPT digunakan sebagai standar baku emas untuk kerusakan

hati karena memiliki sensitivitas yang tinggi dan mudah untuk diukur, namun kadar SGPT tidak selalu berkorelasi dengan perubahan histopatologi hati. SGOT memiliki spesifisitas yang lebih rendah dari SGPT karena kadar SGOT juga meningkat pada kerusakan otot. Untuk memastikan lokasi kerusakan yang menyebabkan kelainan kedua enzim ini dapat digunakan rasio SGOT:SGPT, yang mengindikasikan kerusakan pada hati bila kadar SGPT lebih tinggi dari kadar SGOT (Ozer *et al.*, 2008).

Kadar SGOT dan SGPT dalam darah dipengaruhi oleh integritas hepatosit, yang juga dipengaruhi oleh berbagai faktor. Salah satu faktor yang secara langsung berkontribusi terhadap integritas hepatosit adalah keseimbangan radikal bebas dalam sel, yang ditentukan oleh pembentukan radikal bebas dan kemampuan sel menstabilkannya. Stres oksidatif dapat terjadi bila produksi radikal bebas (*reactive oxygen species* dan *reactive nitrogen species*) meningkat secara berlebihan, mekanisme pertahanan antioksidan sel berkurang atau jenuh, atau persinyalan sel terganggu akibat keadaan redoks dari residu thiol protein persinyalan yang berubah. Dalam hal ini, kadar tertentu dari radikal bebas diperlukan untuk menjalankan persinyalan sel dengan baik, dan antioksidan tidak selalu memberikan efek yang positif (Mello *et al.*, 2016). Antosianin berperan meregulasi keseimbangan radikal bebas dengan meningkatkan aktivitas enzim SOD, katalase, dan GPx. SOD berperan dalam mengubah radikal superoksida, yang merupakan hasil samping metabolisme, pertama menjadi hidrogen peroksida, yang kemudian diubah menjadi air dan oksigen oleh katalase. GPx menggunakan glutathion untuk menerima elektron dari molekul radikal bebas, yang akan menstabilkan molekul radikal bebas tersebut. Hasil dari peningkatan pertahanan antioksidan sel adalah berkurangnya peroksidasi lemak, yang terjadi

saat komponen lemak pada membran sel menerima elektron dari radikal bebas dan menghasilkan berbagai produk, dengan malondialdehida sebagai produk degradasi utama, sehingga kadar malondialdehida akan menurun (Chen *et al.*, 2012).

Disrupsi integritas hepatosit juga dapat terjadi karena adanya inflamasi yang menimbulkan kerusakan, seperti yang terjadi pada hati yang terinfeksi oleh virus hepatitis. Kelanjutan dari kerusakan ini adalah perbaikan dan fibrosis, sehingga sel-sel hepatosit yang rusak digantikan oleh jaringan ikat. Antosianin dapat menghambat terjadinya fibrosis dengan menghambat terjadinya inflamasi yang diinduksi oleh ROS dan menyebabkan penurunan ekspresi dari TGF- $\beta$ 1, TNF- $\alpha$  dan PDGFR- $\beta$  yang menginduksi *hepatic stellate cell* menjadi miofibroblast yang memproduksi matriks ekstraseluler, sehingga tidak terjadi akumulasi kolagen tipe I dan III yang berujung pada fibrosis (Choi *et al.*, 2010). Hepatosit yang mengalami kerusakan akan mengalami beberapa perubahan dengan salah satunya berupa akumulasi lemak di dalam hepatosit, atau dikenal sebagai steatosis hepatis. Steatosis hepatis merupakan respon terawal dan tersering dari hati terhadap konsumsi alkohol yang berlebihan. Antosianin diketahui memiliki efek menurunkan kolesterol total dan trigliserida dalam darah, yang akan mengurangi jumlah trigliserida yang dapat terakumulasi dalam hepatosit (Jiang *et al.*, 2015).

Mekanisme lain yang berperan dalam menentukan integritas hepatosit adalah fungsi dari sitokrom P450 yang berperan dalam biotransformasi xenobiotik dalam hati. Induksi atau inhibisi dari sitokrom akan mengubah laju biotransformasi dari berbagai senyawa, termasuk obat-obatan. Perubahan ini dapat menimbulkan kerusakan hati bila sitokrom yang memetabolisme sebuah

obat hepatotoksik menjadi senyawa yang aman mengalami inhibisi, atau bila sitokrom yang menghasilkan produk yang bersifat hepatotoksik mengalami induksi. Antosianin memiliki efek inhibisi terhadap sitokrom CYP2E1 yang memiliki peran dalam kerusakan hati yang disebabkan oleh alkohol dengan mekanisme peningkatan ROS, yang dibuktikan dengan mencit yang tidak memiliki CYP2E1 mengalami kerusakan hati yang lebih ringan (Jiang *et al.*, 2015). Antosianin juga telah diteliti memiliki efek inhibisi lemah terhadap CYP2B6 secara *in vitro*. CYP2B6 memiliki peran utama dalam metabolisme beberapa obat yaitu siklofosamid, efavirenz, bupropion, propofol, ketamine, petidin (meperidin hidroklorida), metadon, artemisinin, dan nevirapine (Hoek-van den Hil *et al.*, 2015; Zanger dan Klein, 2013). Efavirenz adalah obat yang utamanya diinaktivasi oleh CYP2B6 dan termasuk kategori A dalam klasifikasi hepatotoksitas menurut LiverTox®, yaitu obat dengan lebih dari lima puluh laporan kasus hepatotoksitas, sehingga inhibisi lemah yang ditimbulkan antosianin terhadap CYP2B6 dapat mempengaruhi inaktivasi efavirenz dan meningkatkan risiko hepatotoksitas oleh efavirenz (Björnsson, 2016; Zanger dan Klein, 2013). Selain CYP2B6, sitokrom CYP3A4 juga dapat mengalami inhibisi secara lemah oleh antosianin (Basheer dan Kerem, 2015). Substrat utama dari CYP3A4 adalah alprazolam, amlodipine, atorvastatin, cyclosporine, diazepam, estradiol, simvastatin, sildenafil, verapamil, dan zolpidem (Lynch dan Price, 2007). Dari obat-obatan ini, obat golongan HMG-CoA reduktase (simvastatin dan atorvastatin) tergolong kategori A dalam LiverTox®. Kedua jenis statin ini merupakan statin yang dimetabolisme oleh CYP3A4, dan efek inhibisi CYP3A4 dari antosianin dapat meningkatkan kadar simvastatin dan atorvastatin dalam darah hingga mencapai kadar hepatotoksik (Rowan *et al.*, 2012).

Antosianin pada ubi jalar ungu secara umum dianggap aman. Telah dilakukan penelitian mengenai kemampuan ubi jalar ungu dalam menurunkan kadar SGOT dan SGPT pada manusia, dalam bentuk pemberian minuman ubi jalar ungu kultivar Ayamurasaki yang kaya antosianin terasetilasi pada pria sehat yang termasuk kategori *borderline* hepatitis (salah satu dari kadar SGOT, SGPT, atau GGT melebihi batas atas normal). Pemberian minuman ubi jalar ungu menurunkan kadar SGOT dan SGPT secara signifikan pada kelompok kadar SGOT normal dan tinggi tanpa ditemukan efek samping yang bermakna (Suda *et al.*, 2008). Pada tikus Wistar, pemberian antosianin yang dimurnikan sebagian dari ekstrak air dari mesokarp *Balanites aegyptiaca* (*desert date*) dengan dosis 500 mg/kgBB/hari hingga 1500 mg/kgBB/hari selama 21 hari tidak menimbulkan kenaikan SGOT maupun SGPT secara signifikan (Wudil *et al.*, 2015). Namun, terdapat bukti efek toksik dari ekstrak bunga rosela yang diberikan melebihi 10.000 kali dosis yang biasa dikonsumsi manusia (Fakeye *et al.*, 2008). Terdapat juga ipomeamarone, sebuah fitotoksin yang dihasilkan bila umbi dari ubi jalar ungu dirusak atau membusuk, baik karena infeksi maupun penggunaan senyawa seperti merkuri (II) klorida. Ipomeamarone memiliki efek toksik akut yang muncul pada tikus sebagai kelemahan tubuh, berkurangnya gerakan spontan, gangguan koordinasi saat berjalan dan mempertahankan postur, tremor, dan kemerahan pada mata, telinga, dan hidung. Ipomeamarone adalah sebuah senyawa yang tidak stabil, sehingga jarak waktu antara terbentuknya ipomeamarone dalam bahan makanan dan konsumsinya akan mempengaruhi efek toksik yang ditimbulkan. Ipomeamarone juga dapat dirusak melalui proses memasak (Pandey, 2008; Wamalwa *et al.*, 2015). Dalam penggunaan ubi jalar ungu



sebagai bahan pangan ataupun suplemen, perlu diperhatikan kesegaran umbi yang dikonsumsi untuk mencegah efek toksik dari ipomeamarone.

Dalam penelitian ini tidak dijumpai kenaikan kadar SGOT dan kadar SGPT yang signifikan yang terjadi pada semua kelompok dosis, sehingga dapat disimpulkan bahwa kenaikan kadar SGOT dan SGPT berpeluang besar bukan disebabkan oleh pemberian ekstrak etanol ubi jalar ungu. Terdapat perbedaan kenaikan kadar SGPT yang signifikan antara tikus betina dan tikus jantan, dan kadar kedua enzim lebih tinggi pada tikus jantan dibandingkan dengan tikus betina meskipun tidak mencapai tiga kali batas atas normal, sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk memastikan kenaikan tersebut merupakan insiden DILI yang memenuhi Hukum Hy (Regev dan Björnsson, 2014).

### **6.5 Keterbatasan Penelitian**

Dalam perjalanan penelitian ini, ditemukan kendala dan keterbatasan yang dapat mempengaruhi validitas data hasil penelitian.

Pertama, dosis yang digunakan dalam penelitian ini merupakan dosis kecil (10 mg/kgBB sampai 40 mg/kgBB). Untuk memastikan bahwa ekstrak etanol ubi jalar ungu aman dikonsumsi sebagai obat herbal, uji toksisitas perlu dilanjutkan hingga dosis uji tertinggi mencapai 1000 mg/kgBB atau menghasilkan efek toksik yang tidak menimbulkan kematian atau gejala toksisitas berat. Bila tidak ditemukan efek toksik pada dosis 1000 mg/kgBB, dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol ubi jalar ungu tidak menimbulkan efek toksik (BPOM, 2014). Selain itu, diperlukan penentuan LD<sub>50</sub> untuk ekstrak etanol ubi jalar ungu, namun proses penentuan LD<sub>50</sub> berada di luar lingkup penelitian ini.

Selanjutnya, untuk pengkajian hepatotoksitas yang disebabkan oleh obat (termasuk herbal) yang menyeluruh sesuai Hukum Hy diperlukan

pemeriksaan kadar SGOT, SGPT, bilirubin total, alkali fosfatase, deteksi infeksi virus hepatitis, dan biopsi hati (bila diperlukan) pada awal dan akhir penelitian, untuk memastikan tidak ada kelainan sebelum diberikan perlakuan dan melihat efek hepatotoksik dari ekstrak etanol ubi ungu menggunakan rancangan penelitian *Control Group Pretest-Posttest Design* (Regev dan Björnsson, 2014).

## **BAB VII**

### **Penutup**

#### **7.1 Kesimpulan**

1. Pemberian ekstrak etanol ubi jalar (*Ipomoea batatas* L.) varietas Ungu kultivar Gunung Kawi pada dosis 10 mg/kgBB, 20 mg/kgBB, dan 40 mg/kgBB tidak memiliki pengaruh yang bermakna secara statistik pada kadar enzim SGOT dari tikus (*Rattus norvegicus*) galur Wistar baik jenis kelamin jantan maupun betina.
2. Pemberian ekstrak etanol ubi jalar ungu pada dosis 10 mg/kgBB, 20 mg/kgBB, dan 40 mg/kgBB juga tidak menghasilkan perbedaan kadar enzim SGPT tikus Wistar yang bermakna antar kelompok dosis, namun terdapat perbedaan yang signifikan antar tikus jantan dan tikus betina pada dosis 20 mg/kgBB dan 40 mg/kgBB.

#### **7.2 Saran**

Terdapat beberapa hal yang perlu dilakukan untuk menindaklanjuti penelitian ini:

- Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai uji toksisitas ekstrak etanol ubi jalar (*Ipomoea batatas* L.) varietas Ungu kultivar Gunung Kawi terhadap kadar SGOT dan SGPT *Rattus norvegicus* galur Wistar dengan dosis yang ditingkatkan secara bertahap hingga mencapai 1000 mg/kgBB sebagai batas atas dosis toksik, dengan dosis menengah yang digunakan diharapkan menimbulkan gejala toksik

yang lebih ringan, dan dosis yang paling rendah diketahui tidak menimbulkan gejala toksik.

- Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai uji toksisitas ekstrak etanol ubi jalar (*Ipomoea batatas* L.) varietas Ungu kultivar Gunung Kawi pada tikus dengan rentang umur lebih muda (di bawah 6 minggu) dan lebih tua (di atas umur 18 bulan) untuk melihat efek ekstrak etanol ubi jalar ungu pada tahapan umur dan metabolisme yang berbeda.
- Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai uji toksisitas ekstrak etanol ubi jalar (*Ipomoea batatas* L.) varietas Ungu kultivar Gunung Kawi terhadap kadar bilirubin total dan alkali fosfatase, selain kadar SGOT dan SGPT, pada *Rattus norvegicus* galur Wistar untuk memastikan apakah perbedaan kenaikan kadar enzim hati merupakan manifestasi hepatotoksisitas yang disebabkan oleh ekstrak etanol ubi jalar ungu.
- Perlu ditambahkan kelompok satelit pada penelitian selanjutnya yang terpapar ekstrak selama 90 hari namun diobservasi selama 28 hari setelah durasi pemaparan ekstrak sebelum kemudian dibedah untuk melihat reversibilitas dari efek toksik yang mungkin timbul.

### Daftar Pustaka

- Apriliyanti, T. 2010. *Kajian Sifat Fisikokimia dan Sensori Tepung Ubi Jalar Ungu (Ipomoea batatas blackie) dengan Variasi Proses Pengeringan*. Skripsi. Tidak diterbitkan, Fakultas Pertanian Universitas Sebelas Maret, Surakarta.
- Ariadi, B.Y. Perbandingan Berbagai Varietas Ubi Jalar Ditinjau dari Pendapatan Usaha Tani dan Pemasaran di Kabupaten Malang. *Jurnal Pembangunan Pedesaan*. 2006, 6 (2): 104-113.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan. 2014. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 7 Tahun 2014 tentang Pedoman Uji Toksisitas Nonklinis secara In Vivo. Jakarta. 1990.
- Basheer, L., Kerem, Z. Interactions between CYP3A4 and Dietary Polyphenols. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2015. doi: 10.1155/2015/854015.
- Björnsson, E.S. Hepatotoxicity by Drugs: The Most Common Implicated Agents. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016, 17 (224). doi: 10.3390/ijms17020224.
- Bouayed, J., Bohn, T. Exogenous Antioxidants—Double-edged Swords in Cellular Redox State. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2010, 3 (4): 228-237. doi: 10.4161/oxim.3.4.12858.
- Brewer, C.T., Chen, T. Hepatotoxicity of Herbal Supplements Mediated by Modulation of Cytochrome P450. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017, 18 (11): 2353. doi: 10.3390/ijms18112353.
- Chandrasekara, A., Kumar, T.J. Roots and Tuber Crops as Functional Foods: A Review on Phytochemical Constituents and Their Potential Health Benefits. *International Journal of Food Science*. 2016. doi: 10.1155/2016/3631647.
- Chen, J., Sun, H., Sun, A., Lin, Q.H., Wang, Y., Tao, X.Y. Studies of the protective effect and antioxidant mechanism of blueberry anthocyanins in a CC14- induced liver injury model in mice. *Food and Agricultural Immunology*. 2012, 23 (4): 352-362. doi: 10.1080/09540105.2011.634378.
- Choi, J.H., Hwang, Y.P., Choi, C.Y., Chung, Y.C., Jeong, H.G. Anti-fibrotic effects of the anthocyanins isolated from the purple-fleshed sweet potato on

hepatic fibrosis induced by dimethylnitrosamine administration in rats. *Food and Chemical Toxicology*. 2010, 48: 3137-3143. doi: doi:10.1016/j.fct.2010.08.009.

Darwatic, Ratnawati, R., Rianawati, S., Sarwono, I. Pengaruh Antosianin Ubi Ungu terhadap TNF- $\alpha$ , Apoptosis dan Memori Spasial Hipokampus Tikus Model Diabetes Melitus. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 2016, 30 (1): 12-18. <http://jkb.ub.ac.id/index.php/jkb/article/view/2042>.

Danuyanti, I.G.A.N., Resnhaleksmana, E. Penggunaan Ekstrak Kedelai Hitam (*Glycine max* L) terhadap Aktivitas Enzim Hepar (AST – ALT) dan Antioksidan Superoksida Dismutase (SOD) Tikus Putih. *Jurnal Kesehatan Prima*. 2018, 12 (1): 54-60. <http://jkp.poltekkes-mataram.ac.id>

Darwish, M.M., Farag, M.F.S., Osman, N.N. Sweet Potato (*Ipomoea batatas*) Modulates Radiation-induced Oxidative damage in Liver and kidney of Male Albino Rats. *Journal of Radiation Research and Applied Sciences*. 2010, 3 (3): 733-746.

Eghbaliferiz, S., Iranshahi, M. Prooxidant Activity of Polyphenols, Flavonoids, Anthocyanins and Carotenoids: Updated Review of Mechanisms and Catalyzing Metals. *Phytotherapy Research*. 2016. doi: 10.1002/ptr.5643.

Ekor, M. The Growing Use of Herbal Medicines: Issues Relating to Adverse Reactions and Challenges in Monitoring Safety. *Frontiers in Neurology*. 2014: 1–10. doi: 10.3389/fphar.2013.00177.

Fakeye, T.O., Pal, A., Bawankule, D.U., Yadav, N.P., Khanuja, S.P.S. Toxic Effects of Oral Administration of Extracts of Dried Calyx of *Hibiscus sabdariffa* Linn. (Malvaceae). *Phytotherapy Research*. 2008. doi: 10.1002/ptr.2644.

Feldman, M., Friedman, L. S., Brandt, L. J. (Editor). 2016. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 10<sup>th</sup> Ed., Elsevier Saunders, Philadelphia, p. 1245-1247.

*General Chemical and with Basic Structure of Anthocyanin and Anthocyanidin in Plants*. Gambar digital. Dalam Pervaiz, T., Songtao, J., Faghihi, F., Haider, M.S., Fang, J. Naturally Occurring Anthocyanin, Structure, Functions and Biosynthetic Pathway in Fruit Plants. *Journal of Plant Biochemistry & Physiology*. 2017, 5 (2). doi: 10.4172/2329-9029.1000187.

Hasan, K.M.M., Tamanna, N., Haque, M.A. Biochemical and Histopathological Profiling of Wistar Rat Treated with *Brassica napus* as a Supplementary Feed. *Food Science and Human Wellness*. 2018, 7: 77-82. doi: 10.1016/j.fshw.2017.12.002.

- Hsueh, C.J., Wang, J.H., Dai, L., Liu, C.C. Determination of Alanine Aminotransferase with an Electrochemical Nano Ir-C Biosensor for the Screening of Liver Diseases. *Biosensors*. 2011, 1: 107-117. doi: 10.1016/j.fshw.2017.12.002
- Huang, X.J., Choi, Y.K., Im, H.S., Yarimaga, O., Yoon, E., Kim, H.S. Aspartate Aminotransferase (AST/GOT) and Alanine Aminotransferase (ALT/GPT) Detection Techniques. *Sensors*. 2006, 6 (7): 756-782. doi: 10.3390/bios1030107.
- Hwang, Y.P., Choi, J.H., Yun, H.J., Han, E.H., Kim, H.G., Kim, J.Y., Park, B.H., Khanal, T., Choi, J.M., Chung, Y.C., Jeong, H.G. Anthocyanins from Purple Sweet Potato Attenuate Dimethylnitrosamine-induced Liver Injury in Rats by Inducing Nrf2-mediated Antioxidant Enzymes and Reducing COX-2 and iNOS Expression. *Food and Chemical Toxicology*. 2011, 49: 93-99. doi: 10.1016/j.fct.2010.10.002.
- Hoek-van den Hil, E.F., van Schothorst, E.M., van der Stelt, I., Swarts, H.J., van Vliet, M., Amolo, T., Vervoort, J.J., Venema, D., Hollman, P.C., Rietjens, I.M., Keijer, J. Direct Comparison of Metabolic Health Effects of the Flavonoids Quercetin, Hesperetin, Epicatechin, Apigenin and Anthocyanins in High-fat-diet-fed Mice. *Genes & Nutrition*. 2015, 10 (4): 23. doi: 10.1007/s12263-015-0469-z.
- Ipomoea batatas* (L.) Lam. Diakses [16 Desember 2018], dari database online Integrated Taxonomic Information System, <http://www.itis.gov>.
- Jiang, Z., Chen, C., Wang, J., Xie, W., Wang, M. Purple potato (*Solanum tuberosum* L.) anthocyanins attenuate alcohol-induced hepatic injury by enhancing antioxidant defense. *Journal of Natural Medicines*. 2015. doi: 10.1007/s11418-015-0935-3.
- Khoo, H.E., Azlan, A., Tang, S.T., Lim, S.M. Anthocyanidins and Anthocyanins: Colored Pigments as Food, Pharmaceutical Ingredients, and the Potential Health Benefits. *Food & Nutrition Research*. 2017, 61 (1): 1361779. doi: 10.1080/16546628.2017.1361779.
- Kong, J.M., Chia, L.S., Goh, N.K., Chia, T.F., Brouillard, R. Analysis and biological activities of anthocyanins. *Phytochemistry*. 2003, 64: 923-933. doi: 10.1016/S0031-9422(03)00438-2.
- Krisnansari, D., Sulisty, H., Ati, V.R.B. Efek Propolis terhadap Fungsi dan Perlemakan Hati Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Model Hiperkolesterolemia. *Penelitian Gizi dan Makanan*. 2014, 37 (1): 77-85.
- León-González, A.J., Auger, C., Schini-Kerth, V.B. Pro-oxidant Activity of Polyphenols and its Implication on Cancer Chemoprevention and

Chemotherapy. *Biochemical Pharmacology*. 2015. doi: 10.1016/j.bcp.2015.07.017.

Lynch, T., Price, A. The Effect of Cytochrome P450 Metabolism on Drug Response, Interactions, and Adverse Effects. *American Family Physician*. 2007, 76 (3): 391-396.

Lila, M.A., Burton-Freeman, B., Grace, M., Kalt, W. Unraveling Anthocyanin Bioavailability for Human Health. *Annual Review of Food Science and Technology*. 2016, 7: 375-393. doi: 10.1146/annurev-food-041715-033346.

Maharani, T., Sargowo, D., Tjokropranowo, A., Ratnawati, R. Effect of Extract Purple *Ipomoea batatas* Cultivar Kawi Mountain Chronic Inflammation in Wistar Rats with Atherogenic Diet. *International Journal of Science and Technology*. 2014, 3 (1): 1-7.

Maharani, T., Sargowo, D. Anthocyanin Effect from Purple *Ipomoea Batatas* Decrease Formation CD40L, NFkB, and MDA in Inflammation Aterogenesis. *International Journal of Science and Technology*. 2011, 1 (2): 9-15.

Mello, T., Zanieri, F., Ceni, E., Galli, A. Oxidative stress in the healthy and wounded hepatocyte: a cellular organelles perspective. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016. doi: 10.1155/2016/8327410.

Mennecozzi, M., Landesmann, B., Palosaari, T., Harris, G., Whelan, M. Sex Differences in Liver Toxicity—Do Female and Male Human Primary Hepatocytes React Differently to Toxicants In Vitro? *PLoS ONE*. 2015, 10 (4): 1-23. doi: 10.1371/journal.pone.0122786.

Nallagangula, K.S., Nagaraj, S.K., Venkataswamy, L., Chandrappa, M. Liver fibrosis: a compilation on the biomarkers status and their significance during disease progression. *Future Science OA*. 2017, 4 (1). doi: 10.4155/fsoa-2017-0083.

Nurfatwa, M. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Buah Okra (*Abelmoschus esculatus* L. Moench) Terhadap Parameter Kadar SGOT dan SGPT serta Histopatologi Hepat Tikus Galur Wistar. *Journal of Pharmacopolium*. 2018, 1 (2): 88-93.

Ozer, J., Ratner, M., Shaw, M., Bailey, W., Schomaker, S. The Current State of Serum Biomarkers of Hepatotoxicity. *Toxicology*. 2008, 245 (3): 194-205. doi: 10.1016/j.tox.2007.11.021.

Pervaiz, T., Songtao, J., Faghihi, F., Haider, M.S., Fang, J. Naturally Occurring Anthocyanin, Structure, Functions and Biosynthetic Pathway in Fruit Plants. *Journal of Plant Biochemistry & Physiology*. 2017, 5 (2). doi: 10.4172/2329-9029.1000187.



- Pandey, G. Acute Toxicity of Ipomeamarone, a Phytotoxin isolated from the injured Sweet Potato. *Pharmacognosy Magazine*. 2008, 4 (15): S 89-S 92.
- Prakosa, A.G., Ratnawati, R., Prabawati, R.K. Pengaruh Antosianin Ubi Ungu (*Ipomoea batatas* L.) Kultivar Gunung Kawi terhadap Ekspresi Caspase-3 Pada Jaringan Otak Tikus Model DM Tipe 2. *Majalah Kesehatan FKUB*. 2017, 4 (2): 52-58.
- Rowan, C.G., Brunelli, S.M., Munson, J., Flory, J., Reese, P.P., Hennessy, S., Lewis, J., Mines, D., Barrett, J.S., Bilker, W., Strom, B.L. Clinical importance of the drug interaction between statins and CYP3A4 inhibitors: a retrospective cohort study in The Health Improvement Network. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2012, 21 (5): 494-506. doi: 10.1002/pds.3199.
- Regev, A., Björnsson, E.S. Drug-Induced Liver Injury: Morbidity, Mortality, and Hy's Law. *Gastroenterology*. 2014, 147 (1): 20-24. doi: 10.1053/j.gastro.2014.05.027.
- Rubin, J.B., Hameed, B., Gottfried M., Lee, W.M., Sarkar, M. Acetaminophen-induced Acute Liver Failure Is More Common and More Severe in Women. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018, 16 (6): 936-946. doi: 10.1016/j.cgh.2017.11.042.
- Sengupta, P. The Laboratory Rat: Relating Its Age with Human's. *International Journal of Preventive Medicine*. 2013, 4 (6): 624-630.
- Shekhar, S., Mishra, D., Buragohain, A.K., Chakraborty, S., Chakraborty, N. Comparative Analysis of Phytochemicals and Nutrient Availability in Two Contrasting Cultivars of Sweet Potato (*Ipomoea batatas* L.). *Food Chemistry*. 2015, 173: 957-965. doi: 10.1016/j.foodchem.2014.09.172.
- Shimada, H., Hashiguchi, T., Yasutake, A., Waalkes, M.P., Imamura, Y. Sexual dimorphism of cadmium-induced toxicity in rats: involvement of sex hormones. *Archives of Toxicology*. 2012, 86 (9): 1475-1480. <http://hdl.handle.net/2298/29204>.
- Siahaan, J., Tjahjono, K., Prasetyo, A. Pengaruh Ekstrak Kulit Buah Naga Merah terhadap Kadar AST dan ALT Darah Tikus Setelah Aktivitas Fisik Maksimal. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*. 2019, 8 (3): 1011-1025.
- Suda, I., Ishikawa, F., Hatakeyama, M., Miyawaki, M., Kudo, T., Hirano, K., Ito, A., Yamakawa, O., Horiuchi, S. Intake of purple sweet potato beverage affects on serum hepatic biomarker levels of healthy adult men with borderline hepatitis. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2008, 62: 60-67. doi:10.1038/sj.ejcn.1602674.

- Wamalwa, L.N., Cheseto, X., Ouna, E., Kaplan, F., Maniania, N.K., Machuka, J., Torto, B., Ghislain, M. Toxic Ipomeamarone Accumulation in Healthy Parts of Sweetpotato (*Ipomoea batatas* L. Lam) Storage Roots upon Infection by *Rhizopus stolonifer*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2015, 63: 335-342. doi: 10.1021/jf504702z.
- Wang, L., Zhao, Y., Zhou, Q., Luo, C.L., Deng, A.P., Zhang, Z.C., Zhang, J.L. Characterization and Hepatoprotective Activity of Anthocyanins from Purple Sweet Potato (*Ipomoea batatas* L. Cultivar *Eshu* No. 8). *Journal of Food and Drug Analysis*. 2017, 25 (3): 607-618. doi: 10.1016/j.jfda.2016.10.009.
- Wudil, A.M., Sule, M.S., Atiku, M.K. Medical Property and Toxicological Assessment of the Aqueous Extract of *Balanites aegyptiaca* Mesocarp. *Ife Journal of Science*. 2015, 17 (3): 637-641.
- Yang, L., Yan, L., Huixiao, H., Chang, C.W., Guo, L.W., Lyn-Cook, B., Shi, L., Ning, B. Sex Differences in the Expression of Drug-Metabolizing and Transporter Genes in Human Liver. *Drug Metabolism and Toxicology*. 2012, 3 (3): 1-9. doi: 10.4172/2157-7609.1000119.
- Yarningsih, H., Admadii, B., Mulyani, S. Studi Karakteristik Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas* var *Gunung Kawi*) pada Beberapa Umur Panen. *Jurnal Rekayasa dan Manajemen Agroindustri*. 2013, 1 (1): 21-30. doi: 10.24843/JRMA.2013.v01.i01.p01.
- Zanger, U.M., Klein, K. Pharmacogenetics of cytochrome P450 2B6 (CYP2B6): advances on polymorphisms, mechanisms, and clinical relevance. *Frontiers in Genetics*. 2013, 4 (24): 1-12. doi: 10.3389/fgene.2013.00024.
- Zhang, M., Pan, L.J., Jiang, S.T., Mo, Y.W. Protective Effects of Anthocyanins from Purple Sweet Potato on Acute Carbon Tetrachloride-induced Oxidative Hepatotoxicity Fibrosis in Mice. *Food and Agricultural Immunology*. 2016, 27 (2): 157-170. doi: 10.1080/09540105.2015.1079589.
- Zuo, A., Wang, S., Liu, L., Yao, Y., Guo, J. Understanding the effect of anthocyanin extracted from *Lonicera caerulea* L. on alcoholic hepatosteatosis. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2019, 117: 1-11. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109087.

## Lampiran 1. Keterangan Kelaikan Etik



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI  
UNIVERSITAS BRAWIJAYA  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN

Jalan Veteran Malang - 65145, Jawa Timur - Indonesia  
Telp. (62) (0341) 551611 Ext. 168; 569117; 567192 - Fax. (62) (0341) 564755  
http://www.fk.ub.ac.id e-mail : kep.fk@ub.ac.id

**KETERANGAN KELAIKAN ETIK  
("ETHICAL CLEARANCE")**

No. 265 / EC / KEPK / 10 / 2018

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA, SETELAH MEMPELAJARI DENGAN SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN DENGAN

**JUDUL** : Pengembangan Obat Herbal Terstandar Ekstrak Ubi Ungu Standarisasi Ekstraksi, Pengembangan Metode Analisis HPLC dan Uji Toksisitas.

**PENELITI UTAMA** : Dr. dr. Retty Ratnawati, M.Sc

**ANGGOTA** :

- |   |                                |
|---|--------------------------------|
| 1. Bachtiar Rifal Pratita Ihsan, S.Farm, M.Farm., Apt | 11. Isti Novitasari            |
| 2. Aswaty Nur, S.Si, M.Kes                            | 12. Azmi Aziz Nur Arraga       |
| 3. Birrul Walidain Hidayah                            | 13. Arlyani Annisa Pratiwi     |
| 4. Doya Fitri Anggraini                               | 14. Safira Falruz Adani        |
| 5. Ferrisaga Jetha Pranawa                            | 15. Steven Anthony Susanto     |
| 6. Rosyida Istiqomah                                  | 16. Violira Ersita Putri Fanda |
| 7. Azzura Jasmine Simanulang                          | 17. Shanine Reilinvia          |
| 8. Sahla Rizqiyah Andani                              | 18. Nur Laila Putri Widiani    |
| 9. Syifa Chairinisa Karim                             | 19. Theodore Isaac Molandro    |
| 10. Melyin Ayulanda                                   |                                |

**UNIT / LEMBAGA** : Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.

**TEMPAT PENELITIAN** : Laboratorium Farmasi, FAAL, Patologi Anatomi, Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya dan Laboratorium Biosains Universitas Brawijaya..

**DINYATAKAN LAIK ETIK.**

Malang  
Ketua




Prof. Dr. H. Moch. Hidayat ES, SpS, SpBS(K), SH, M.Hum, Dr(Hk)  
NIK. 160746683

**Catatan :**

Keterangan Laik Etik Ini Berlaku 1 (Satu) Tahun Sejak Tanggal Dikeluarkan  
Pada Akhir Penelitian, Laporan Pelaksanaan Penelitian Harus Diserahkan Kepada KEPK-FKUB Dalam Bentuk Soft Copy. Jika Ada Perubahan Protokol Dan / Atau Perpanjangan Penelitian, Harus Mengajukan Kembali Permohonan Kajian Etik Penelitian (Amandemen Protokol)

## Lampiran 2. Profil Nutrisi Susu Pap



**LABORATORIUM PENGUJIAN MUTU DAN KEAMANAN PANGAN**  
**(TESTING LABORATORY OF FOOD QUALITY AND FOOD SAFETY)**  
**JURUSAN TEKNOLOGI HASIL PERTANIAN**  
**FAKULTAS TEKNOLOGI PERTANIAN**  
**UNIVERSITAS BRAWIJAYA**  
 Jl. Veteran, Malang 65145, Telp. (0341) 573358  
 E-mail : labujipangan\_thpub@yahoo.com

---

**KEPADA : Dr. Dr. Retty Ratnawati, M.Kes**  
**FK - UB**  
**MALANG**

**LAPORAN HASIL UJI**  
**REPORT OF ANALYSIS**


Nomor / Number : 0853/THP/LAB/2018  
 Nomor Analisis / Analysis Number : 0853  
 Tanggal penerbitan / Date of issue : 13 November 2018  
 Yang bertanda tangan di bawah ini menerangkan, bahwa hasil pengujian  
*The undersigned ratifies that examination*  
 Dari contoh / of the sample (s) of : **SUSU PAP**

analisis / For analysis :  
 Keterangan contoh / Description of sample :  
 Diambil dari / Taken from :  
 Oleh / By :  
 Tanggal penerimaan contoh / Received :  
 Tanggal pelaksanaan analisis / Date of analysis : 18 Oktober 2018  
 Hasil adalah sebagai berikut / Resulted as follows : 18 Oktober 2018

Parameter	Nutrition Facts/ Informasi Nilai Gizi	
	Serving Size/ Takaran Saji : 100 g	
	Calories/ Kalori : 363 kkal	
	Calories From Fat/ Kalori : 48 kkal	
	Berat	% AKG*
Lemak Total/ Total Fat	5,34 g	8,22
Protein/ Protein	13,82 g	27,64
Karbohidrat Total/ Total Carbohydrate	64,98 g	21,66
Air/ Moisture	9,56 g	-
Abu/ Ash	6,30 g	-

\* Persen Angka Kecukupan Gizi berdasarkan pada diet 2000 Kalori

HASIL PENGUJIAN INI HANYA BERLAKU UNTUK CONTOH-CONTOH TERSEBUT DI ATAS. PENGAMBIL CONTOH BERTANGGUNG JAWAB ATAS KEBENARAN TANDING BARANG



**Ketua**  
**Dr. Widya Dwi Rukmi P., STP, MP**  
 NIP. 19700504 199903 2 002



## Lampiran 3. Surat Keterangan Lahir Tikus



**PENYEDIA HEWAN LABORATORIUM**  
**Jalan Deme No. 66 Gatot Subroto**  
**Bandung Jawa Barat 40273**  
 Phone 085659103775- 081214141369. emai. Wistar\_d@yahoo.com

Bandung, 13 Oktober 2018

Kepada Yth  
 Ibu. Fitria  
 UNIVERSITAS BRAWIJAYA  
 MALANG- JAWA TIMUR

**SURAT KETERANGAN**

RL/D'WISTAR/11.10.2018

Berdasarkan pengiriman tikus Betina 80 ekor, yang dipesan atas nama dr. Retty pada tanggal 31 Agustus 2018. Bersama ini kami sertakan daftar recording tikus yang ibu pesan.

**DATA TIKUS LABORATORIUM**

Nama Ilmiah : *Rattus Novergicus*  
 Galur : *wistar*  
 Umur : 38 Hari ( 5 Minggu 3 Hari)  
 Tanggal Lahir : 25 Juli 2018  
 Berat Badan Saat dikirim :150 gr-180 gr  
 Jenis Kelamin : 40 ekor betina, 40 ekor jantan

Demikian surat keterangan ini kami sertakan, semoga bermanfaat.  
 Terimakasih telah menjadi pelanggan kami.

Hormat Kami



Siti Syadhah, S.Pt., MBA  
 CEO d'wistar

## Lampiran 4. Tikus yang Dieksklusi

Sebanyak tujuh ekor tikus dieksklusi karena mati sebelum penelitian berakhir, sehingga sampel darah dari tikus tersebut tidak dapat diperoleh. Rincian tikus yang mati terangkum dalam tabel di bawah ini.

Tanggal	Dosis dan Jenis Kelamin	Keterangan
30 November 2018	20 mg/kgBB; betina	Dinekropsi sebelum mati
1 Desember 2018	40 mg/kgBB; jantan	
24 Desember 2018	Kontrol; betina	
1 Januari 2019	40 mg/kgBB; jantan	
2 Januari 2019	Kontrol; jantan	
23 Januari 2019	40 mg/kgBB; jantan	
25 Januari 2019	40 mg/kgBB; jantan	



## Lampiran 6. Data SGOT Jantan



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI  
UNIVERSITAS BRAWIJAYA  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
LABORATORIUM PATOLOGI KLINIK

Jalan Veteran Malang - 65145, Jawa Timur - Indonesia  
Telp. (62) (0341) 569117, 567192 Ext. 176 - Fax. (62) (0341) 564755  
<http://fk.ub.ac.id/labpatologiklinik> e-mail : [pk.fk@ub.ac.id](mailto:pk.fk@ub.ac.id)

## HASIL LABORATORIUM PATOLOGI KLINIK

No. Registrasi : 2019020101      Spesimen : RATTUS NORVEGICUS  
Nama : SHANINE REILIN VIA      Tgl. Terima : 01 Februari 2019  
Instansi : FKUB      Tgl. Selesai : 01 Februari 2019  
Alamat/Telp. : 08119877262      Judul TA : UJI TOKSISITAS SUBKRONIS ORAL EKSTRAK  
ETANOL UBI JALAR UNGU KULTIVAR GUNUNG  
KAWI TERHADAP PERUBAHAN KADAR SGOT  
DAN SGPT RATTUS NORVEGICUS GALUR  
WISTAR

## HASIL PEMERIKSAAN KIMIA KLINIK FAAL HATI : AST/SGOT

NO	KODE SPESIMEN	JENIS PEMERIKSAAN	HASIL	SATUAN	NILAI RUJUKAN	KETERANGAN
1	SERUM SKJ 1	AST/SGOT	223	U/L		
2	SERUM SKJ 2	AST/SGOT	338	U/L		
3	SERUM SKJ 3	AST/SGOT	142	U/L		
4	SERUM SKJ 4	AST/SGOT	203	U/L		
5	SERUM SKJ 5	AST/SGOT	158	U/L		
6	SERUM SKJ 6	AST/SGOT	140	U/L		
7	SERUM SKJ 7	AST/SGOT	190	U/L		
8	SERUM SKJ 8	AST/SGOT	130	U/L		
9	SERUM SKJ 10	AST/SGOT	143	U/L		
10	SERUM 10J 1	AST/SGOT	175	U/L		
11	SERUM 10J 2	AST/SGOT	114	U/L		
12	SERUM 10J 3	AST/SGOT	146	U/L		
13	SERUM 10J 4	AST/SGOT	156	U/L		
14	SERUM 10J 5	AST/SGOT	138	U/L		
15	SERUM 10J 6	AST/SGOT	138	U/L		
16	SERUM 10J 7	AST/SGOT	270	U/L		
17	SERUM 10J 8	AST/SGOT	164	U/L		
18	SERUM 10J 9	AST/SGOT	128	U/L		
19	SERUM 10J 10	AST/SGOT	124	U/L		
20	SERUM 20J 1	AST/SGOT	170	U/L		
21	SERUM 20J 2	AST/SGOT	119	U/L		
22	SERUM 20J 3	AST/SGOT	145	U/L		
23	SERUM 20J 4	AST/SGOT	152	U/L		
24	SERUM 20J 5	AST/SGOT	171	U/L		
25	SERUM 20J 6	AST/SGOT	159	U/L		
26	SERUM 20J 7	AST/SGOT	221	U/L		
27	SERUM 20J 8	AST/SGOT	185	U/L		
28	SERUM 20J 9	AST/SGOT	207	U/L		
29	SERUM 20J 10	AST/SGOT	150	U/L		
30	SERUM 40J 1	AST/SGOT	133	U/L		
31	SERUM 40J 2	AST/SGOT	82	U/L		
32	SERUM 40J 3	AST/SGOT	154	U/L		
33	SERUM 40J 5	AST/SGOT	177	U/L		
34	SERUM 40J 9	AST/SGOT	122	U/L		
35	SERUM 40J 10	AST/SGOT	155	U/L		

Mengetahui,  
Kepala Lab. Patologi Klinik,

Malang, 01 Februari 2019  
Pemeriksa/Analisis,

dr. Dian Sukma Hanggara, Sp.PK, M.Biomed.  
NIP 198504092009121003

Widiastuti, Amd.AK  
NIP 197402042000032002





## Lampiran 8. Data SGPT Jantan



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI  
UNIVERSITAS BRAWIJAYA  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
LABORATORIUM PATOLOGI KLINIK

Jalan Veteran Malang - 65145, Jawa Timur - Indonesia  
Telp. (62) (0341) 569117, 567192 Ext. 176 - Fax. (62) (0341) 564755  
<http://fk.ub.ac.id/labpatologiklinik> e-mail : [pk.fk@ub.ac.id](mailto:pk.fk@ub.ac.id)

## HASIL LABORATORIUM PATOLOGI KLINIK

No. Registrasi : 2019020101 Spesimen : RATTUS NORVEGICUS  
Nama : SHANINE REILINIA Tgl. Terima : 01 Februari 2019  
Instansi : FKUB Tgl. Selesai : 01 Februari 2019  
Alamat/Telp. : 08119877262 Judul TA : UJI TOKSISITAS SUBKRONIS ORAL EKSTRAK  
ETANOL UBI JALAR UNGU KULTIVAR GUNUNG  
KAWI TERHADAP PERUBAHAN KADAR SGOT  
DAN SGPT RATTUS NORVEGICUS GALUR  
WISTAR

## HASIL PEMERIKSAAN KIMIA KLINIK FAAL HATI : ALT/SGPT

NO	KODE SPESIMEN	JENIS PEMERIKSAAN	HASIL	SATUAN	NILAI RUJUKAN	KETERANGAN
1	SERUM SKJ 1	ALT/SGPT	93	U/L		
2	SERUM SKJ 2	ALT/SGPT	90	U/L		
3	SERUM SKJ 3	ALT/SGPT	71	U/L		
4	SERUM SKJ 4	ALT/SGPT	81	U/L		
5	SERUM SKJ 5	ALT/SGPT	79	U/L		
6	SERUM SKJ 6	ALT/SGPT	59	U/L		
7	SERUM SKJ 7	ALT/SGPT	76	U/L		
8	SERUM SKJ 8	ALT/SGPT	69	U/L		
9	SERUM SKJ 10	ALT/SGPT	89	U/L		
10	SERUM 10J 1	ALT/SGPT	70	U/L		
11	SERUM 10J 2	ALT/SGPT	53	U/L		
12	SERUM 10J 3	ALT/SGPT	75	U/L		
13	SERUM 10J 4	ALT/SGPT	74	U/L		
14	SERUM 10J 5	ALT/SGPT	76	U/L		
15	SERUM 10J 6	ALT/SGPT	77	U/L		
16	SERUM 10J 7	ALT/SGPT	101	U/L		
17	SERUM 10J 8	ALT/SGPT	66	U/L		
18	SERUM 10J 9	ALT/SGPT	85	U/L		
19	SERUM 10J 10	ALT/SGPT	90	U/L		
20	SERUM 20J 1	ALT/SGPT	76	U/L		
21	SERUM 20J 2	ALT/SGPT	67	U/L		
22	SERUM 20J 3	ALT/SGPT	89	U/L		
23	SERUM 20J 4	ALT/SGPT	71	U/L		
24	SERUM 20J 5	ALT/SGPT	83	U/L		
25	SERUM 20J 6	ALT/SGPT	67	U/L		
26	SERUM 20J 7	ALT/SGPT	102	U/L		
27	SERUM 20J 8	ALT/SGPT	77	U/L		
28	SERUM 20J 9	ALT/SGPT	75	U/L		
29	SERUM 20J 10	ALT/SGPT	69	U/L		
30	SERUM 40J 1	ALT/SGPT	58	U/L		
31	SERUM 40J 2	ALT/SGPT	78	U/L		
32	SERUM 40J 3	ALT/SGPT	86	U/L		
33	SERUM 40J 5	ALT/SGPT	101	U/L		
34	SERUM 40J 9	ALT/SGPT	78	U/L		
35	SERUM 40J 10	ALT/SGPT	83	U/L		

Mengetahui,  
Kepala Lab. Patologi Klinik,

Malang, 01 Februari 2019  
Pemeriksa/Analisis,

dr. Dian Sukma Hanggara, Sp.PK, M.Biomed.  
NIP 198504092009121003

Widiastuti, Amd.AK  
NIP 197402042000032002

## Lampiran 9. Hasil Uji Normalitas Data Kadar SGOT dan SGPT

**Tests of Normality**

	Dosis	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
AST betina	kontrol	.263	8	.111	.892	8	.243
	10mg/kgBB	.252	10	.072	.789	10	.011
	20mg/kgBB	.184	9	.200 <sup>*</sup>	.895	9	.226
	40mg/kgBB	.194	6	.200 <sup>*</sup>	.915	6	.468
AST jantan	kontrol	.192	8	.200 <sup>*</sup>	.832	8	.062
	10mg/kgBB	.229	10	.148	.766	10	.006
	20mg/kgBB	.139	9	.200 <sup>*</sup>	.981	9	.967
	40mg/kgBB	.194	6	.200 <sup>*</sup>	.951	6	.752
ALT betina	kontrol	.259	8	.122	.826	8	.055
	10mg/kgBB	.362	10	.001	.679	10	.000
	20mg/kgBB	.174	9	.200 <sup>*</sup>	.973	9	.918
	40mg/kgBB	.250	6	.200 <sup>*</sup>	.902	6	.385
ALT jantan	kontrol	.170	8	.200 <sup>*</sup>	.944	8	.655
	10mg/kgBB	.191	10	.200 <sup>*</sup>	.973	10	.916
	20mg/kgBB	.166	9	.200 <sup>*</sup>	.917	9	.369
	40mg/kgBB	.258	6	.200 <sup>*</sup>	.943	6	.687

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

a. Lilliefors Significance Correction

## Lampiran 10. Hasil Uji Homogenitas Data Kadar SGOT dan SGPT

**Test of Homogeneity of Variances**

		Levene			
		Statistic	df1	df2	Sig.
AST betina	Based on Mean	.281	3	34	.839
	Based on Median	.105	3	34	.956
	Based on Median and with adjusted df	.105	3	22.430	.956
	Based on trimmed mean	.179	3	34	.910
AST jantan	Based on Mean	1.206	3	31	.324
	Based on Median	.658	3	31	.584
	Based on Median and with adjusted df	.658	3	19.046	.588
	Based on trimmed mean	1.104	3	31	.362
ALT betina	Based on Mean	1.517	3	34	.228
	Based on Median	.940	3	34	.432
	Based on Median and with adjusted df	.940	3	13.130	.449
	Based on trimmed mean	1.234	3	34	.313
ALT jantan	Based on Mean	.037	3	31	.990
	Based on Median	.060	3	31	.980
	Based on Median and with adjusted df	.060	3	28.580	.980
	Based on trimmed mean	.056	3	31	.982

Lampiran 11. Hasil Uji *One-Way ANOVA* dan Uji *Kruskal-Wallis* Kadar SGOT dan SGPT

### ANOVA

ALT jantan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	63.487	3	21.162	.141	.934
Within Groups	4642.056	31	149.744		
Total	4705.543	34			

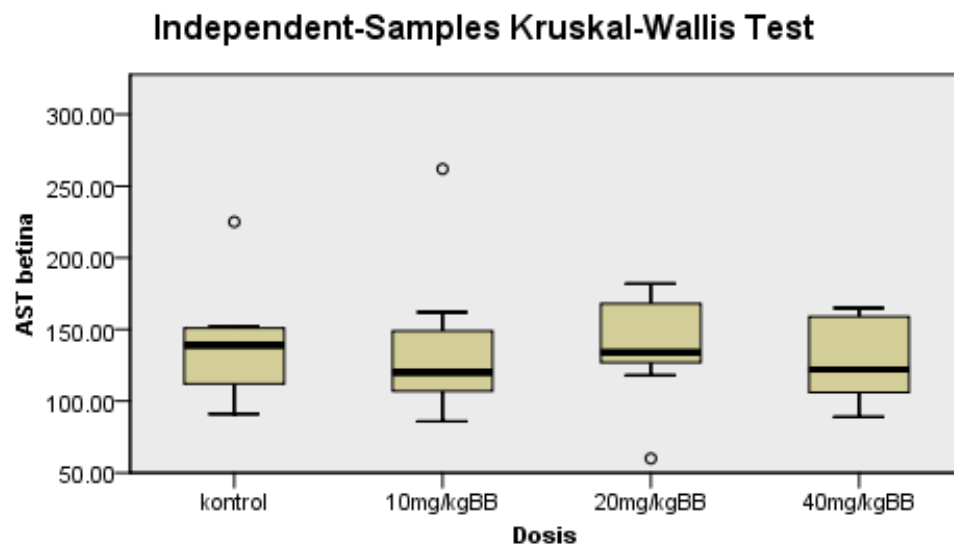
*Kruskal-Wallis Test*

### Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of AST betina is the same across categories of Dosis.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.577	Retain the null hypothesis.
2	The distribution of AST jantan is the same across categories of Dosis.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.236	Retain the null hypothesis.
3	The distribution of ALT betina is the same across categories of Dosis.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.318	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

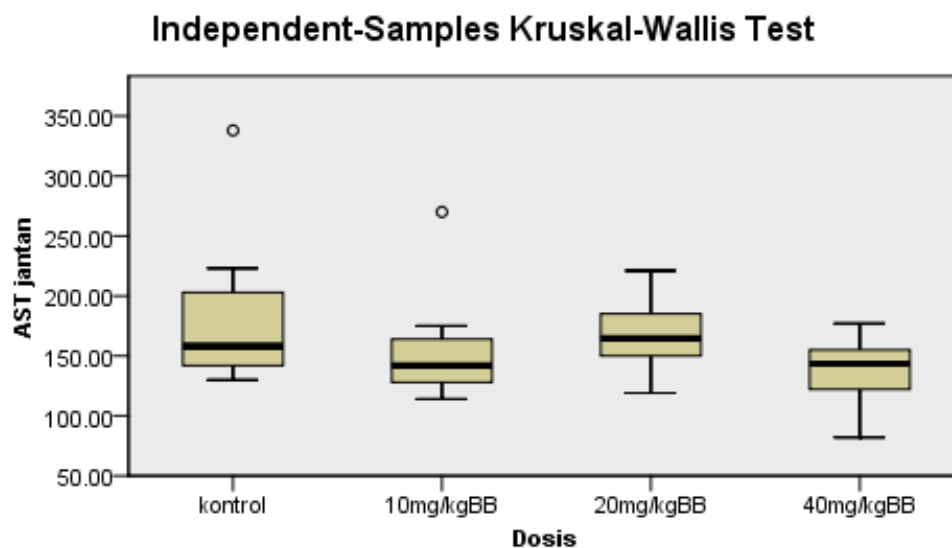
SGOT Betina



<b>Total N</b>	38
<b>Test Statistic</b>	1.976
<b>Degrees of Freedom</b>	3
<b>Asymptotic Sig. (2-sided test)</b>	.577

1. The test statistic is adjusted for ties.
2. Multiple comparisons are not performed because the overall test does not show significant differences across samples.

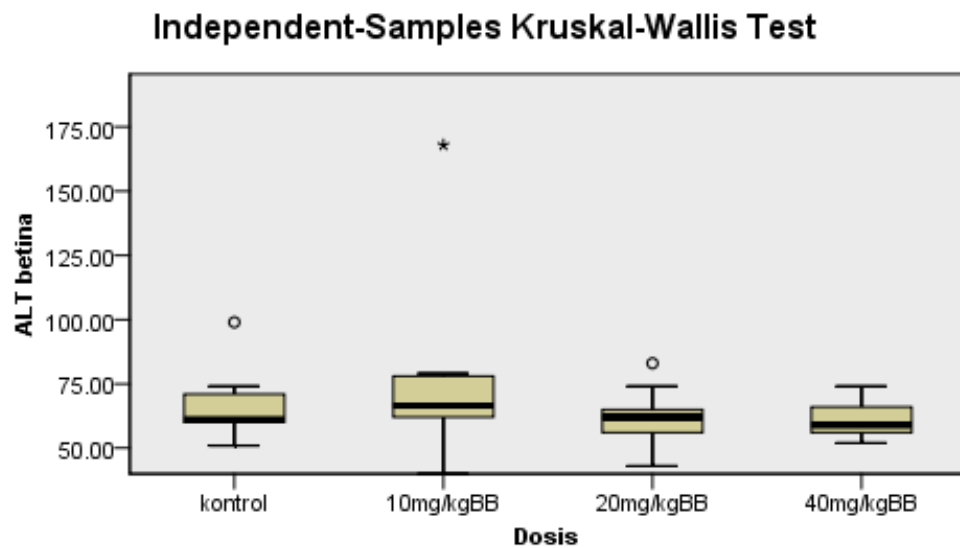
SGOT Jantan



<b>Total N</b>	35
<b>Test Statistic</b>	4.248
<b>Degrees of Freedom</b>	3
<b>Asymptotic Sig. (2-sided test)</b>	.236

1. The test statistic is adjusted for ties.
2. Multiple comparisons are not performed because the overall test does not show significant differences across samples.

SGPT Betina



<b>Total N</b>	38
<b>Test Statistic</b>	3.519
<b>Degrees of Freedom</b>	3
<b>Asymptotic Sig. (2-sided test)</b>	.318

1. The test statistic is adjusted for ties.
2. Multiple comparisons are not performed because the overall test does not show significant differences across samples.



Lampiran 12. Hasil *Post hoc* Kadar SGOT dan SGPT dengan Uji Tukey HSD dan Uji *Mann-Whitney*

Uji Tukey HSD

**Multiple Comparisons**

Dependent Variable: ALT jantan

Tukey HSD

(I) Dosis	(J) Dosis	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
kontrol	10mg/kgBB	1.856	5.623	.987	-13.40	17.12
	20mg/kgBB	.956	5.623	.998	-14.30	16.22
	40mg/kgBB	-2.111	6.449	.988	-19.62	15.39
10mg/kgBB	kontrol	-1.856	5.623	.987	-17.12	13.40
	20mg/kgBB	-.900	5.473	.998	-15.75	13.95
	40mg/kgBB	-3.967	6.319	.922	-21.12	13.18
20mg/kgBB	kontrol	-.956	5.623	.998	-16.22	14.30
	10mg/kgBB	.900	5.473	.998	-13.95	15.75
	40mg/kgBB	-3.067	6.319	.962	-20.22	14.08
40mg/kgBB	kontrol	2.111	6.449	.988	-15.39	19.62
	10mg/kgBB	3.967	6.319	.922	-13.18	21.12
	20mg/kgBB	3.067	6.319	.962	-14.08	20.22

**ALT jantan**

Tukey HSD<sup>a,b</sup>

Dosis	N	Subset for alpha
		= 0.05
		1
10mg/kgBB	10	76.70
20mg/kgBB	10	77.60
kontrol	9	78.56
40mg/kgBB	6	80.67
Sig.		.910

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 8,372.

b. The group sizes are unequal. The harmonic mean of the group sizes is used. Type I error levels are not guaranteed.

## Uji Mann-Whitney

Kontrol dengan 10 mg/kgBB: Tikus jantan

Ranks				
	Dosis	N	Mean Rank	Sum of Ranks
AST jantan	kontrol	9	11.89	107.00
	10mg/kgBB	10	8.30	83.00
	Total	19		
ALT jantan	kontrol	9	10.67	96.00
	10mg/kgBB	10	9.40	94.00
	Total	19		

Test Statistics <sup>a</sup>		
	AST jantan	ALT jantan
Mann-Whitney U	28.000	39.000
Wilcoxon W	83.000	94.000
Z	-1.389	-.490
Asymp. Sig. (2-tailed)	.165	.624
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.182 <sup>b</sup>	.661 <sup>b</sup>
a. Grouping Variable: Dosis		
b. Not corrected for ties.		

Kontrol dengan 10 mg/kgBB: Tikus betina

<b>Ranks</b>				
	Dosis	N	Mean Rank	Sum of Ranks
AST betina	kontrol	9	10.56	95.00
	10mg/kgBB	10	9.50	95.00
	Total	19		
ALT betina	kontrol	9	8.83	79.50
	10mg/kgBB	10	11.05	110.50
	Total	19		

<b>Test Statistics<sup>a</sup></b>		
	AST betina	ALT betina
Mann-Whitney U	40.000	34.500
Wilcoxon W	95.000	79.500
Z	-.409	-.858
Asymp. Sig. (2-tailed)	.683	.391
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.720 <sup>b</sup>	.400 <sup>b</sup>
a. Grouping Variable: Dosis		
b. Not corrected for ties.		

Kontrol dengan 20 mg/kgBB: Tikus jantan

<b>Ranks</b>				
	Dosis	N	Mean Rank	Sum of Ranks
AST jantan	kontrol	9	9.89	89.00
	20mg/kgBB	10	10.10	101.00
	Total	19		
ALT jantan	kontrol	9	10.78	97.00
	20mg/kgBB	10	9.30	93.00
	Total	19		

<b>Test Statistics<sup>a</sup></b>		
	AST jantan	ALT jantan
Mann-Whitney U	44.000	38.000
Wilcoxon W	89.000	93.000
Z	-.082	-.573
Asymp. Sig. (2-tailed)	.935	.567
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.968 <sup>b</sup>	.604 <sup>b</sup>
a. Grouping Variable: Dosis		
b. Not corrected for ties.		

Kontrol dengan 20 mg/kgBB: Tikus betina

<b>Ranks</b>				
	Dosis	N	Mean Rank	Sum of Ranks
AST betina	kontrol	9	8.67	78.00
	20mg/kgBB	9	10.33	93.00
	Total	18		
ALT betina	kontrol	9	10.00	90.00
	20mg/kgBB	9	9.00	81.00
	Total	18		

<b>Test Statistics<sup>a</sup></b>		
	AST betina	ALT betina
Mann-Whitney U	33.000	36.000
Wilcoxon W	78.000	81.000
Z	-.662	-.399
Asymp. Sig. (2-tailed)	.508	.690
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.546 <sup>b</sup>	.730 <sup>b</sup>
a. Grouping Variable: Dosis		
b. Not corrected for ties.		

10 mg/kgBB dengan 20 mg/kgBB: Tikus jantan

<b>Ranks</b>				
	Dosis	N	Mean Rank	Sum of Ranks
AST jantan	10mg/kgBB	10	8.70	87.00
	20mg/kgBB	10	12.30	123.00
	Total	20		
ALT jantan	10mg/kgBB	10	10.45	104.50
	20mg/kgBB	10	10.55	105.50
	Total	20		

<b>Test Statistics<sup>a</sup></b>		
	AST jantan	ALT jantan
Mann-Whitney U	32.000	49.500
Wilcoxon W	87.000	104.500
Z	-1.361	-.038
Asymp. Sig. (2-tailed)	.173	.970
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.190 <sup>b</sup>	.971 <sup>b</sup>
a. Grouping Variable: Dosis		
b. Not corrected for ties.		

10 mg/kgBB dengan 20 mg/kgBB: Tikus betina

<b>Ranks</b>				
	Dosis	N	Mean Rank	Sum of Ranks
AST betina	10mg/kgBB	10	8.40	84.00
	20mg/kgBB	9	11.78	106.00
	Total	19		
ALT betina	10mg/kgBB	10	11.40	114.00
	20mg/kgBB	9	8.44	76.00
	Total	19		

<b>Test Statistics<sup>a</sup></b>		
	AST betina	ALT betina
Mann-Whitney U	29.000	31.000
Wilcoxon W	84.000	76.000
Z	-1.308	-1.145
Asymp. Sig. (2-tailed)	.191	.252
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.211 <sup>b</sup>	.278 <sup>b</sup>
a. Grouping Variable: Dosis		
b. Not corrected for ties.		

Lampiran 13. Hasil Uji *unpaired t-Test* dan *Mann-Whitney* antar Jenis Kelamin

Tikus Jantan dan Betina dalam Kelompok Kontrol

**Group Statistics**

	Jenis Kelamin	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
AST	betina	9	137.11	39.942	13.314
	jantan	9	185.22	65.759	21.920
ALT	betina	9	66.67	14.080	4.693
	jantan	9	78.56	11.137	3.712

**Independent Samples Test**

		t-test for Equality of Means						
		t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
							Lower	Upper
AST	Equal variances assumed	-1,876	16	0,079	-48,111	25,646	-102,479	6,256
	Equal variances not assumed	-1,876	13,196	0,083	-48,111	25,646	-103,433	7,211
ALT	Equal variances assumed	-1,987	16	0,064	-11,889	5,984	-24,574	0,797
	Equal variances not assumed	-1,987	15,194	0,065	-11,889	5,984	-24,629	0,852



Tikus Jantan dan Betina dalam Kelompok Dosis 10 mg/kgBB

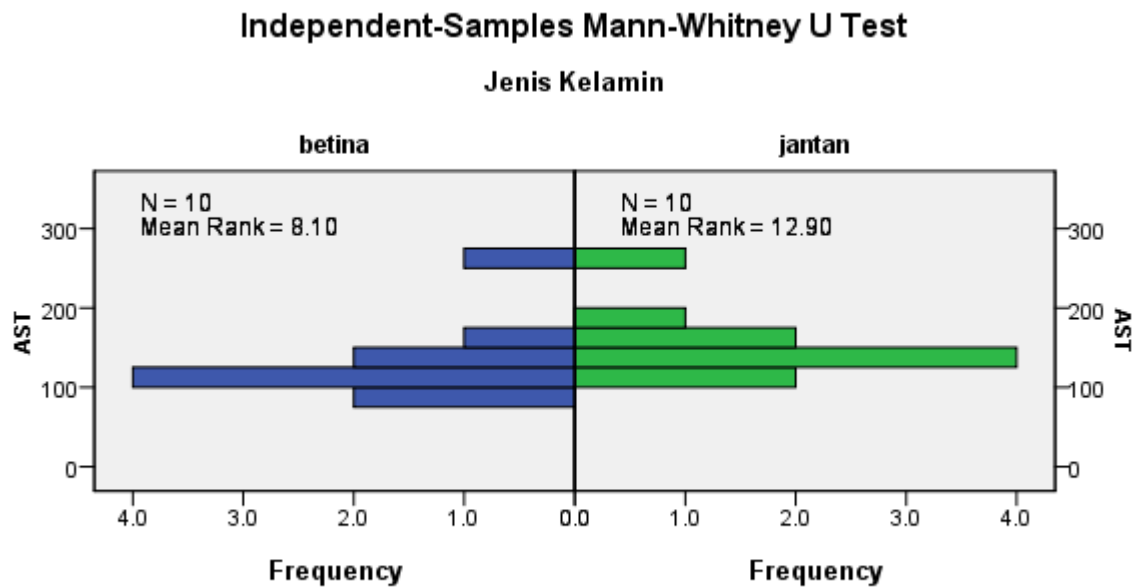
### Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of AST is the same across categories of Jenis Kelamin.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.075 <sup>1</sup>	Retain the null hypothesis.
2	The distribution of ALT is the same across categories of Jenis Kelamin.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.218 <sup>1</sup>	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

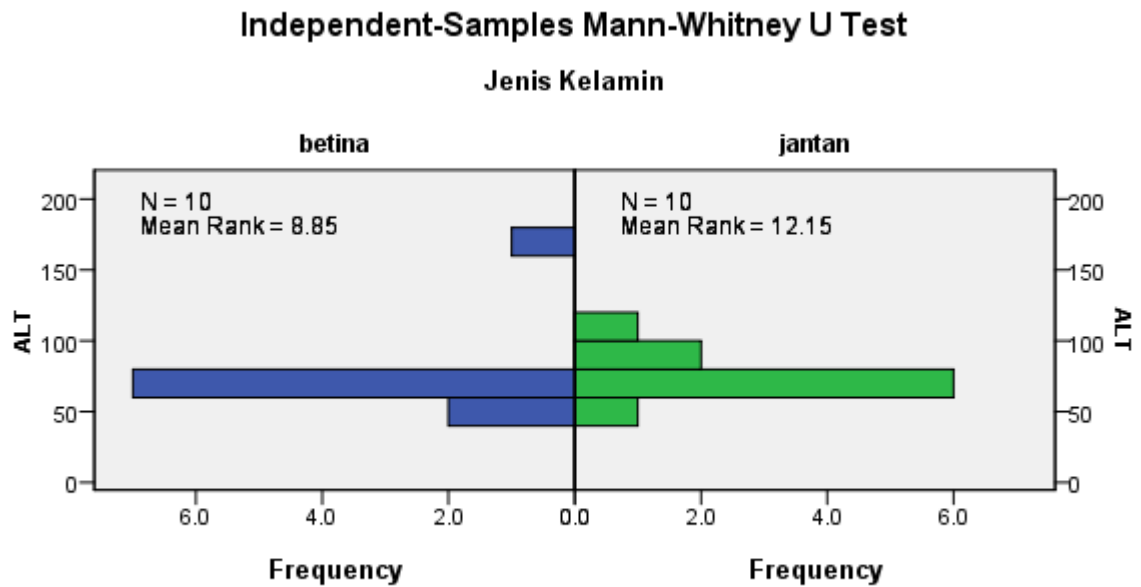
<sup>1</sup>Exact significance is displayed for this test.

Tikus Jantan dan Betina dalam Kelompok Dosis 10 mg/kgBB: SGOT



<b>Total N</b>	20
<b>Mann-Whitney U</b>	74.000
<b>Wilcoxon W</b>	129.000
<b>Test Statistic</b>	74.000
<b>Standard Error</b>	13.224
<b>Standardized Test Statistic</b>	1.815
<b>Asymptotic Sig. (2-sided test)</b>	.070
<b>Exact Sig. (2-sided test)</b>	.075

Tikus Jantan dan Betina dalam Kelompok Dosis 10 mg/kgBB: SGPT



<b>Total N</b>	20
<b>Mann-Whitney U</b>	66.500
<b>Wilcoxon W</b>	121.500
<b>Test Statistic</b>	66.500
<b>Standard Error</b>	13.224
<b>Standardized Test Statistic</b>	1.248
<b>Asymptotic Sig. (2-sided test)</b>	.212
<b>Exact Sig. (2-sided test)</b>	.218

## Tikus Jantan dan Betina dalam Kelompok Dosis 20 mg/kgBB

**Group Statistics**

	Jenis Kelamin	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
AST	betina	9	139.00	37.380	12.460
	jantan	10	167.90	30.227	9.559
ALT	betina	9	61.78	12.204	4.068
	jantan	10	77.60	11.088	3.506

**Independent Samples Test**

		t-test for Equality of Means						
		t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
							Lower	Upper
AST	Equal variances assumed	-1,862	17	0,080	-28,900	15,522	-61,648	3,848
	Equal variances not assumed	-1,840	15,435	0,085	-28,900	15,704	-62,290	4,490
ALT	Equal variances assumed	-2,962	17	0,009	-15,822	5,342	-27,093	-4,552
	Equal variances not assumed	-2,946	16,303	0,009	-15,822	5,371	-27,190	-4,454

## Tikus Jantan dan Betina dalam Kelompok Dosis 40 mg/kgBB

**Group Statistics**

	Jenis Kelamin	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
AST	betina	10	129.40	27.957	8.841
	jantan	6	137.17	33.102	13.514
ALT	betina	10	61.00	7.118	2.251
	jantan	6	80.67	13.967	5.702

**Independent Samples Test**

		t-test for Equality of Means						
		t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
							Lower	Upper
AST	Equal variances assumed	-0,503	14	0,623	-7,767	15,439	-40,879	25,346
	Equal variances not assumed	-0,481	9,254	0,642	-7,767	16,149	-44,146	28,613
ALT	Equal variances assumed	-3,767	14	0,002	-19,667	5,221	-30,866	-8,468
	Equal variances not assumed	-3,208	6,591	0,016	-19,667	6,130	-34,346	-4,987

## Lampiran 14. Dokumentasi Penelitian

