

**PENGARUH PEMBERIAN AIR MINUM TAWAS TERHADAP
KADAR SERUM GLUTAMIC PIRUVIC TRANSMINASE
(SGPT) DAN SERUM GLUTAMIC OXALOACETIC
TRANSMINASE (SGOT) PADA TIKUS PUTIH
(*Rattus norvegicus*)**

SKRIPSI

Oleh :

ANNISA LARASATI

155130101111010



**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN HEWAN
FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2019**

repository.ub.ac.id

**PENGARUH PEMBERIAN AIR MINUM TAWAS TERHADAP
KADAR SERUM GLUTAMIC PIRUVIC TRANSMINASE
(SGPT) DAN SERUM GLUTAMIC OXALOACETIC
TRANSMINASE (SGOT) PADA TIKUS PUTIH
(*Rattus norvegicus*)**

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar

Sarjana Kedokteran Hewan

Oleh :

ANNISA LARASATI

155130101111010



**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN HEWAN
FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2019**

LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Annisa Larasati

Nim : 155130101111010

Program Studi : Pendidikan Dokter Hewan

Penulis Skripsi berjudul :

PENGARUH PEMBERIAN AIR MINUM TAWAS TERHADAP KADAR SERUM GLUTAMIC PIRUVIC TRANSMINASE (SGPT) DAN SERUM GLUTAMIC OXALOACETIC TRANSMINASE (SGOT) PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)

Dengan ini menyatakan bahwa:

1. Isi dari skripsi yang saya buat adalah benar karya saya sendiri dan tidak menjiplak karya orang lain, selain nama-nama yang termaktub di isi dan tertulis di daftar pustaka dalam skripsi ini.
2. Apabila dikemudian hari ternyata skripsi yang saya tulis terbukti hasil jiplakan, maka saya bersedia menanggung segala risiko yang ada.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan segala kesadaran

Malang, 19 Maret 2019

Yang menyatakan,

(Annisa Larasati)

NIM.155130101111010

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

PENGARUH PEMBERIAN AIR MINUM TAWAS TERHADAP KADAR SERUM GLUTAMIC PIRUVIC TRANSMINASE (SGPT) DAN SERUM GLUTAMIC OXALOACETIC TRANSMINASE (SGOT) PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)

Oleh :
ANNISA LARASATI
155130101111010

Setelah dipertahankan di depan Majelis Penguji
pada tanggal 19 Maret 2019
dan dinyatakan memenuhi syarat untuk memperoleh
gelar Sarjana Kedokteran Hewan

Pembimbing I

Pembimbing II

Prof. Dr. Ir. Chanif Mahdi, MS

NIP. 19520412 198002 1 001

drh. Indah Amalia Amri, M.Si

NIK. 201304 870925 2 001

Mengetahui,
Dekan Fakultas Kedokteran Hewan
Universitas Brawijaya

Dr. Ir. Sudarminto Setyo Yuwono, M.App.Sc

NIP. 19631216 198803 1 002

**PENGARUH PEMBERIAN AIR MINUM TAWAS TERHADAP
KADAR SERUM GLUTAMIC PIRUVIC TRANSMINASE
(SGPT) DAN SERUM GLUTAMIC OXALOACETIC
TRANSMINASE (SGOT) PADATIKUS
PUTIH (*Rattus norvegicus*)**

ABSTRAK

Air minum dapat mengandung berbagai senyawa logam yang bersifat toksik, salah satunya adalah tawas yang mengandung senyawa alumunium sulfat. Tawas digunakan untuk meningkatkan kualitas fisik air yaitu penjernihan air dengan cara mengkoagulasi bahan koloid yang ada di air sehingga mudah untuk disaring. Tetapi penggunaan tawas yang berlebihan dan kontinyu akan menimbulkan gangguan kesehatan seperti intoksikasi dan kerusakan pada hepar. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh paparan alumunium dalam air terhadap kadar kerusakan hepar yaitu dengan kadar enzim transaminase pada serum. Penelitian ini menggunakan tikus (*Rattus norvegicus*) jantan yang dibagi menjadi 5 kelompok. Kelompok (K-) adalah kelompok kontrol negatif yang tidak diberi paparan air minum tawas, sedangkan kelompok P1, P2, P3, dan P4 adalah tikus yang dipapar tawas dalam air minum dengan dosis bertingkat yaitu 1250 ppm, 1500 ppm, 1750 ppm dan 2000 ppm selama 21 hari. Enzim Transaminase terdiri dari *Serum Glutamic Piruvic Transminase* (SGPT) dan *Serum Glutamic Oxaloacetic Transminase* (SGOT) yang merupakan indikator dari kerusakan hepar dan diukur dengan metode spektrofotometri. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tikus yang terpapar air minum tawas menunjukkan peningkatan kadar SGPT secara nyata ($p < 0.05$) dan peningkatan kadar SGOT sangat nyata ($p < 0.01$). Kesimpulan dari penelitian ini adalah kelompok dosis 2000 ppm menunjukkan peningkatan kadar SGPT. Adanya peningkatan kadar SGOT pada dosis 1500 ppm, 1750 ppm, 2000 ppm. Peningkatan sesuai dengan besarnya konsentrasi tawas dalam air minum, semakin besar konsentrasi maka kenaikan kadar SGPT dan SGOT juga semakin meningkat.

Kata kunci : Air, Tawas, Hepar, Enzim Transaminase, SGPT, SGOT.

**THE EFFECT OF ALUM IN DRINKING WATER ON SERUM
GLUTAMIC PYRUVIC TRANSAMINASE (SGPT) AND SERUM
GLUTAMIC OXALOACETIC TRANSAMINASE (SGOT)
LEVEL IN WHITE RAT (*Rattus norvegicus*)**

ABSTRACT

Drinking water can be contaminated by various toxic metal compounds, one of them is alum, which contains aluminum sulfate compounds. Alum is used to improve the physical quality of water in the water purification process by coagulating the ingredients of colloidal material in water so it's easy to filter. But the use of alum continuously and overload will cause health disorders such as intoxication and liver damage. This research aims to know the influence of aluminium exposure in the water on liver damage with the levels of enzyme transaminase in the serum. This study used male rats (*Rattus norvegicus*) divided into 5 groups. Group K- was a negative control group that was not given exposure to alum drinking water, while groups P1, P2, P3, dan P4 were rats exposed to alum in drinking water with a multilevel dose of yaitu 1250 ppm, 1500 ppm, 1750 ppm dan 2000 ppm for 21 days. Transaminase enzyme consists of *Serum Glutamic Pyruvic Transminase* (SGPT) and *Serum Glutamic Oxaloacetic Transminase* (SGOT) which are indicators of liver damage and measured by spectrophotometric methods. The results of this study showed that rats exposed to alum drinking water showed a marked increase in SGPT levels ($p < 0.05$) and an increase level of SGOT significantly ($p < 0.01$). The conclusion of this study is that the 2000 ppm dose group showed an increase in SGPT levels and an increase in SGOT levels at doses of 1500 ppm, 1750 ppm, 2000 ppm. The increase of SGPT and SGOT level is in accordance with the amount of alum concentration in drinking water. The greater the concentration, the increase of SGPT and SGOT levels also higher.

Keywords : Water, Alum, Liver, Transaminase enzyme, SGPT, SGOT.

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas limpahan rahmat, karunia dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Pengaruh Pemberian Air Minum Tawas Terhadap Kadar Serum Glutamic Piruvic Transminase (SGPT) dan Serum Glutamic Oxaloacetic Transminase (SGOT) Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)”**.

Selama penelitian dan penyusunan skripsi ini, penulis mengalami berbagai macam halangan dan rintangan, sehingga dalam penulisannya melibatkan banyak pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada :

1. Prof. Dr. Ir. Chanif Mahdi, MS selaku pembimbing I dan drh. Indah Amalia Amri, M.Si selaku pembimbing II yang telah banyak memberikan bimbingan, nasehat dan arahan kepada penulis.
2. drh. Mira Fatmawati, M.Si selaku penguji I dan drh. Tiara Widyaputri, M.Si selaku penguji II yang telah banyak memberikan saran, nasehat dan arahan kepada penulis.
3. Dr. Ir. Sudarminto Setyo Yuwono, M.App.Sc selaku Dekan Fakultas Kedokteran Hewan yang selalu memberikan dukungan tiada henti demi kemajuan FKH UB tercinta.
4. Ari purnomo dan Mujiati selaku orang tua tercinta menyayangi, memberikan semangat, doa dan dukungan yang tak terhingga kepada penulis selama menempuh kuliah di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Brawijaya Malang.
5. Sahabat dalam penelitian skripsi Tiara Anggraeni, Muhammad Waddrannudin dan Bayu Hendra Laksmiana teman seperjuangan melaksanakan penelitian atas segala dukungan, semangat dan motivasi.
6. Kepada sahabat tersayang Muhammad Novrizal dan Neisya Melinda serta keluarga besar FKH UB 2015 A “Asique Class” yang telah memberikan dukungan dan semangat yang tiada hentinya.
7. Kepada Cendy Nuraulia Niagara selaku sahabat yang telah membantu dalam penulisan dan pengoreksian skripsi ini.
8. Semua pihak yang telah membantu dalam pelaksanaan dan penyusunan skripsi ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak, khususnya bagi penulis dan para pembaca pada umumnya, semoga Allah SWT meridhoi dan dicatat sebagai ibadah disisi-Nya, Amin.

Malang, 19 Maret 2019

Annisa Larasati
NIM. 155130101111010

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI.....	ii
LEMBAR PERNYATAAN.....	iii
ABSTRAK.....	iv
ABSTRACT	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xi
DAFTAR ISTILAH DAN LAMBANG	xii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Batasan Masalah	4
1.4 Tujuan Penelitian	5
1.5 Manfaat Penelitian	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Air Minum.....	6
2.2 Tawas	7
2.2.1 Sifat Fisika dan Kimia Tawas.....	7
2.2.2 Senyawa Tawas dalam Air Minum.....	8
2.2.3 Tawas di Dalam Tubuh Akan Mengalami ADME	9
2.2.4 Toksisitas Tawas pada Tubuh.....	11
2.2.5 Kondisi Stres Oksidatif oleh Tawas.....	14
2.2.6 Risiko Tawas pada Hepar	16
2.3 Hepar	16
2.3.1 Anatomi Hepar.....	17
2.3.2 Histologi Hepar.....	18
2.3.3 Fisiologi Hepar	19
2.4 Enzim Transaminase	20
2.4.1 Serum Glutamic Pyruvic Transaminase	22
2.4.2 Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase	22

2.4.3 Serum Glutamic Pyruvic Transaminase dan Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase Sebagai Indikator Kerusakan Hepar	23
2.5 Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	24
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN...	26
3.1 Kerangka Konsep	26
3.2 Hipotesis Penelitian.....	29
BAB 4 METODE PENELITIAN	30
4.1 Tempat dan Waktu Penelitian	30
4.2 Alat dan Bahan.....	30
4.3 Variabel Penelitian	31
4.4 Tahapan Penelitian	31
4.5 Rancangan Penelitian.....	31
4.6 Prosedur Kerja	33
4.6.1 Persiapan Hewan Coba	33
4.6.2 Penentuan Dosis dalam Air Minum.....	34
4.6.3 Pemberian Air Minum dengan Tawas	34
4.6.4 Pengambilan Darah dan Pemisahan Serum	35
4.6.5 Pengukuran Kadar SGPT dan SGOT.....	35
4.7 Analisa Data	36
BAB 5 HASIL DAN PEMBAHASAN	37
5.1 Pengaruh Paparan Tawas Pada Air Minum Dari Berbagai Dosis Bertingkat Terhadap Kadar Serum Glutamat Piruvat Transaminase	37
5.2 Pengaruh Paparan Tawas Pada Air Minum Dari Berbagai Dosis Bertingkat Terhadap Kadar Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase	42
BAB 6 PENUTUP	48
6.1 Kesimpulan	48
6.2 Saran.....	48
DAFTAR PUSTAKA	49
LAMPIRAN	55

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Air merupakan salah satu sumber daya alam yang berguna bagi kebutuhan makhluk hidup. Air digunakan untuk berbagai kebutuhan seperti kebutuhan rumah tangga, keperluan minum, peternakan, pertanian, perkebunan dan industri. Salah satu peran penting air bagi kehidupan yaitu sebagai air minum. Air minum adalah air yang akan dikonsumsi melalui proses pengolahan atau tanpa proses pengolahan yang memenuhi syarat kesehatan dan dapat langsung diminum. Menurut Soemirat (2009), air minum yang baik untuk dikonsumsi adalah air yang memenuhi persyaratan yaitu bebas dari cemaran mikroorganisme ataupun bahan kimia yang berbahaya dan tidak berasa, tidak berwarna, dan tidak berbau. Tetapi sebagian besar masyarakat masih menggunakan air minum bersumber dari air keran untuk dikonsumsi atau diberikan ke hewan peliharaan atau hewan ternak yang belum memenuhi persyaratan air minum.

Besarnya manfaat air bagi kehidupan maka kualitas air harus terjamin baik kualitas fisik, kimiawi maupun bakteriologi (Nurhalina dkk, 2015). Namun, pesatnya kepadatan pemukiman penduduk dan rendahnya kesadaran masyarakat yang menyebabkan pencemaran air saat ini membuat mutu dan kualitas air berkurang. Mutu dan kualitas air dipengaruhi oleh sifat fisik dan bahan-bahan yang terkandung di dalam air. Untuk meningkatkan kualitas fisik dari air yaitu dilakukan penjernihan air, salah satunya menggunakan tawas. Tawas atau alum merupakan suatu bahan kimia yang mengandung aluminium

sulfat masuk dalam katagori logam dan digunakan untuk proses penjernihan air. Bahan kimia ini digunakan karna harganya yang ekonomis dan mudah diperoleh. Cara kerja tawas dalam proses penjernihan air yaitu sebagai bahan koagulan untuk menggumpalkan padatan yang terlarut di dalam air dan memudahkan dalam proses penyaringan (Nurtyasti, 2016). Dosis tawas yang digunakan untuk penjernihan air bervariasi tergantung dari kekeruhan dan pH air, mulai dari 10 mg/l hingga kisaran 150 mg/l (Ayudyahrini, 2013). Namun seiring dengan pencemaran air yang terjadi sekarang ini hingga dapat meningkatkan kekeruhan air, maka perlu dilakukan adanya peningkatan dosis tawas yang digunakan dalam penjernihan air yang melebihi dari dosis normal penggunaan biasanya. Tingginya penggunaan tawas dalam penjernihan air yang melebihi kadar maksimum dari persyaratan kimiawi kadar alumunium dalam air minum yaitu 0.2mg/l, dapat menimbulkan gangguan kesehatan. Gangguan kesehatan yang ditimbulkan yaitu toksisitas alumunium dalam tubuh salah satunya pada organ hepar (Nurrahman dan Isworo, 2002).

Hepar adalah organ utama yang terdapat pada tubuh manusia dan hewan yang berfungsi sebagai organ metabolisme dan sekresi. Hepar juga mempunyai kemampuan untuk mendetoksifikasi zat toksik yang berbahaya bagi tubuh. Zat toksik adalah zat yang berpotensi dalam memberikan efek berbahaya terhadap mekanisme biologi tertentu pada suatu organisme. Kerusakan hepar yang disebabkan oleh berbagai agen hepatotoksik menyebabkan kerusakan dan kematian sel-sel hepar (Kujovich, 2005). Bila

terdapat zat toksik, maka akan terjadi transformasi zat-zat berbahaya dan akhirnya akan diekskresi lewat ginjal (Guyton & Hall, 2007).

Pada mekanisme kerja hepar untuk mendetoksifikasi zat toksik yang terkandung di dalam tawas maka hepar rentan terhadap kerusakan. Kerusakan hepar terjadi karena tawas mengandung aluminium yang akan menjadi radikal bebas dan akan merusak sel hepar. Kerusakan pada hepar akibat toksisitas tawas dapat dideteksi dengan melakukan pemeriksaan biokimia. Salah satu pemeriksaan biokimia pada hepar yang memeriksa kadar enzim golongan transferase yaitu *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT) dan *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT). Kerusakan pada hepar menyebabkan adanya peningkatan kedua enzim tersebut dalam serum, karena terjadi gangguan permeabilitas membran sel (Schiff, 2007). Pada penelitian Haribi (2009), yang menjelaskan bahwa, suplementasi tawas pada pakan dengan waktu paparan 4 minggu dengan dosis bertingkat sudah menunjukkan adanya pengaruh signifikan terhadap kenaikan konsentrasi enzim SGPT.

Kadar SGPT dan SGOT digunakan karena dapat mengetahui kerusakan sel hepar pada makhluk hidup yang terpapar air minum tawas. Pengaplikasiannya yaitu jika kadar SGPT dan SGOT meningkat maka dapat dipertimbangkan untuk berhenti menggunakan air minum dengan kandungan tawas untuk memperbaiki kualitas organ-organ tubuh terutama hepar. Berdasarkan uraian di atas, penulis ingin mengkaji lebih mendalam tentang pengaruh pemberian tawas pada air minum dengan dosis bertingkat ditinjau

dari kadar *Serum Glutamic Piruvic Transminase* (SGPT) dan *Serum Glutamic Oxaloacetic Transminase* (SGOT).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian penulis mengenai latar belakang, maka dapat dirumuskan beberapa permasalahan sebagai berikut :

1. Apakah air minum dengan tawas mempengaruhi kadar *Serum Glutamic Piruvic Transminase* (SGPT) pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)?
2. Apakah air minum dengan tawas mempengaruhi kadar *Serum Glutamic Oxaloacetic Transminase* (SGOT) pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) ?

1.3 Batasan Masalah

Berdasarkan uraian penulis mengenai latar belakang, maka penelitian ini dibatasi pada :

1. Hewan model yang digunakan adalah tikus (*Rattus novergicus*) jantan strain *wistar* yang didapat dari Laboratorium Farmakologi Universitas Brawijaya denga umur 8-12 minggu dan berat badan berkisar antara 180-220 gram. Penggunaan hewan coba pada penelitian ini telah mendapat sertifikat laik etik dari Komisi Etik Penelitian (KEP) Univeristas Brawijaya No. 1024-KEP-UB.
2. Air yang digunakan untuk air minum yang dicampur dengan tawas menggunakan aquades.
3. Tawas yang digunakan dalam bentuk Kristal dengan merk *Merck*, memiliki nomor katalog 414 A868102 dan didapatkan dari CV. Sari Kimia Raya, Malang.

4. Pemberian paparan air minum tawas menggunakan sonde lambung dengan konsentrasi bertingkat yaitu 1250 ppm, 1500 ppm, 1750 ppm dan 2000 ppm sebanyak dua kali sehari selama 21 hari dengan volume air minum 3ml dalam satu kali pemberian.
5. Variabel yang diamati dalam penelitian ini adalah kadar *Serum Glutamic Piruvic Transminase* (SGPT) dan *Serum Glutamic Oxaloacetic Transminase* (SGOT). Pengukuran dengan serum darah Tikus (*Rattus norvegicus*) menggunakan metode spektrofotometri.

1.4 Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang dilakukannya penelitian ini, diperoleh tujuan penelitian sebagai berikut :

1. Mengetahui pengaruh air minum dengan tawas mempengaruhi kadar *Serum Glutamic Piruvic Transminase* (SGPT) pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*).
2. Mengetahui pengaruh air minum dengan tawas mempengaruhi kadar *Serum Glutamic Oxaloacetic Transminase* (SGOT) pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*).

1.5 Manfaat Penelitian

Penelitian ini dapat digunakan sebagai informasi kepada produsen air minum Indonesia mengenai pengaruh air minum yang diberikan tawas sebagai penjernih air terhadap kadar *Serum Glutamic Piruvic Transminase* (SGPT) dan *Serum Glutamic Oxaloacetic Transminase* (SGOT) Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*).

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Air Minum

Air minum menurut Permenkes RI No. 492/MENKES/PER/IV/2010 adalah air yang melalui proses pengolahan atau tanpa proses pengolahan yang memenuhi syarat kesehatan dan dapat langsung diminum. Air minum yang baik untuk dikonsumsi adalah air yang memenuhi persyaratan yaitu bebas dari cemaran mikroorganisme ataupun bahan kimia yang berbahaya dan tidak berasa, tidak berwarna, dan tidak berbau (Soemirat, 2009).

Berdasarkan pentingnya air minum untuk kehidupan yang memenuhi syarat kesehatan maka harus ada jaminan bahwa air minum aman untuk dikonsumsi. Dengan demikian perlu dilaksanakan pemeriksaan secara berkala untuk memeriksa kualitas air meliputi persyaratan sesuai dengan pedoman Permenkes RI No. 492/MENKES/PER/IV/2010 yaitu mikrobiologi, radioaktif, kimiawi dan fisik (Permenkes, 2010).

1. Persyaratan Mikrobiologi

Parameter mikrobiologi merupakan jenis parameter wajib yang harus dilakukan. Air minum harus terhindar dari kemungkinan kontaminasi kuman dan pada saat pemeriksaan per 100 ml air bakteri *E. Coli* dan total bakteri koliform (*Salmonella* spp., *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella* dll) adalah 0.

2. Persyaratan Radioaktif

Bentuk radioaktif dan kadar maksimum yang diperbolehkan adalah sinar alpha dengan kadar 0,1 Bq/l dan sinar beta kadar 1 Bq/l.

3. Persyaratan Kimiawi

Parameter kimiawi terbagi atas parameter wajib dan parameter tambahan. Dimana alumunium termasuk dalam parameter wajib dan memiliki kadar maksimum 0,2mg/l.

4. Persyaratan Fisik

Persyaratan fisik air minum dibagi menjadi 6 parameter yaitu bau, warna, total zat padat terlarut, kekeruhan, rasa dan suhu. Air minum dengan parameter bau dan rasa memiliki persyaratan tidak berbau dan tidak berasa. Sedangkan untuk parameter sisanya memiliki kadar maksimum yang diperbolehkan seperti warna dengan kadar 15 TCU, total zat padat (TDS) 500 mg/l, kekeruhan dengan kadar 5 NTU dan suhu 3°C.

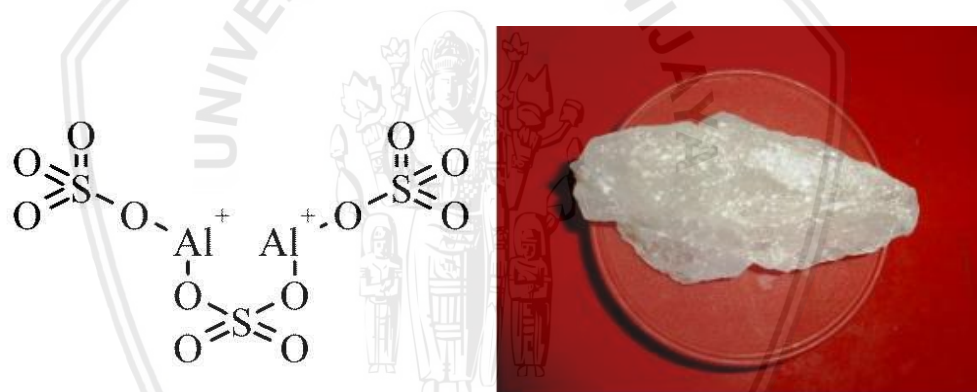
2.2 Tawas

Tawas atau alum merupakan suatu bahan kimia yang sering digunakan untuk proses penjernihan karena bahan ini yang paling ekonomis dan mudah diperoleh di pasaran serta mudah penyimpanannya. Tawas memiliki banyak kegunaan seperti untuk menjernihkan air, memperbaiki mutu makanan, sebagai bahan kosmetik, dan digunakan untuk pembuatan bahan tekstil yang tahan api. Tawas sangat sering digunakan pada penjernihan air, fungsi tawas dalam proses tersebut yaitu sebagai bahan koagulan untuk menggumpalkan padatan-padatan yang terlarut di dalam air (Nurtyasti, 2016).

2.2.1 Sifat Fisika dan Kimia Tawas

Tawas mengandung alumunium sulfat dengan rumus molekul ($\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$) dengan struktur molekular (Gambar 2.1). Reaksi kimia

dari tawas pada penjernihan air adalah sebagai berikut: $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 + 6 (\text{H}_2\text{O}) \rightleftharpoons 2 \text{Al} (\text{OH})_3 + 3 \text{H}_2\text{SO}_4$. Tawas berfungsi sebagai penggumpal pada penjernihan air, pada pH 5,0 – 7,5 membentuk gel sehingga dapat mengendapkan koloid-koloid. Sifat fisik dari tawas yaitu berbentuk kristal atau bubuk putih (Gambar 2.1), larut dalam air, dan tidak larut dalam alkohol (Nurrahman dan Isworo, 2002). Tawas mempunyai sifat yang dapat menarik partikel-partikel lain sehingga berat, ukuran dan bentuknya menjadi semakin besar dan mudah mengendap (Sukandarrumidi, 1999).



Gambar 2.1. Sifat Fisik dan kimia tawas (Antoniraj, 2014).

2.2.2 Senyawa Tawas dalam Air Minum

Senyawa tawas digunakan secara luas dalam berbagai industri kimia seperti dalam proses air bersih dan pengolahan air limbah. Pemakaian tawas juga tidak terlepas dari sifat-sifat kimia yang dikandung oleh air (Desviani, 2012). Tawas dapat digunakan untuk menjernihkan air karena tawas mengandung aluminium sulfat yang mudah larut dalam air. Tawas ditambahkan ke dalam air maka akan

terurai menjadi dispersi koloid yang bermuatan positif Al^{3+} , dan akan mengikat partikel koloid bermuatan negatif sehingga partikel yang ada di dalamnya mengendap dan dapat disaring sehingga menghasilkan air yg jernih dan dapat dimanfaatkan untuk kehidupan seperti untuk air minum atau untuk kegiatan sehari-hari (Aziz, 2013).

Tawas berguna untuk penjernihan air akan tetapi tawas mengandung alumunium sulfat yang masuk dalam katagori logam. Adanya logam dalam air dapat menimbulkan bahaya baik secara langsung terhadap kesehatan ataupun secara tidak langsung. Hal ini berhubungan dengan sifat logam yang sulit untuk didegradasi dan dapat menyebabkan terakumulasi dalam organisme perairan dan menyebabkan gangguan kesehatan (Nontji, 1993).

2.2.3 Tawas di Dalam Tubuh Akan Mengalami ADME

Absorbsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi adalah perubahan reaksi kimia dan energi yang terjadi di dalam sel hidup (Martoharsono, 2012). Mekanisme ADME meliputi proses absorbsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi:

1. Absorbsi

Penyerapan alumunium dibagian organ *intestine tenue*. Mekanisme dari penyerapan aluminium di gastrointestinal dengan cara transportasi pasif (difusi) dan aktif. Ada beberapa penelitian memperkirakan persentasi aluminium yang diserap dari air minum dan menunjukkan 0,3% diserap secara oral (Yokel *et al.*, 2001).

2. Distribusi

Tawas atau alumunium sulfat yang di telah di absorpsi oleh intestine akan didistribusikan oleh darah ke organ-organ lain. Di dalam darah aluminium terikat di membran plasma eritrosit. Alumunium terdistribusi pada tulang dan jaringan keras sekitar 50% dan pada paru-paru 25% dari beban tubuh menerima alumunium. Otak memiliki konsentrasi yang lebih rendah dari jaringan lain (Priest, 2004).

3. Metabolisme

Proses metabolisme terdiri dari dua fase yaitu reaksi fase I dan reaksi fase II. Reaksi fase I meliputi biotransformasi suatu senyawa menjadi metabolit yang lebih polar melalui pembukaan (*unmasking*) gugus fungsional (misalnya $-OH$, $-NH_2$, $-SH$). Metabolisme reaksi fase I meliputi reaksi oksidasi, reduksi, hidrolisis. Oksidasi merupakan reaksi yang paling dominan dalam reaksi fase I, reaksi ini dikatalisis oleh suatu kelas enzim pada sitokrom P- 450. Reaksi fase II terjadi apabila obat atau metabolit obat dari reaksi fase I tidak cukup polar untuk bisa diekskresi dengan cepat oleh ginjal, sehingga pada reaksi fase II ini, obat atau metabolit akan dibuat menjadi lebih hidrofilik melalui konjugasi dengan senyawa endogen dalam hepar (Gitawati, 2008).

4. Ekskresi

Alumunium dieksresikan dalam saluran urinaria sekitar 95% dan alumunium kurang dieksresikan di feses. Ekskresi alumunium dapat mengurangi fungsi ginjal dan berisiko terakumulasi aluminium dalam ginjal. Eliminasi aluminium dalam empedu sekitar kurang dari 2% (Yokel, 2002).

2.2.4 Toksisitas Tawas pada Tubuh

Tawas dikonsumsi dapat dari beberapa sumber seperti makanan, peralatan masak, dan air minum. Tawas mengandung Aluminium yang mengandung ion logam toksik dan dapat masuk ke dalam tubuh melalui oral. Ion logam akan masuk ke saluran pencernaan lalu akan diserap darah dan akan terdistribusi ke seluruh tubuh yang dapat menyebabkan kerusakan organ detoksifikasi yaitu hepar dan ginjal. Ion logam dalam jaringan berikatan dengan protein pengikat logam yaitu pada gugus sulfidril dari protein metalotionein (Cheung *et al.*, 2001).

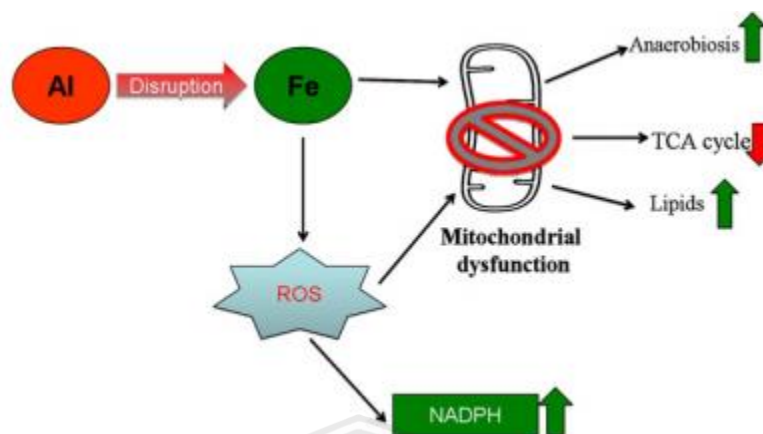
Tawas mengandung alumunium sulfat dengan sifat asam, valensi, dan kemampuan alumunium pro-oksidan, logam ini dapat mengganggu homeostatis zat besi (Fe), meningkatkan pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS), dan merusak DNA (Mailloux, 2011). Interaksi alumunium dengan DNA dapat merusak kromosom, menyebabkan mutasi DNA, atau mengganggu mekanisme dalam perbaikan kerusakan. Agen tersebut yaitu *aneugenic* karena

menyebabkan perubahan dalam distribusi kromosom selama pembelahan sel, menyebabkan berbagai perubahan kromosom. Terdapat juga *clastogenic* yang menginduksi putusnya DNA dan perubahan dalam struktur kromosom (Rabello-Gay et al., 1991). Paparan alumunium menyebabkan toksisitas pada neurologis, hematopoietik, skeletal, pernafasan, sistem imunologi. Akumulasi alumunium di hepar menyebabkan apoptosis hepatosit, penumpukan asam empedu, penghambatan sistem enzim sitokrom P⁴⁵⁰ mikrosomal, pro-oksidan atau ketidakseimbangan antioksidan dan reaksi inflamasi, yang menyebabkan disfungsi hepar pada tikus (Feibo et al., 2017).

Aluminium mengganggu sebagian besar proses fisik dan seluler. Sulit untuk mengetahui waktu toksisitas aluminium karena beberapa gejala toksisitas aluminium dapat dideteksi dalam hitungan detik dan dalam hitungan menit setelah terpapar aluminium (WHO, 1997). Toksisitas aluminium mungkin hasil dari interaksi antara aluminium dengan membran plasma (Kochian et al., 2005). Toksisitas alumunium mengganggu sistem sinyal dalam sel, termasuk menurunkan sinyal Ca²⁺ dalam jalur sinyal sel, serta membentuk peroksidasi lipid (Pandey, 2013). Sinyal Ca²⁺ adalah salah satu sistem sinyal utama di dalam sel. Sinyal Ca²⁺ ini berfungsi untuk mengatur banyak proses seluler. Sinyal Ca²⁺ dapat mengontrol banyak proses selama pertumbuhan, pembelahan sel, dan sinyal Ca²⁺ ini akan mengatur hampir semua aktivitas proses seluler, yang menentukan bagaimana metabolisme, sekresi, dan

distribusi. Ada juga efek merugikan sinyal Ca^{2+} , yaitu naiknya konsentrasi yang berlebihan dapat menyebabkan kematian sel, baik dalam cara yang terkendali atau sel terprogram (apoptosis). Jadi jika sinyal Ca^{2+} akan mengganggu seluruh proses fisik dan seluler (Kurniawan, 2015).

Pada manusia Mg^{2+} dan Fe^{3+} diganti oleh Al^{3+} , yang menyebabkan banyak gangguan interseluler, dan gangguan pertumbuhan sel. Tawas memiliki kemampuan untuk mengganggu situs-situs pengikatan Fe, target utama toksisitas aluminium adalah mitokondria. Aluminium menyebabkan kenaikan stres oksidatif dan gangguan Fe dan mengganggu siklus *tricarboxylic acid* (TCA) dan menonaktifkan aerobik produksi ATP mitokondria (Gambar 2.2) (Mailloux, 2011). Perubahan patologi toksisitas aluminium yang terdapat pada neuron mirip dengan lesi degeneratif yang diamati pada pasien Alzheimer. Komplikasi terbesar dari keracunan aluminium adalah efek neurotoksisitas seperti atrofi di *locus coeruleus*, *substantia nigra* dan *striatum* (Filiz & Meral, 2007). Peningkatan peroksidasi lipid menyebabkan gangguan metabolisme atau distribusi dari mineral. Aluminium akan menggantikan kation biologis seperti kalsium, besi, seng, tembaga, dan magnesium dari masing-masing reseptor (Pandey, 2013).



Gambar 2.2. Alumunium merusak mitokondria sel (Mailloux, 2011).

2.2.5 Kondisi Stres Oksidatif oleh Tawas

Tawas yang mengandung aluminium sulfat adalah logam aktif non-redoks (pro-oksidan) yang mengganggu keseimbangan antioksidan. Jika terakumulasi dalam berbagai organ seperti ginjal, hati, jantung, otak dan berhubungan dengan kardiotoxikitas, nefrotoksisitas, neurotoksisitas dan disfungsi hepar. Hepar merupakan organ utama yang berfungsi untuk detoksifikasi dan jika terjadi intoksikasi alumunium menyebabkan stress oksidatif (Ali et al., 2018). Stres oksidatif adalah ketidakseimbangan antara radikal bebas atau pro-oksidan dan antioksidan yang dipicu karena dua kondisi umum yaitu kurangnya antioksidan serta kelebihan produksi radikal bebas. Radikal bebas oksigen atau sering juga disebut *Reactive Oxygen Species* (ROS) dibentuk sebagai hasil samping metabolisme seluler produksinya diamplifikasi oleh beberapa kondisi stres. Kadar ROS yang tinggi dapat merusak sel yang meliputi radikal superoksida,

hidroksil, peroksil, dan molekul hidrogen peroksida atau H_2O_2 . ROS dapat memodifikasi protein seluler, lipid dan *Deoxy Nucleic Acid* (DNA) sehingga mengubah fungsi sel (Susantiningsih, 2015).

Jumlah ROS yang terbentuk akan mengganggu homeostasis atau stimulasi terhadap pertumbuhan, imunitas, dan *signaling* sel. Jika ROS diproduksi secara besar, apabila produksinya melebihi kapasitas antioksidan yang ada akan mengarahkan sel menuju stres oksidatif, apoptosis atau nekrosis. Di sisi lain jika produksi ROS seimbang dengan kapasitas antioksidan, mengarahkan sel pada pertumbuhan, *signaling* yang baik, dan *survival*. Pembentukan ROS berlangsung melalui reaksi yang dikatalisis oleh kelas enzim oksidase, atau sistem enzim sitokrom p450 (Widayati, 2012).

Radikal bebas yang berlebihan dapat membahayakan tubuh karena dapat merusak makromolekul dalam sel seperti asam lemak, protein, asam nukleat yang selanjutnya dapat menyebabkan kerusakan sel. Apabila proses tersebut terjadi terus-menerus diduga dapat menyebabkan kerusakan atau nekrosis pada sel hepar (Sari, 2015). Proses nekrosis pada hepar kemungkinan disebabkan oleh terjadinya stress oksidatif pada sel hepatosit. Kondisi stres oksidatif disebabkan oleh ketidakmampuan sel hepatosit untuk menetralkan ROS. Apabila senyawa ROS tersebut berikatan dengan sel hepatosit, yang berpotensi menyebabkan nekrosis pada membran sel sehingga enzim-enzim

sitoplasma keluar dan masuk ke dalam peredaran darah sehingga kadar enzim - enzim dalam darah meningkat (Guyton & Hall, 2007).

2.2.6 Risiko Tawas pada Hepar

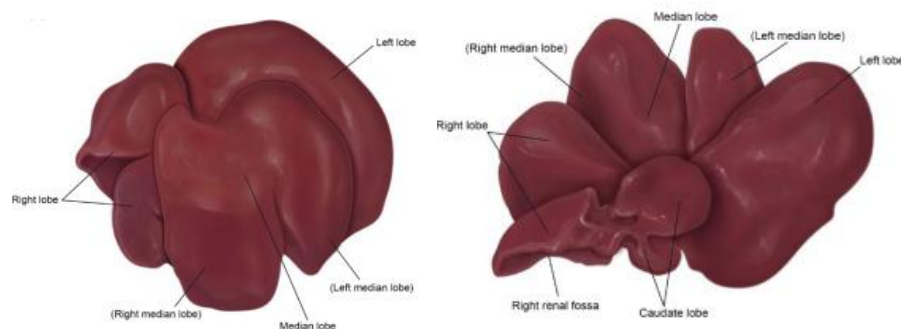
Hepar merupakan organ utama dalam metabolisme dan ekskresi. Hepar mempunyai kemampuan untuk mendetoksifikasi zat beracun dan mensintesis zat yang berguna untuk tubuh. Karena hepar bekerja dalam mendetoksifikasi zat xenobiotik maka hepar rentan terhadap kerusakan yang disebabkan oleh agen hepatotoksik yang menyebabkan terganggunya fungsi hepar. Sejumlah besar kerusakan hepar diinduksi oleh peroksidasi lipid dan kerusakan oksidatif lainnya yang disebabkan oleh bahan kimia hepatotoksik. Kerusakan hepar yang disebabkan oleh berbagai agen hepatotoksik menginduksi inflamasi, nekrosis, dan sirosis fibrosis (Usharani, 2018).

2.3 Hepar

Hepar adalah organ terbesar dan memiliki metabolisme kompleks di dalam tubuh. Hepar berfungsi sebagai pusat metabolisme nutrisi, produksi protein, homeostasis energi dan detoksifikasi. Hepar tikus memiliki persentase massa tubuh lebih besar daripada hepar manusia (Treuting *et al.*, 2018). Hepar tempat utama metabolisme yang disebut juga sebagai biotransformasi dan hasil akhir dari reaksi ini berupa substansi yang tidak aktif dan lebih larut dalam air, sehingga cepat diekskresikan. Setiap gangguan hati dapat menghambat fungsi normal tubuh (Puspitasari, 2010).

2.3.1 Anatomi Hepar

Hepar adalah organ visceral yang mempunyai berat kurang lebih 4 – 5 gram atau 2 – 3% dari berat badan tikus. Hepar tikus menempati seluruh ruang subdiafragma di cranial abdomen dan tidak terlihat ligamen permukaan. Terdapat 4 lobus pada hepar tikus yaitu lobus kanan, lobus kiri, lobus medial, dan lobus caudal (Gambar 2.2) (Treuting *et al.*, 2018). Hepar dibungkus oleh kapsula jaringan ikat tipis yaitu glisson yang didalamnya terdapat pembuluh darah kecil. Jaringan ikat hepar tersebut memasuki hepar dan membagi parenkim hepar menjadi lobus dan lobulus. Lobus hepar terbentuk dari parenkim dan sinusoid, dimana parenkim hepar terdiri dari sel sel hepar (hepatosit) dan kapiler kapiler empedu (Hestianah dkk, 2014). Lobus medial dibagi menjadi kanan dan kiri oleh bifurcartio yang dalam. Lobus kiri tidak terbagi sedangkan lobus kanan terbagi secara horizontal menjadi bagian anterior dan posterior. Lobus caudal terdiri dari dua lobus berbentuk daun yang berada di sebelah dorsal dan ventral dari oesophagus sebelah kurvatura dari lambung. Tikus tidak mempunyai kandung empedu. Struktur dan komponen hepar tikus sama dengan mamalia lainnya tersusun dari vena sentralis, sinusoid dan hepatosit (Syahrizal, 2008). Setiap lobus mengandung lobulus yang terbentuk di sekitar vena sentralis yang bermuara dalam vena hepatica dan kemudian ke dalam vena cava (Guyton and Hall, 1997).



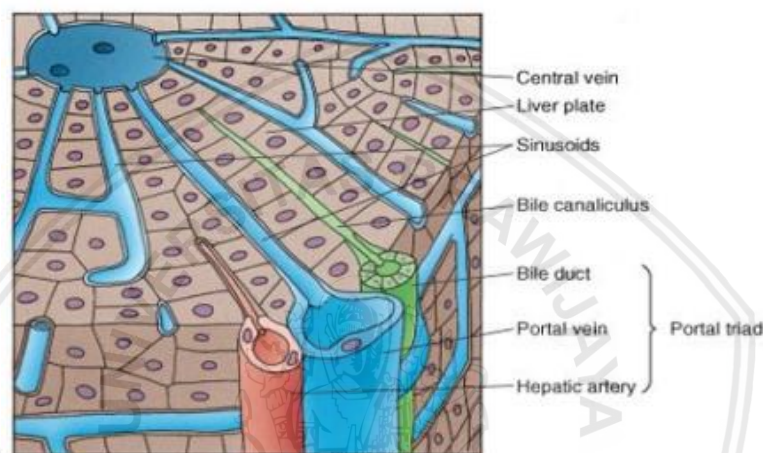
Gambar 2.3. Anatomi Hepar tampak depan dan belakang (Treuting *et al.*, 2018).

2.3.2 Histologi Hepar

Sel-sel yang terdapat di hati antara lain: hepatosit, sel endotel, dan sel makrofag yang disebut sebagai sel kuppfer, dan sel ito (sel penimbun lemak). Lobulus terdiri dari sel hepar berbentuk heksagonal yang disebut hepatosit. Sel hepatosit merupakan unit struktural pada hepar, sel ini berkelompok membentuk lempengan-lempengan yang saling berhubungan dan dikenal dengan nama lamina hepatis atau *hepatic plate*, diantara sel hepatosit terdapat kapiler-kapiler yang dinamakan sinusoid (Junqueira, 1995).

Hepatosit atau sel hepar berbentuk polyhedral dengan garis tengah berkisar antara 20-30 μ m, mempunyai satu atau dua inti dengan bentuk bulat, dan anak inti bisa satu atau dua. Sitoplasma hepatosit bersifat eosinofilik mengandung banyak organel dan inklusi antara lain: mitokondria, retikulum endoplasma kasar, retikulum endoplasma halus, golgi apparatus, RNA, lisosom, butir-butir glikogen dan lemak. Permukaan hepatosit bersinggungan dengan dinding sinusoid melalui cela disse dan juga bersinggungan dengan permukaan hepatosit

lainnya. Sinusoid hepar merupakan pembuluh darah kapiler yang mengisi lobulus, membawa darah dari arteri dan vena interlobularis masuk ke sinusoid dan menuju ke vena sentralis. Dinding sinusoid mempunyai lubang karena dindingnya terdiri dari sel endotel dan sel-sel makrofag yaitu sel kupffer (Hestianah dkk, 2014).



Gambar 2.4. Histologi Hepar (Gartner, 2003).

2.3.3 Fisiologi Hepar

Hepar merupakan organ besar dalam tubuh yang memiliki metabolisme tinggi terhadap berbagai komponen kimiawi dari sel-sel. Hepar berfungsi sebagai pusat metabolisme nutrisi, produksi protein, homeostasis energi dan detoksifikasi obat dan zat kimia. Peran hepar menerima dan mengolah zat kimia sebelum disebarkan ke jaringan lain. Beberapa fungsi dari hepar menurut Guyton & Hall (2007):

- a. Fungsi hepar dalam metabolisme karbohidrat yaitu menyimpan glikogen dalam jumlah besar, mengkonversi galaktosa dan fruktosa

menjadi glukosa, glukoneogenesis, dan membentuk banyak senyawa dari hasil perantara metabolisme karbohidrat.

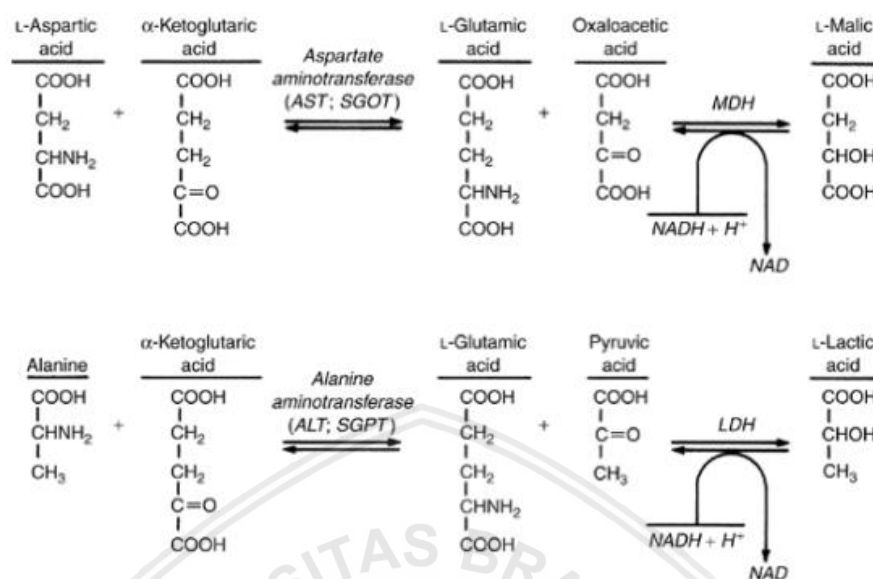
- b. Fungsi hepar dalam metabolisme lemak yaitu mengoksidasi asam lemak untuk menyuplai energi bagi fungsi tubuh yang lain, mensintesis sebagian besar kolesterol, fosfolipid dan lipoprotein, membentuk lemak dari protein dan karbohidrat.
- c. Fungsi hepar dalam metabolisme protein yaitu deaminasi asam amino, membentuk ureum untuk mengeluarkan amonia dari cairan tubuh, membentuk protein plasma, dan interkonversi berbagai asam amino dan membentuk senyawa lain dari asam amino.
- d. Lain-lain
Fungsi hepar yang lain diantaranya sebagai tempat penyimpanan vitamin, menyimpan zat besi dalam bentuk feritin, membentuk zat-zat yang digunakan untuk koagulasi darah dalam jumlah banyak dan mengekskresikan obat-obatan, hormon dan zat lain.

2.4 Enzim Transferase

Enzim adalah biomolekul berupa protein yang berfungsi sebagai katalis dalam suatu reaksi kimia. Enzim adalah biokatalisator, yang artinya dapat mempercepat reaksi- reaksi biologi tanpa mengalami perubahan struktur kimia. Pada reaksi yang dikatalisasi oleh enzim, molekul awal reaksi disebut sebagai substrat, dan enzim mengubah molekul tersebut menjadi molekul-molekul yang berbeda, disebut produk. Hampir semua proses biologis sel memerlukan enzim agar dapat berlangsung dengan cepat (Harahap, 2012).

Hepar berisi ribuan enzim yang beberapa di antaranya terdapat dalam serum dengan konsentrasi yang sangat rendah. Enzim dalam serum berperan seperti protein dan didistribusikan dalam plasma dan cairan interstisial. Ketinggian aktivitas enzim tertentu dalam serum dianggap sebagai peningkatan sel-sel hepar yang rusak tingkat masuk ke serum. Tes serum enzim dapat dikelompokkan ke dalam dua Kategori: (a) peningkatan enzim dalam serum sebagai parameter kerusakan hepatosit dan (b) peningkatan enzim dalam serum sebagai parameter kondisi kolestasis (Schiff, 2007).

Enzim aminotransferase adalah indikator sensitif dari kerusakan sel hepar dan sangat membantu mengenali penyakit hepatoseluler akut, seperti hepatitis. Terdapat 2 enzim dalam serum yang berperan sebagai indikator penyakit hepar yaitu *Alanine Aminotransferase* (ALT) atau disebut *Serum Glutamat Pyruvic Transaminase* (SGPT) dan *aspartat aminotransferase* (AST) atau disebut *Serum Glutamic Oksaloasetat Transaminase* (SGOT). Enzim-enzim ini mengkatalisis transfer kelompok α -amino dari alanine dan asam aspartat dan kelompok α -keto dari asam ketoglutaric. Ini menghasilkan pembentukan asam piruvat dan asam oksaloasetat (Gambar 2.3). Enzim tersebut berperan pada proses glukoneogenesis dengan memfasilitasi sintesis glukosa dari bahan non karbohidrat (Schiff, 2007).



Gambar 2.5. Reaksi kimia AST dan ALT (Schiff, 2007).

2.4.1 Serum Glutamic Piruvic Transaminase

Serum glutamic piruvic transaminase (SGPT) atau *Alanine aminotransferase* adalah parameter yang paling sering digunakan pada toksisitas ataupun kerusakan hepar. SGPT merupakan suatu enzim spesifik di hepar karena konsentrasinya yang tinggi dan berperan penting dalam metabolisme asam amino dan glukoneogenesis. Enzim ini mengkatalisa pemindahan suatu gugus amino dari alanin ke α -ketoglutarat untuk menghasilkan glutamat dan piruvat. Peningkatan kadar enzim ini jika terjadi kerusakan hepar. Pengukuran kadar enzim ini merupakan tes yang lebih spesifik untuk mendeteksi kelainan hepar. Enzim ini mendeteksi nekrosis sel hepar (Boyer, 2012).

2.4.2 Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase

Serum glutamic oxaloacetate transaminase (SGOT) atau *Aspartate aminotransferase* (AST) adalah enzim yang mengkatalisa

transfer suatu gugus amino dari aspartat ke α -ketoglutarat menghasilkan oksaloasetat dan glutamat. Selain di hepar, enzim ini juga ditemukan pada organ lain seperti jantung, otot rangka, otak, pankreas, pulmo, dan ginjal. Kerusakan pada salah satu dari beberapa organ tersebut bisa menyebabkan peningkatan kadar enzim dalam darah. Enzim ini juga membantu dalam mendeteksi nekrosis sel hepar, tetapi parameter yang kurang spesifik untuk kerusakan sel hepar sebab enzim ini juga bisa menggambarkan kelainan pada jantung, otot rangka, otak, pankreas, pulmo dan ginjal. Rasio serum SGPT dengan SGOT bisa digunakan untuk membedakan kerusakan hepar dari kerusakan organ lain (Boyer, 2012).

2.4.3 Serum Glutamic Piruvic Transaminase dan Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase Sebagai Indikator Kerusakan Hepar

Peningkatan kadar SGPT dan SGOT terkait dengan kerusakan dan nekrosis sel atau perubahan permeabilitas membran sel yang memungkinkan SGPT dan SGOT bocor dan masuk ke dalam serum dan menyebabkan kedua enzim tersebut menjadi indikator kerusakan hepar. Aminotransferase didistribusikan dalam cairan interstisial dan plasma. Dalam jaringan, SGPT hadir di sitosol sedangkan SGOT terjadi di dua lokasi yaitu sitosol dan mitokondria. Bentuk-bentuk sitosol dan mitokondria SGOT adalah isoenzim sejati dan secara imunologis berbeda. SGPT dan SGOT keduanya membutuhkan pyridoxal 5'-fosfat sebagai kofaktor, dan keduanya dapat hadir dalam

serum pada apoenzim serta holoenzyme. Kadar enzim dapat menggambarkan tingkat kematian sel hepar (Schiff, 2007).

2.5 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Klasifikasi tikus putih (*Rattus norvegicus*) menurut Mark (2005) sebagai berikut :

Kingdom : Animalia
Filum : Chordata
Kelas : Mamalia
Ordo : Rodentia
Subordo : Odontoceti
Familia : Muridae
Genus : *Rattus*
Species : *Rattus norvegicus*

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) adalah hewan yang paling sering digunakan sebagai model dalam penelitian biomedis. Karena tikus putih dapat mewakili sistem biologis mamalia, maka hewan ini efektif untuk dijadikan sebagai hewan coba dalam kajian praklinik. Salah satu strain yang paling banyak digunakan adalah tikus *wistar* (Sengupta, 2013). Terdapat *Sprague dawley* yang juga sering digunakan dalam banyak penelitian.

Tikus putih memiliki ciri-ciri yaitu albino, kepala kecil, ekor yang lebih panjang dibandingkan badannya (Gambar 2.6), pertumbuhan cepat, temperamennya baik, kemampuan laktasinya tinggi, dan tahan terhadap perlakuan (Sirois, 2005). Tikus putih mempunyai kelebihan sebagai hewan coba karena kemampuan reproduksi yang tinggi, penanganan lebih mudah, masa kebuntingan relatif singkat, bersih dan cocok digunakan dalam berbagai

macam penelitian. Tikus jantan lebih sering digunakan dibandingkan dengan tikus betina, karena sistem hormonal dan reproduksi tikus jantan bersifat lebih stabil dibandingkan dengan tikus betina. Selain itu, pemeliharaan tikus jantan lebih mudah dibandingkan tikus betina (Maley, 2003).



Gambar 2.6. Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar (River, 2009).

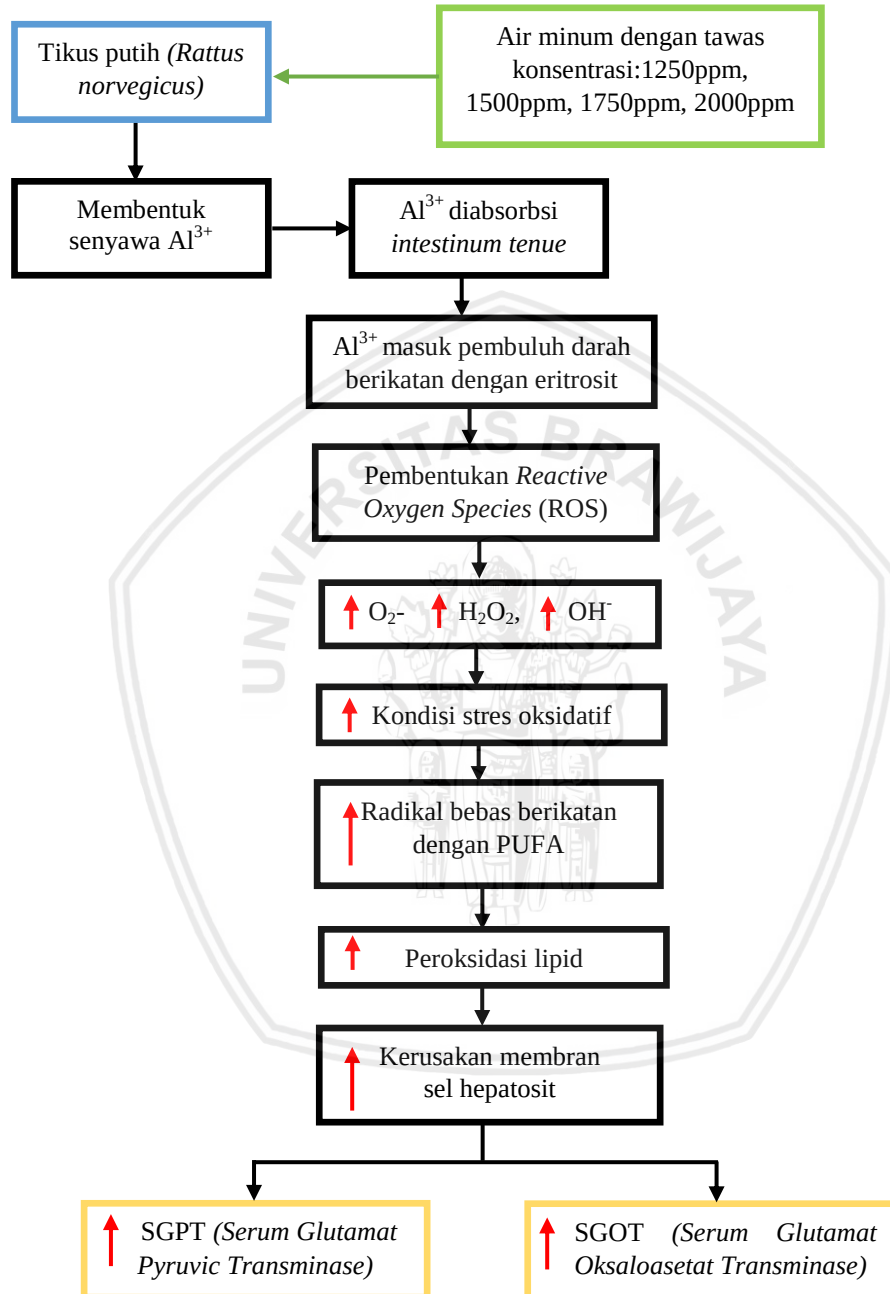
Tabel 2.1 Data Biologi Tikus

Karakteristik	Ukuran
Berat badan	
Jantan	300-400 gram
Betina	250-300 gram
Berat lahir	5-6 gram
Lama hidup	2,5-3 tahun
Temperatur tubuh	35,9-37,5° C
Kebutuhan air	8-11 ml/100g BB
Kebutuhan pakan	5 g/100g BB
Frekuensi denyut jantung	330-480 per menit
Frekuensi respirasi	66-114 per menit
Volume tidal	0,6-1,25 ml
Pubertas	50-60 hari
Saat dikawinkan	
Jantan	65-110 hari
Betina	65-110 hari
Lama siklus birahi	4-4 hari
Lama kebuntingan	21-23 hari
Jumlah anak per kelahiran	6-12
Umur sapih	21 hari

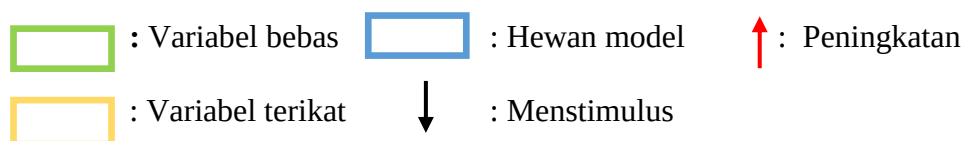
Sumber : (Kusumawati, 2004).

BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESA PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



Keterangan :



Hewan coba tikus putih (*Rattus norvegicus*) diberikan air minum dengan tawas yang mengandung senyawa kimia alumunium sulfat secara oral dengan sonde lambung. Senyawa alumunium sulfat yang masuk ke tubuh mengalami pemecahan menjadi Al^{3+} . Menurut muzuni (2011), bentuk Al^{3+} merupakan bentuk dari Alumunium yang paling toksik. Lalu Al^{3+} akan melewati saluran pencernaan dan diabsorpsi oleh intestinum tenue sehingga masuk dan terserap pada pembuluh darah. Alumunium sulfat dalam aliran darah akan terikat di membran plasma eritrosit menjadi radikal bebas karena Al^{3+} memiliki atom bebas atau tidak berpasangan. Alumunium sebagai kompetitif zat besi terhadap *transferrin* sehingga menghambat pembentukan hemoglobin dan tidak bisa mengikat oksigen. Zat besi yang tidak berikatan dengan *transferrin* juga akan membentuk radikal bebas hidroksil radikal ($OH^{\cdot}$) dan akan memperparah jumlah radikal bebas yang masuk ke dalam tubuh, reaksi tersebut dinamakan *Fenton reaction*. Alumunium akan membentuk formasi alumunium superoxide ion ($AlO_2^{\cdot-}$) yang menjadi pro-oksidan sehingga mengkatalis H_2O_2 .

Reactive Oxygen Species (ROS) merupakan senyawa pengoksidasi turunan oksigen yang bersifat reaktif. ROS dapat memodifikasi protein seluler, lipid dan *Deoxy Nucleic Acid* (DNA) sehingga mengubah fungsi sel (Susantiningsih, 2015). Adanya radikal bebas yang tidak diimbangi oleh antioksidan dapat mempengaruhi dari kerja mitokondria yang akan menyebabkan stress oksidatif. Semakin banyak radikal bebas yang ada dalam tubuh akan mengikat elektron-elektron lipid seperti asam lemak tak jenuh

(PUFA) pada membran sel yang disebut peroksidasi lipid. Membran sel kaya akan sumber *Poly Unsaturated Fatty Acid* (PUFA), yang mudah dirusak oleh bahan-bahan pengoksidasi, proses tersebut dinamakan peroksidasi lipid (Sinaga, 2016). Radikal bebas berikatan dengan asam lemak tak jenuh karena mengandung banyak ikatan ganda diantara molekulnya (Niki, 2005). Akibat perubahan komposisi lipid membran dan kejenuhan asam lemak oleh radikal bebas menyebabkan kerusakan membran dengan peningkatan permeabilitas membran (Fodor *et al.*, 1995) yang dapat mengganggu keseimbangan ionik sel.

Peroksidasi lipid juga dapat mempengaruhi fungsi protein membran seperti enzim dan reseptor. Kerusakan langsung pada protein dapat disebabkan oleh radikal bebas yang dapat mempengaruhi berbagai jenis protein, mengganggu aktivitas enzim dan fungsi protein struktural (Sarma *et al.*, 2010). Radikal bebas membetuk asam amino sistein sebagai penyusun protein dengan membentuk ikatan *disulfide*. Adanya ikatan *disulfide* meningkatkan permeabilitas membran, penurunan sintesa ATP, penghambatan sinyal Ca^{2+} , dan pembentukan vesikel pada membran sel kemudian sel akan ruptur (Santika, 2016).

Alumunium masuk ke organ hepar melalui aliran darah. Karena terjadi permeabilitas membran sel sehingga mengganggu keseimbangan ionik sel hepar. Setelah merusak permeabilitas membran sel lalu berdampak terhadap aktivitas di dalam sel dan mempengaruhi mitokondria serta pembentukan ATP pada sel. Stres oksidatif dapat mengakibatkan perubahan mitokondria dan

menyebabkan kelainan struktural dan pengurangan ATP (Rahmawati, 2014). Terganggunya pembentukan ATP berpengaruh karena tidak dapat mengeluarkan trigliserida dari dalam sel sehingga membuat akumulasi lemak di dalam sitoplasma dan mendesak inti keluar dari sel yang dinamakan degradasi lemak. Apabila proses tersebut terjadi terus-menerus diduga dapat menyebabkan kerusakan atau nekrosis pada sel hepatosit. Salah satu indikator adanya kerusakan pada organ hepar adalah kadar *Serum Glutamate Piruvat Transaminase* (SGPT) dan *Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase* (SGOT). Karena sel pada hepar ruptur sehingga enzim-enzim sitoplasma keluar dan masuk ke dalam peredaran darah sehingga kadar SGPT dan SGOT darah meningkat (Guyton & Hall, 2007).

3.2 Hipotesa Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang telah dibuat, maka hipotesis yang dapat diajukan adalah sebagai berikut :

1. Air minum yang ditambahkan tawas dan diberikan pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) dapat meningkatkan kadar *Serum Glutamic Piruvic Transaminase*.
2. Air minum yang ditambahkan tawas dan diberikan pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) dapat meningkatkan kadar *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*.

BAB 4 METODE PENELITIAN

4.1. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Desember 2018 sampai dengan Januari 2019 dan dilakukan di beberapa laboratorium antara lain :

1. Pemeliharaan hewan coba dan pemberian perlakuan hewan coba di Laboratorium Farmakologi Universitas Brawijaya, Malang.
2. Pembuatan air minum dengan tawas di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Brawijaya, Malang.
3. Pengujian kadar SGPT dan SGOT di Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang.

4.2. Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain adalah *dissecting set*, kandang tikus, tempat pakan, alat sonde, spuit 3cc, sekam, *glove*, masker, timbangan, gelas ukur, *beakerglass*, *microtube*, *micropipet*, pengaduk kaca, *yellow tip*, *blue tip*, aluminium foil, wadah plastik, kertas label, spidol, tabung vacuumtainer *plain*, centrifuge (*Thermoscientific Sorvall Primo R Centrifuge*), *appendorf*, refrigator, mortar, spektrofotometer.

Bahan yang dipersiapkan dalam penelitian ini antara lain adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan strain *Wistar* dengan berat 180 - 220 gram, pakan standar PB-1 (mengandung protein kasar 21 – 23%, lemak kasar 5, serat kasar 5%, kadar abu 7%, kalsium 0,9 %, fosfor 0,6% dan air 13%) dari PT. Japfa Indonesia, NaCl fisiologis, alkohol 70%, tawas dengan merk *Merck* nomor katalog 414 A868102 dari CV. Sari Kimia Raya, serum, aquades, ,

reagen R1 (Tris Buffer pH 7,5) 100 mmol/L, NADH 0,18 mmol/L), reagen R2 (2-oxoketoglutarat 15 mmol/L, NADH 0,18 mmol/L).

4.3. Variabel Penelitian

Variabel yang diamati dalam penelitian ini antara lain adalah :

- a. Variabel bebas : Dosis tawas pada air minum.
- b. Variabel terikat : *Serum Glutamic Pyruvic Transminase* (SGPT) dan *Serum Glutamic Oxaloacetic Transminase* (SGOT).
- c. Variabel kontrol : Homogenitas tikus meliputi strain, jenis kelamin, berat badan, umur, pakan, dan kandang tikus.

4.4. Tahapan Penelitian

Tahapan dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Persiapan hewan coba.
2. Penentuan konsentrasi tawas pada air minum.
3. Perlakuan pada hewan coba.
4. Euthanasi tikus.
5. Pengambilan darah dan pemisahan serum.
6. Pengujian kadar SGPT dan SGOT menggunakan spektrofotometri.
7. Analisis data.

4.5. Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian bersifat eksperimental laboratorik dengan menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL). Rancangan Acak Lengkap digunakan jika ragam satuan percobaan yang digunakan homogen atau seragam. Hewan coba dibagi menjadi 5 kelompok dengan masing-

masing 4 ulangan berdasarkan rumus $t(n-1) \geq 15$ (Montgomery dan Kowalsky, 2011) :

$$t(n-1) \geq 15$$

$$5(n-1) \geq 15$$

$$5n - 5 \geq 15$$

$$5n \geq 20$$

$$n \geq 4$$

Keterangan :

t : Jumlah perlakuan

n : Jumlah ulangan yang diperlukan

Tabel 4.1 Rancangan Penelitian

Kelompok	Perlakuan	Ulangan
Kelompok (K -)	Diberi air minum biasa	4
Kelompok P1	Air minum tawas dosis konsentrasi 1250ppm	4
Kelompok P2	Air minum tawas dosis konsentrasi 1500ppm	4
Kelompok P3	Air minum tawas dosis konsentrasi 1750ppm	4
Kelompok P4	Air minum tawas dosis konsentrasi 2000ppm	4

Tabel 4.2 ANOVA (*analysis of variants*)

S.V	Df	SS	MS	$F_{\text{calculated}}$	F5%	F1%
Treatment	4	SST	MST	$\frac{MST}{MSE}$	3.06	4.89
Error	15	SSE	MSE			
Total	19	SSTotal				

Keterangan:

x). d.f. varientas (treatment) $= t - 1 = 5 - 1 = 4$

d.f. total $= nt - 1 = 20 - 1 = 19$

$$\text{d.f error} = \text{d.f. total} - \text{d.f. varietas} = 19 - 4 = 15$$

$$\text{xx). MS Varietas} = \frac{SS \text{ Varietas}}{df \text{ Varietas}}$$

$$\text{MS error} = \frac{SS \text{ error}}{df \text{ error}}$$

$$\text{xxx). F Calculated} = \frac{MS \text{ Varietas}}{MS \text{ error}}$$

4.6. Prosedur Kerja

4.6.1 Persiapan Hewan Coba

Penelitian ini menggunakan hewan coba berupa tikus putih. Tikus yang digunakan dalam penelitian ini yaitu spesies *Rattus norvegicus* jantan strain *wistar* umur 8-12 minggu dengan berat badan berkisar antara 180-220 gram. Tikus diadaptasi dengan lingkungan selama tujuh hari sebelum digunakan dalam penelitian. Hewan coba diberikan pakan berbentuk pelet sebanyak 10% berat badan dua kali sehari. Komposisi pakan yang diberikan berdasarkan standar *Association of Analytical Communities* (AOAC) 2005, yaitu mengandung karbohidrat, protein 10%, lemak 3%, mineral, vitamin dan air 12%. Tikus terdiri dari lima kelompok perlakuan dengan masing-masing kelompok terdiri dari empat ekor tikus dalam satu kandang. Kandang tikus yang digunakan berbahan plastik dengan tutup kawat dan diberi alas berupa sekam untuk menjaga tingkat kelembapan. Pemeliharaan tikus dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang.

4.6.2 Penentuan Dosis dalam Air Minum

Pembuatan air minum tawas dengan menggunakan tawas yang di dapatkan dari CV. Sari Kimia Raya dalam bentuk kristal-kristal. Cara pembuatan air minum dengan tawas dengan cara menyiapkan aquades dalam wadah penampung air lalu ditambahkan tawas berdasarkan berbagai konsentrasi. Penentuan dosis tawas pada air minum diadaptasi dari dosis *lowest lethal dose* yang diberi secara oral sebanyak 10138mg/kg BB (Caballero, 2003). Pada penelitian Ananda, perlakuan suplementasi tawas pada pakan tikus (*Rattus norvegicus*) dengan dosis suplementasi tawas pakan 6%, 5%, 4%, 3%, 2% dan 0% menunjukkan adanya kerusakan jaringan hepar dan ginjal (Ananda, 2016). Pada penelitian ini perbedaan perlakuan suplementasi tawas menggunakan air minum dan perbedaan pada waktu serat dosis paparan tawas dengan penelitian Ananda. Air minum dengan tawas dibuat konsentrasi menjadi 1250 ppm, 1500ppm, 1750 ppm, dan 2000ppm. Setelah itu aquades dan tawas diaduk menggunakan pengaduk kaca hingga homogen (**Lampiran 2 dan 3**).

4.6.3 Pemberian Air Minum dengan Tawas

Pemberian air minum dengan tawas terhadap hewan coba dilakukan dengan cara sonde lambung, sehingga senyawa alumunium langsung masuk lambung dan diabsorbsi serta dimetabolisme oleh tubuh. Kelompok perlakuan P1, P2, P3, P4 sesuai dosis masing-masing perlakuan dan diberikan sebanyak 6 ml/ekor/hari dalam dua kali pemberian selama 3 minggu dan ditambah dengan air minum aquades adlibitum. Kuantitas air

minum dengan tawas diberikan pada hewan coba sesuai dengan kebutuhan air minum tikus dalam satu hari yaitu 8-11 ml/hari (Kusumawati, 2004).

4.6.4 Pengambilan Darah dan Pemisahan Serum

Sebelum dilakukan pengambilan darah pada hewan coba, dilakukan anastesi hewan coba terlebih dahulu. Tikus dianastesi menggunakan ketamine dengan dosis 50 mg/ kg BB dan xylazine 2 mg/ kg BB lalu ditunggu hingga tidak sadarkan diri. Tikus diletakkan dengan posisi rebah dorsal di atas papan pembedahan. Pembedahan dilakukan dari bagian abdominal menuju thorax. Selanjutnya dicari jantung dan dilakukan pengambilan darah menggunakan *syringe*. Posisi jarum dengan sudut 45° terhadap badan tikus yang dipegang tegak lurus. Setelah diambil darah sebanyak 3 ml dari jantung. Darah dimasukkan ke dalam tabung vacutainer warna merah (*plain*). Selanjutnya tabung vacutainer dimasukkan ke dalam tabung dan disentrifugasi kecepatan 3000 rpm selama 10 menit, lalu serum dapat dikoleksi dan dimasukkan dalam *microtube* (Wahyuni, 2013).

4.6.5 Pengukuran Kadar SGPT dan SGOT

Pengukuran kadar SGPT dan SGOT dilakukan dengan metode spektrofotometrik dengan mencampurkan sampel serum dan reagen. Reagen SGPT dan SGOT terdiri dari reagen 1 dan reagen 2. Serum dan reagen SGPT SGOT dicampur pada temperatur ruangan (15-30°C). serum diambil sebanyak 100µl dan diinkubasi pada suhu 37°C. Setelah 60 detik, absorbansi yang terukur dibaca dan dicatat. Kemudian campuran tersebut dibawa kembali ke suhu ruangan dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 60 detik. Absorbansi kemudian diukur pada

menit ke 1, 2, dan ke 3 (Indarto, 2013). Absorbansi yang terukur kemudian dihitung dengan rumus untuk mendapatkan total kadar SGPT dan SGOT:

$$\text{SGPT (U/L)} = \Delta \text{ Abs/ mi} \times 1768$$

$$\text{SGOT (U/L)} = \Delta \text{ Abs/ mi} \times 1746$$

4.7. Analisa Data

Analisis data yang digunakan dalam penelitian ini pengukuran kadar *Serum Glutamic Pyruvic Transminase* (SGPT) dan *Serum Glutamic Oxaloacetic Transminase* (SGOT) secara kuantitatif menggunakan spektrofotometer. Selanjutnya dilakukan analisa statistik dengan uji *One Way Analysis of Varians* (ANOVA) dan uji lanjutan BNJ (Beda Nyata Jujur) dengan tingkat kepercayaan 95% ($\alpha = 5\%$) menggunakan *statistical package for the social science (SPSS) 16 for windowns* (Gamst, et al., 2008).

BAB 5 HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1. Pengaruh Paparan Tawas Pada Air Minum Dari Berbagai Dosis Bertingkat Terhadap Kadar *Serum Glutamat Piruvat Transaminase*

Tawas merupakan bahan yang digunakan dalam industri penjernihan air mengandung alumunium sulfat dan masuk katagori ion logam. Tawas jika digunakan secara kontinyu dan penggunaan yang berlebihan akan menyebabkan toksisitas pada makhluk hidup. Enzim *Serum Glutamat Piruvat Transaminase* (SGPT) terdapat pada sel hepar, jantung, otot dan ginjal. Porsi terbesar ditemukan pada sel hepar yang terletak di sitoplasma. Pengukuran kadar SGPT pada darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) setelah diberi paparan air minum tawas untuk mengetahui tingkat kerusakan sel-sel hepar akibat zat toksik yang masuk kedalam tubuh. Sampel yang digunakan adalah serum yang kemudian diukur absorbansinya dengan spektrofotometer. Data yang telah diukur akan dianalisa dengan pengujian normalitas dan homogenitas. Pengujian normalitas untuk menunjukkan apakah data terdistribusi normal yang dan pengujian homogenitas untuk menunjukkan apakah variansi data homogen (**Lampiran 13**).

Tabel 5.1 ANOVA (*analysis of variants*)

S.V	Df	SS	MS	F _{Hit}	F5%	F1%
Treatment	4	31511.500	7877.875	3.794	3.06	4.89
Error	15	31144.250	2076.283			
Total	19	62655.750				

Kemudian data diolah menggunakan uji *One Way ANOVA* menunjukkan hasil pengukuran kadar *Serum Glutamat Piruvat Transaminase* (SGPT) dalam darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) menggunakan SPSS 16.0 dengan tingkat kepercayaan 95% menunjukkan pengaruh yang berbeda nyata karena $F_{hit} (3.794) > F_{tabel} 5\% (3.06)$, maka disimpulkan bahwa diantara perlakuan terdapat perbedaan nyata ($P < 0.05$) terhadap aktivitas SGPT (**Tabel 5.1**). Analisa dilanjutkan menggunakan uji *Tukey* didapatkan hasil adanya perbedaan notasi yang artinya terdapat adanya pengaruh perlakuan antar kelompok (**Tabel 5.2**) lalu dihitung rata-rata kadar dengan rumus (**Lampiran 11**).

Tabel 5.2 Kadar *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT) Pada Kelompok Tikus Perlakuan

Kelompok Perlakuan	Rata – rata Kadar SGPT (U/L) $\pm$ SD	Peningkatan Kadar SGPT terhadap K- (%)
Kelompok kontrol negatif (K -)	76.25 $\pm$ 11.815 ^a	-
Kelompok P1 (1250 ppm)	102.50 $\pm$ 29.354 ^{ab}	34.4%
Kelompok P2 (1500 ppm)	133.50 $\pm$ 46.465 ^{ab}	75%
Kelompok P3 (1750 ppm)	169.75 $\pm$ 51.091 ^{ab}	122.6%
Kelompok P4 (2000 ppm)	181.75 $\pm$ 67.904 ^b	138.3%

Berdasarkan tabel diatas diketahui rata-rata hasil SGPT (K-) adalah 76.25 $\pm$ 11.815 U/L. Hal ini sudah sesuai dengan pernyataan Grant (2000), yang menyatakan kadar SGPT normal tikus putih adalah 35-80U/L. Tikus kelompok (K-) merupakan tikus yang tidak diberi perlakuan khusus dan hanya diberikan pakan dan minum normal. Nilai kadar aktivitas SGPT tikus

normal pada kelompok (K-) akan dijadikan sebagai acuan dari peningkatan kadar SGPT yang diberi perlakuan paparan air minum dengan tawas dengan berbagai dosis bertingkat. Penentuan konsentrasi air tawas yang diambil berdasarkan *lowest lethal dose* menurut MSDS (2009), yaitu 10138mg/kg BB, jika dikonversikan dengan rata-rata berat badan tikus 200 gram yaitu menjadi 2028 mg tawas diberikan selama 8 hari akan menyebabkan kematian. Karena penelitian ini akan dibuat dalam konsentrasi air minum maka akan dibuat konsentrasi ppm yang dibuat dengan dosis tertinggi 2000 ppm, dan diambil dosis bertingkat di bawah dosis tertinggi yaitu 1250 ppm, 1500 ppm dan 1750 ppm.

Pada kelompok perlakuan P1 (1250 ppm), P2 (1500 ppm) dan P3 (1750 ppm) yang diberi paparan air tawas menunjukkan hasil yang tidak berbeda signifikan terhadap kontrol negatif. Pada tikus kelompok P1 terjadi peningkatan aktifitas SGPT sebesar 75% dengan rata-rata yaitu 102.50 ± 29.354 U/L. Kelompok P2 terjadi peningkatan aktifitas SGPT sebesar dengan rata-rata sebesar 133.50 ± 46.465 U/L, dan pada kelompok P3 yang diberikan paparan air minum tawas mengalami peningkatan 122.6% yaitu rata-rata 169.75 ± 51.091 U/L. Tidak adanya perbedaan notasi ketiga dosis konsentrasi ini disebabkan karena jarak dosis yang berdekatan diantara keduanya, jadi tidak ada perbedaan yang nyata pada ketiga kelompok ini dengan (K-). Serta samanya ketiga dosis tersebut dengan (K-) karena dengan ketiga dosis tersebut belum dapat mempengaruhi kadar SGPT secara signifikan dan dosis konsentrasi tersebut belum menyebabkan toksisitas pada hepar. Pada

penelitian Haribi (2009), perlakuan suplementasi tawas pada pakan tikus (*Rattus norvegicus*) dengan dosis dibawah 1% selama waktu paparan 4 minggu, 6 minggu dan 8 minggu, tidak menunjukkan adanya kerusakan jaringan hepar dikarenakan konsentrasi tawas dalam air minum yang terlalu rendah, jadi tubuh masih dapat mendetoksifikasi senyawa tawas.

Pada kelompok perlakuan 4 (P4) mengalami gejala keracunan yang diberikan tawas seperti diare, hal ini sesuai dengan gejala keracunan pada gastrointestinal mengalami diare atau vomit (HSDB, 2004). Pada hari ke 14 paparan air minum tawas, tikus mengalami diare yang dilihat dari perubahan warna dan tekstur feses pada ketiga tikus. Diare didefinisikan sebagai inflamasi pada membran usus halus yang mengakibatkan absorpsi menurun akibat ion logam yang diabsorpsi usus (Betz, 2009). Tikus juga mengalami perubahan perilaku menjadi pasif dan lemas. Peningkatan kadar SGPT yang paling tinggi yaitu sebesar 138.3% yaitu 181.75 ± 67.904 U/L, menunjukkan bahwa kelompok yang diberi paparan air minum dengan tawas konsentrasi 2000 ppm mengalami peningkatan yang paling tinggi. Dari hasil uji *Tukey* didapatkan perbandingan notasi kelompok (K-) dengan kelompok (P4) memiliki notasi yang tidak sama, yang artinya ada perbedaan signifikan yang terjadi antara kedua kelompok tersebut. Hal ini sesuai dengan pernyataan yaitu, semakin tinggi konsentrasi tawas yang disuplementasikan mengakibatkan kerusakan hepar yang semakin parah (Ananda, 2016). Pemeriksaan kadar SGPT dilakukan untuk mengetahui apakah adanya kerusakan pada hepar karena aktivitas terbesar enzim SGPT ditemukan pada

hepar yang diproduksi dalam mitokondria dan sitoplasma, jadi enzim SGPT dapat dijadikan *biomarker* terhadap kerusakan hepar yang lebih spesifik (Rosida, 2016). Pemeriksaan fungsi hepar salah satunya yaitu *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT).

Pemeriksaan SGPT pada penelitian ini menggunakan sampel serum darah tikus sebanyak 0.1ml atau 100 μ l yang diuji menggunakan metode spektrofotometri. SGPT adalah parameter yang paling sering digunakan pada toksisitas ataupun kerusakan hepar. SGPT merupakan suatu enzim spesifik di hepar karena konsentrasinya yang tinggi dan berperan penting dalam metabolisme asam amino dan glukoneogenesis (Boyer, 2012). Enzim ini akan keluar dari sel apabila sel hepar mengalami kerusakan sehingga dengan sendirinya akan menyebabkan peningkatan kadar SGPT dalam serum darah (Tanoeisan, 2013).

Terdapat beberapa mekanisme kerusakan sel hepar karena zat kimia. Salah satu zat kimia toksik adalah tawas yang mengandung aluminium sulfat yang merupakan ion logam toksik yaitu senyawa Al^{3+} . Senyawa ini akan masuk ke dalam tubuh lalu berkompetisi dengan zat besi (Fe) dalam sel eritrosit untuk mengikat oksigen. Jika reaksi ini masuk ke hepar akan melibatkan sistem sitokrom P^{450} yang mengganggu protein intrasel, maka akan terjadi disfungsi intraseluler berupa hilangnya gradien ion, penurunan kadar ATP, dan disrupsi aktin pada permukaan hepatosit yang menyebabkan pembengkakan sel dan berakhir dengan ruptur sel. Dan juga dapat terjadi disagregasi ribosom yang mengakibatkan terjadinya kegagalan dari sintesa

protein sehingga menyebabkan penumpukan lipid intrasel (*fatty change*) (Ananda, 2016). Akibat beberapa mekanisme tersebut sel hepatosit mengalami kerusakan yang dapat dilihat pada histopat hepar yang mengalami piknotik, pelebaran sinusoid, hemoragi sel hepatosit, pemipihan vena sentralis, kongesti pembuluh darah dan infiltrasi sel radang (**Lampiran 10**). Karena mengalami kerusakan sel sehingga enzim SGPT yang seharusnya berada pada jaringan hepar merembes ke dalam darah, akibatnya konsentrasi enzim tersebut dalam serum darah naik (Haribi, 2009).

5.2. Pengaruh Paparan Tawas Pada Air Minum Dari Berbagai Dosis Bertingkat Terhadap Kadar Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase

Serum Glutamate Oxaloacetate Transaminase (SGOT) atau *Aspartate Transaminase* (AST) adalah enzim yang terdapat di dalam sel jantung, hepar, otot rangka, ginjal, otak, pankreas, limpa dan paru-paru. Walaupun tidak spesifik di hepar tetapi kadar SGOT dapat menentukan adanya perubahan awal pada jaringan (Qodriyah *et al.*, 2016). Tingginya kadar SGOT berhubungan langsung dengan jumlah kerusakan sel. Peningkatan SGOT sering dikaitkan dengan penyakit hepar ataupun jantung karena tingginya kadar SGOT di sel jantung. SGOT berperan dalam metabolisme asam amino dan perpindahan NH_2 dari asam amino ke gugus α -keto. Dan menghasilkan pembentukan asam oksaloasetat yang akan menjadi energi dalam siklus Krebs (Schiff *et al.*, 2011). Sebelum dilakukan *One Way ANOVA* dilakukan uji normalitas dan homogenitas (**Lampiran 14**).

Tabel 5.3 ANOVA (*analysis of varians*)

S.V	Df	SS	MS	F _{Hit}	F5%	F1%
Treatment	4	36100.300	9025.075	7.196	3.06	4.89
Error	15	18812.250	1254.150			
Total	19	54912.550				

Kemudian data diolah menggunakan uji *One Way ANOVA* menunjukkan pengaruh yang sangat berbeda nyata karena $F_{hit} (7.196) > F_{tabel} 1\% (4.89)$, maka disimpulkan bahwa diantara perlakuan terdapat perbedaan nyata ($P < 0.01$) terhadap *Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase* (SGOT) dalam serum darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diberi paparan air minum tawar dengan berbagai dosis berbeda (**Tabel 5.3**). Lalu dilanjutkan dengan uji *Tukey* untuk mengetahui perbedaan notasi antar kelompok perlakuan (**Tabel 5.4**) yang dihitung dengan menggunakan rumus terlampir pada (**Lampiran 12**).

Tabel 5.4. Kadar *Serum Glutamic Oksaloasetat Transaminase* (SGOT) Pada Kelompok Tikus Perlakuan

Kelompok Perlakuan	Rata – rata Kadar SGOT (U/L) $\pm$ SD	Peningkatan Kadar SGOT terhadap K- (%)
Kelompok kontrol negatif (K -)	88.25 $\pm$ 16.70 ^a	-
Kelompok P1 (1250 ppm)	152.00 $\pm$ 9.83 ^{ab}	63.75%
Kelompok P2 (1500 ppm)	175.00 $\pm$ 42.591 ^b	98.3%
Kelompok P3 (1750 ppm)	191.25 $\pm$ 37.23 ^b	116.7%
Kelompok P4 (2000 ppm)	211.75 $\pm$ 51.913 ^b	123.5%

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa adanya perbedaan beberapa kelompok perlakuan terhadap kelompok kontrol negatif (K-) dengan rata-rata 88.25 ± 16.70 U/L masih dalam kadar normal sesuai dengan pernyataan River (2006), bahwa kadar SGOT normal tikus putih yaitu 87-114 U/L. Nilai kadar aktivitas SGOT pada kelompok (K-) akan dijadikan sebagai pembanding dari peningkatan atau penurunan kadar SGOT yang diberi perlakuan paparan air minum tawas dengan berbagai dosis konsentrasi.

Pada kelompok perlakuan 1 yang diberi paparan air minum dengan tawas konsentrasi 1250 ppm menunjukkan adanya peningkatan kadar SGOT sebesar 63.75% dengan rata-rata sebesar 152.00 ± 9.83 U/L. Berdasarkan uji *Tukey*, kelompok (K-) dengan kelompok (P1) menunjukkan tidak ada perbedaan yang nyata ditunjukkan dari notasi sama yang berarti dengan dosis 1250 ppm tidak ada pengaruh paparan air minum dengan tawas terhadap kadar SGOT. Kadar serum SGOT normal yang didapatkan belum tentu memastikan bahwa organ hepar dan jantung tidak mengalami gangguan, karena organ hepar dan jantung memiliki *biomarker*/penanda yang lebih spesifik untuk mendeteksi adanya kerusakan sel masing-masing. *Biomarker* spesifik untuk jantung yaitu *Creatine Kinase* (CK) sedangkan untuk hepar yaitu *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT) (Lomanorek *et al.*, 2016).

Pada kelompok perlakuan P2 (1500 ppm), P3 (1750 ppm) dan P4 (2000 ppm) yang diberi paparan air minnum tawas menunjukkan hasil yang berbeda signifikan terhadap kontrol negatif (K-). Pada tikus kelompok P2

terjadi peningkatan aktifitas SGOT sebesar 98.3% dengan rata-rata yaitu $175.00 \pm 42.591 \text{ U/L}$. Kelompok P3 terjadi peningkatan aktifitas SGOT sebesar 116.7% yaitu $191.25 \pm 37.23 \text{ U/L}$, dan pada kelompok P4 yang diberikan paparan air minum tawar mengalami peningkatan 123.5% yaitu dengan rata-rata $211.75 \pm 51.913 \text{ U/L}$. Terdapat notasi yang sama antara kelompok (P3), (P2), dan (P4) hal ini terjadi karena terlalu dekat antara jarak dosis konsentrasi tawar antar kelompok, jadi tidak ada perbedaan yang signifikan antara ketiga kelompok perlakuan. Berbedanya notasi kelompok negatif (K-) dengan ketiga kelompok menunjukkan adanya pengaruh dari paparan tersebut. Hal ini menunjukkan dengan dari dosis konsentrasi 1500 ppm dan tingkatan dosis selanjutnya sudah dapat mempengaruhi kadar SGOT.

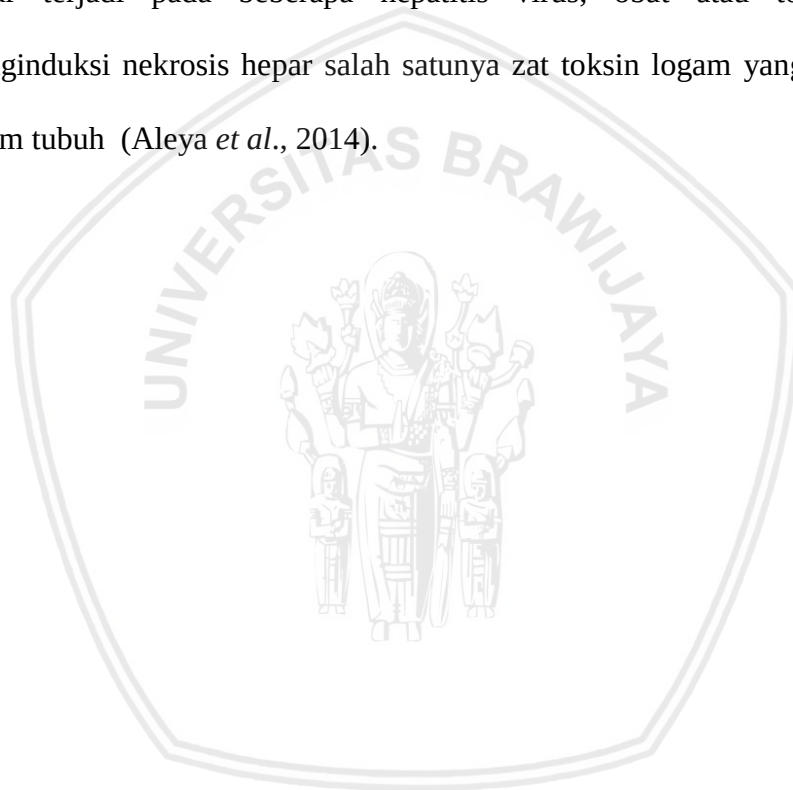
Kadar SGOT pada penelitian ini memiliki korelasi sangat signifikan dan searah dengan kadar SGPT, hal ini ditunjukkan dengan kenaikan kadar SGOT selalu bersamaan dengan kenaikan kadar SGPT sesuai dengan teori yang menyatakan hubungan kadar SGOT dan SGPT (Sulaiman, 2009). SGOT selain ada di hepar, enzim ini juga ditemukan pada organ lain seperti jantung, otot rangka, otak, pankreas, pulmo, dan ginjal maka dari itu pada penelitian ini kadar SGOT lebih sensitif pada dosis P2 karena konsentrasi SGOT yang tersebar di berbagai jaringan organ-organ tubuh (Boyer, 2012). Salah satunya adalah ginjal, jika ginjal mengalami kerusakan akan mengalami kenaikan *Blood Urea Nitrogen* (BUN). BUN adalah produk akhir katabolisme protein dan asam amino yang diproduksi oleh hati dan didistribusikan melalui cairan intraseluler dan ekstraseluler ke dalam darah

untuk kemudian difiltrasi oleh glomerulus (Gowda *et al.*, 2010). Data pendukung dari peningkatan SGOT adalah kadar BUN yang meningkat pada penelitian ini dengan peningkatan tertinggi dengan rata-rata 19.2 mg/dL sedangkan pada kelompok (K-) sebesar 15.6 mg/dL (**Lampiran 9**). Pengukuran BUN dapat memberikan gambaran mengenai keadaan fungsi ginjal (Corwin, 2009).

Enzim Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase (SGOT) merupakan enzim yang ada mitokondria sel. Pemeriksaan SGOT pada penelitian ini menggunakan sampel serum darah tikus sebanyak 0.1ml atau 100µl yang diuji dengan metode spektrofotometri. Nilainya akan meningkat bila terjadi kerusakan sel yang akut. Kadar SGOT yang meningkat terdapat pada hepatoseluler nekrosis atau infark miokard. Kenaikan kadar transaminase dalam serum disebabkan oleh sel yang terdapat enzim transaminase mengalami nekrosis atau hancur sehingga enzim transaminase keluar dan masuk ke dalam darah (Hadi, 2002).

Toksisitas tawas disebabkan oleh aluminium yang terkandung dalam tawas merupakan ion logam yang toksik (Ananda, 2016). Senyawa Al^{3+} akan berkompetisi dengan zat besi (Fe) untuk mengikat oksigen. Hal tersebut yang menginisiasi tubuh memproduksi radikal bebas. Dampak negatif dari ROS (*Reactive Oxygen Spesies*) dapat merusak komponen sel yang penting karena ROS dapat bereaksi dengan lipid, protein, dan DNA. Reaksi antara ROS dengan asam lemak tak jenuh (PUFA) pada membran sel dapat menghasilkan senyawa peroksida yang berpotensi menyebabkan kerusakan

pada membran sel, sehingga enzim-enzim sitoplasma keluar ke dalam peredaran darah. ROS yang sangat reaktif ini juga dapat berikatan dengan DNA pada mitokondria sehingga menyebabkan mutasi sel lalu terjadi nekrosis sel (Kumar, 2007). Peningkatan SGOT dalam jumlah besar di dalam serum terjadi setelah nekrosis jaringan yang luas. Peningkatan kadar enzim hepar terjadi pada beberapa hepatitis virus, obat atau toksin yang menginduksi nekrosis hepar salah satunya zat toksin logam yang masuk ke dalam tubuh (Aleya *et al.*, 2014).



BAB 6 PENUTUP

6.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa:

1. Pemberian tawas dalam air minum tikus putih (*Rattus norvegicus*) dengan dosis 2000 ppm mampu meningkatkan kadar *Serum Glutamic Piruvic Transminase*.
2. Pemberian tawas dalam air minum tikus putih (*Rattus norvegicus*) dengan dosis 1500 ppm, 1750 ppm, 2000 ppm mampu meningkatkan kadar *Serum Glutamic Oksaloasetat Transminase*.

6.2. Saran

Saran yang diberikan berdasarkan penelitian ini yaitu masyarakat harus lebih berhati-hati terhadap dosis penggunaan tawas dalam penjernihan air terkait bahayanya kandungan alumunium sulfat yang dapat menyebabkan kerusakan organ terutama hepar.

DAFTAR PUSTAKA

- Aleya, B. K. 2014. Korelasi Pemeriksaan Laboratorium SGOT/SGPT Dengan Kadar Bilirubin Pada Pasien Hepatitis C di Ruang Penyakit Dalam RSUD Dr. H. Abdul Moeloek. *Jurnal Majority* 4(9): 135
- Ali, A. A., M. A. Doaa, M. G. Amany, M. A. Yasser, A. E. Karema. 2018. Nephrotoxicity And Hepatotoxicity Induced By Chronic Aluminium Exposure In Rats: Impact Of Nutrients Combination Versus Social Isolation And Protein Malnutrition. *Arab. J. Lab. Med.* 43(2) : 195 – 213
- Ananda, P.R., A. Ismail. 2016. Pengaruh Pemberian Tawas Dengan Dosis Bertingkat Dalam Pakan Selama 30 Hari Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Wistar. *Jkd*, 5(3): 210-221
- Antoniraj. 2014. How To Purify Muddy Water. www.instructables.com [Diakses 15 Oktober 2018]
- Association of Analitical Community (AOAC). 2005. *Officials Methods of Analysis of AOAC International*. Second Vols. 16 edition. Arlington VA. Association of Analitical Community. USA.
- A Toxicological Profile for Aluminum (ATSDR). 2008. *Toxicological Profile For Aluminum*. Division of Toxicology and Environmental Medicine/Applied Toxicology Branch. Georgia.
- Ayundyahrini, M., R. Effendie A. K, N. Gamayanti. 2013. Estimasi Dosis Alumunium Sulfat pada Proses Penjernihan Air Menggunakan Metode Genetic Algorithm. *Jurnal Teknik Pomits* 2(2): 5-6.
- Aziz, T., Dwi Y. P., Lola R. 2013. Pengaruh Penambahan Tawas $Al_2(SO_4)_3$ Dan Kaporit $Ca(OCl)_2$ Terhadap Karakteristik Fisik Dan Kimia Air Sungai Lambidaro. *Jurnal Teknik Kimia* 19(3): 6.
- Betz, C. L., S. Linda A. 2009. *Buku saku keperawatan*. Pediatik. EGC. Jakarta.
- Boyer, T.D., Manns M.P., Sanyal A.J., Zakim. 2012. *Hepatology: A Textbook Of Liver Disease 6th Ed*. Saunders. Philadelphia.
- Caballero, B., Finglas P., and Trugo L. 2003. *Encyclopedia of food science and nutrition*. Academia press. UK.
- Cheung, R.C.K., Chan M. H.M., Ho, C.S., Lam C. W. K. And Lau, E. L. K. 2001. Heavy Metal Poisoning Clinical Significance And Laboratory Investigation. *Asia Pasific Analyte Notes. BD Indispensable To Human Health* 7(I).
- Corwin Elizabeth J. 2009. *Handbook of pathophysiology, 3th Edition*. Buku Kedokteran EGC. Jakarta. 725-730.
- Depkes RI, 2010. Permenkes RI No. 492/MENKES/PER/IV/2010. *Tentang Persyaratan Kualitas Air Minum*. Depkes. Jakarta.

- Desviani, A. P. 2012. *Evaluasi Pemberian Dosis Koagulan Aluminium Sulfat Cair Dan Bubuk Pada Sistem Dosing Koagulan Di Instalasi Pengolahan Air Minum PT. Krakatau Tirta Industri*. IPB. Bogor.
- Devi, S.R., Prasad MNV. 1999. *Membrane lipid alterations in heavy metal exposed plants*. Di dalam: Prasad MNV, Hagemeyer J, editor. *Heavy metal stress in plants. From molecules to ecosystems*. Springer. Berlin. 99–116.
- Feibo, X., Liu Y., Zhao H., Yu K., Song M., Zhu Y., & Li Y. 2017. Aluminum Chloride Caused Liver Dysfunction And Mitochondrial Energy Metabolism Disorder In Rat. *Journal Of Inorganic Biochemistry* 17:55–62.
- Filiz, V. And Meral U. 2007. Aluminum Toxicity And Resistance In Higher Plants. *Advances In Molecular Biology* (1): 1-12
- Fodor, E., Szabo N. A, Erdei L. 1995. The effects of cadmium on the fluidity and H⁺ -ATPase activity of plasma membrane from sunflower and wheat roots. *J Plant Physiol* 147: 87–92.
- Gams, G., Meyers L.S., & Guarino A. J. 2008. *Analysis of Variance Design. A Conceptual and Computational Approach with SPSS and SAS*. Cambridge University Press. New York.
- Gartner, L. P, Hiatt JL. 2010. *Color textbook of histology third Edition*. Elsevier Saunder. 256.
- Gitawati, R. 2008. Interaksi Obat dan Implikasinya. *Jurnal Media Litbang Kesehatan* 18(4):176-179.
- Gowda, S, Desai P.B., Kulkarni S.S., Hull V.V., Math A.A.K., Vernekar S.N. Markers of renal function tests. *N Am J Med Sci* 2(4): 170-3
- Greger, J. L. 1993. Aluminum Metabolism. *Annual Review Of Nutrition*, 13(1): 43–63.
- Grant, K. 2000. *Rat Health Guide*. Layman's Guide To The Health And Nursing Care Of Rats. USA.
- Guyton, A.C and Hall J. E. 2007. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 11*. Terjemahan Oleh Irawati Et. Al. EGC. Jakarta.
- Guyton, A.C and Hall J.E. 1997. *Volume Paru. In: Fisiologi Kedokteran. Ed 9th*. penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. 604.
- Hadi, S. 2002. *Gastroenterology*. Penerbit Alumni. Bandung. 402-420.
- Halliwell, B. & Whiteman M. 2004. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean. *Br J Pharmacol* 142 (5): 231.

- Harahap, F. 2012. *Fisiologi Tumbuhan: Suatu Pengantar*. UNIMED Press. Medan.
- Haribi, R., Sri D., Tri H. 2009. Kelainan Fungsi Hati Dan Ginjal Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*, L.) Akibat Suplementasi Tawas Dalam Pakan. *Jurnal Kesehatan* 2(2).
- Hestianah, E.P., Kusumawati, I., Suwanti, L.T., Dan Subekti, S. 2014. Toxic Compounds Of Curcuma Aeruginosa Cause Necrosis Of Mice Hepatocytes. *Universa Medicina Airlangga University* 33 (2): 118-125
- Health Safety Data Base (HSDB). 2004. *Aluminum Sulfate*. <https://toxnet.nlm.nih.gov> . [Diakses Pada Tanggal 05 Februari 2019].
- Indarto, D. 2013. *Aktivitas Enzim Transaminase dan Gambaran Histopatologi Hati Tikus (Rattus norvegicus) Wistar jantan Yang diberi Fraksi N-Heksa Dun Kesum (polygonum huds) Pasca Induksi Sisplatin*. Universitas Tanjungpura Pontianak.
- Junqueira, L.C. And J Carneiro. 2005. *Basic Histology: Text And Atlas*. 11st Edition. Mcgraw-Hill's Acces Medicine. UK.
- Junquiera, L.C., Dan J Carneiro. 1995. *Histologi Dasar*. EGC. Jakarta.
- Kochian, L.V., Piñeros M.A, Hoekenga O.A. 2005. The Physiology, Genetics And Molecular Biology Of Plant Aluminum Resistance And Toxicity. *Plant And Soil* 274 (5): 175–195.
- Kujovich, O. L. 2015. *Hemostatic Defect In End Stage Liver Disease*. Critical Care Ckinics. 21.
- Kumar, V., Cotran R.S., Robbins S. 2007. *Penyakit Lingkungan. Dalam: Chandralela A, Editor. Buku Ajar Patologi. Edisi Ke-7. Prasetyo A, Pendit Bu, Priliono T, Alih Bahasa. Asrorudin M, Hartanto H, Darmaniah N, Editor Edisi Bahasa Indonesia*. EGC. Jakarta. 307-8.
- Kurniawan, S.N. 2015. Sinyal Neuron Neuronal Signaling. *Mnj* 1(2):6.
- Kusumawati. 2004. *Bersahabat Dengan Hewan Coba*. UGM Press. Yogyakarta.
- Lomanorek, V. Y., Youla A. A., Yanti M. M. 2016. Gambaran Kadar Serum Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT) Pada Perokok Aktif Usia > 40 Tahun. *Jurnal e-Biomedik (eBm)* 4(1).
- Mailloux, R.J., Joseph L., Vasu D. A. 2011. Hepatic Response To Aluminum Toxicity: Dyslipidemia And Liver Diseases. *Elsevier Experimental Cell Research* 317: 2231 – 2238, 2233.
- Maley, K. And L. Komasara. 2003. *VET 120 Introduction To Lab Animal Science, Valmac*. [Www.Medaille.Edu/Vmacer](http://www.Medaille.Edu/Vmacer) [Diakses Pada Tanggal 15 Oktober 2018].
- Mark. 2005. *The Laboratory Rat*. Akademi Press. Jakarta.

- Martoharsono, S. 2012. *Biokomia 1*. UGM Press. Yogyakarta.
- Montgomery, D., and S. Kowalsky. 2011. Design And Analysis of Experiment. *John Willey an Sains Inc*. ISBN 978-0-470-16990-2.
- Muzuni. 2011. *Isolasi, Pengklonan, Dan Konstruksi Rnai Gen Penyandi H⁺ - Atpase Membran Plasma Dari Melastoma Malabathricum L*. IPB. Bogor.
- Material Safety Data Sheet (MSDS). 2009. Alumunium sulfate. <http://datasheets.scbt.com/sc-214530> [Diakses Pada Tanggal 05 Februari 2019].
- Niki, E., Yoshida Y, Saito Y NN. 2005. Lipid Peroxidation: Mechanisms, Inhibition, and Biological Effects. *PubMed*. 338(1):668–76.
- Nontji, A. 1993. *Laut Nusantara*. Djambatan. Jakarta.
- Nurhalina, Windarto , Triseto G. 2015. Gambaran Mpn Coliform Dan Coli Tinja Pada Air Sumur Bor Di Perumahan Cahaya Borneo Kota Palangka Raya Tahun 2015. *Jurnal Surya Medika* 1(1):5-6.
- Nurrahman dan Isworo J. 2002. *Pengaruh Lama Perendaman Dan Konsentrasi Tawas Terhadap Sifat Fisik, Kimia Dan Organoleptik Ikan Tongkol Asap*. Dalam Proseding Seminar Teknotogi Pangan PATPI. Malang
- Nuryasti, W. 2016. Perancangan Pabrik Aluminium Sulfat Dari Asam Sulfat Dan Kaolin Kapasitas 20.000 Ton Per Tahun. Skripsi. UNS. Surakarta.
- Pandey, G. 2013. A Review On Toxic Effects Of Aluminium Exposure On Male Reproductive System And Probable Mechanisms Of Toxicity. *International Journal Of Toxicology And Applied Pharmacology* 3(3): 48-57.
- Priest, N. D. 2004. The biological behaviour and bioavailability of aluminium in man, with special reference to studies employing aluminium-26 as a tracer: review and study update. *J. Environ. Monit.* 6:375–403.
- Puspitasari, I.2010. *Jadi Dokter Untuk Diri Sendiri*. B First. Yogyakarta.
- Qodriyati. 2016.Kadar Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT) Pada Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*) Jantan Yang Dipapar Stresorrasa Sakit Electrical Foot Shock Selama 28 Hari. *E-Jurnal Pustaka Kesehatan*. 4(1):4
- Rahmawati, A. 2014. Mekanisme Terjadinya Inflamasi Dan Stres Oksidatif Pada Obesitas. *El-Hayah* 5(1): 8.
- River, C. 2006. *Clinical laboratory parameters for CD Rats*. Available Online At Www.Criver.Com [Diakses Tanggal 5 November 2018]

- River, C. 2009. *Wistar Han IGS Rats*. Available Online At Wwww.Criver. Com [Diakses Tanggal 12 Oktober 2018]
- Rosida, A. 2016. Pemeriksaan Laboratorium Penyakit Hati. *Berkala Kedokteran* 12(1): 123-131
- Santika, N. D. 2016. *Pengaruh pemberian penggunaan pipa polyvinyl chloride (PVC) terhadap kadar plumbum (Pb) dalam air berdasarkan gambaran histopatologi hepar dan kadar SGOT-SGPT pada tikus putih (Rattus norvegicus)*. Universitas brawijaya. Malang.
- Sari, H. K., Roedy B., Erna S. 2015. Kadar Serum Glutamat Piruvat Transaminase (SGPT) Pada Tikus Wistar (Rattus Norvegicus) Jantan Yang Dipapar Stresor Rasa Sakit Berupa Electrical Foot Shock Selama 28 Hari . *E-Jurnal Pustaka Kesehatan* 3(2): 6
- Sarma, A. D., Mallick A. R., & Ghosh A. 2010. Free Radicals and Their Role in Different Clinical Condition: An Overview. *International Journal of Pharma Science and Research* 1(3):185-192.
- Schiff , E. R., Sorrell, M.F., Maddrey W. C. 2007. *Schiff's Diseases Of The Liver, 10th Edition*. Lippincott Williams & Wilkins. Florida.
- Sengupta, P. 2013. The Laboratory Rat: Relating Its Age With Human's. *International Journal Of Preventive Medicine* 4(6): 624–630.
- Sinaga, F. A. 2016. Stress Oksidatif Dan Status Antioksidan Pada Aktivitas Fisik Maksimal. *Jurnal Generasi Kampus* 9(2): 1-5.
- Sirois. 2005. *Laboratory Animal Medicine: Principles And Procedures*. Elsevier. USA.
- Soemirat, J. 2009. *Kesehatan Lingkungan*. Gadjah Mada University. Yogyakarta.
- Sukandarrumidi. 1999. *Bahan Galian Industri*. UGM University Press. Yogyakarta.
- Sulaiman, H.A., Akbar H. N., Lesmana L.A., Noer H.M.S., 2009. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Hati. Edisi Ke-1 (Revisi)*. Jayabadi. Jakarta.
- Susantiningasih, T. 2015. Obesitas Dan Stres Oksidatif. *Juke Unila* 5(9):5-6
- Syahrizal, D. 2008. *Pengaruh Proteksi Vitamin C Terhadap Enzim Transaminase Dan Gambaran Histopatologis Hati Mencit Yang Dipapar Plumbum*. Tesis. Sekolah Pascasarjana USU. Medan.
- Tanoeisan, A. P., Mewo Y., Kaligis S. Gambaran Kadar Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT) Pada Perokok Aktif Usia > 40 Tahun. *Jurnal Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado*. Manado.

- Treuting, P. M., Suzanne M. D., Kathleen S. M. 2018. *Comparative Anatomy And Histology A Mouse, Rat, And Human Atlas Second Edition*. Elsevier Academic Press. USA.
- Usharani, S. M.C., Mallika J. 2018. Hepatoprotective Effect Of Wattakaka Volubilis Extract On Aluminium Sulphate Induced Liver Toxicity. *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res* 6(2):169-173.
- Wahyuni, S. 2013. Spot Survey Reservoir Leptospirosis Di Beberapa Kabupaten Kota Di Jawa Tengah. *Jurnal Vektora* 2(2):7.
- Widayati, E. 2012. *Oxidasi Biologi, Radikal Bebas Dan Antioxidant*. Unissula. Semarang.
- World Health Organization (WHO). 1997. *Aluminium*. Geneva: World Health Organization, International Programme On Chemical Safety.
- Yokel, R. A. 2001. *In Aluminium And Alzheimer's Disease*. Elsevier. New York. 233–260
- Yokel, R.A. Brain Uptake, Retention And Efflux Of Aluminium And Manganese. *Journal Co-Ordination. Chem Rev* 228: 97-113.

