

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Putri Malu (*Mimosa Pudica Linn*)

##### 2.1.1. Definisi, dan Nama Latin Tanaman Putri Malu (*Mimosa Pudica Linn*)

Tanaman Putri malu atau tanaman yang memiliki nama latin *Mimosa Pudica Linn* merupakan tanaman yang tumbuh liar dan melimpah di negara Indonesia. tanaman putri malu juga memiliki sinonim nama latin yaitu *Mimosa Asperata Blanco*. Karena habitat tanaman yang dapat tumbuh di berbagai tempat maka terdapat nama-nama berbeda di masing-masing daerah tumbuh. Di daerah Minangkabau tanaman ini disebut tanaman rebah bangun, di daerah Manado disebut sebagai tanaman daun kaget-kaget, di daerah Jawa menyebut tanaman ini dengan nama kucingan (Syahid, 2009). Putri malu termasuk tanaman berduka yang tergolong dalam tanaman berbiji tertutup (angiospermae) (Inayati, 2015). *Mimosa Pudica Linn* berasal dari kata *mimic* yang memiliki arti daun yang sensitif dan *pudica* yang bermakna malu, menyusut, dan mengundurkan diri (Abirami *et al*, 2014). Tanaman putri malu juga termasuk spesies asli dari Amerika Serikat dan Amerika Tengah, namun saat ini tanaman tersebut dikategorikan sebagai tanaman pantropikal (Namita *et al.*, 2012).



Gambar 2.1. Tanaman Putri Malu (*Mimosa Pudica Linn*) (Syahid, 2009).

### 2.1.2. Taksonomi Tanaman Putri Malu (*Mimosa Pudica Linn*)

Kingdom : *Plantae*

Divisi : *Magnoliophyta*

Kelas : *Magnoliopsida*

Ordo : *Fabales*

Famili : *Fabaceae*

Genus : *Mimosa*

Spesies : *Mimosa pudica, Linn*

(Syahid, 2009)

### 2.1.3. Habitat Tanaman Putri Malu (*Mimosa Pudica Linn*)

Tumbuhan putri malu (*Mimosa pudica Linn*) memerlukan beberapa faktor pertumbuhan salah satunya yaitu lingkungan dan iklim yang sesuai agar dapat tumbuh optimal. Tanaman ini memiliki kecocokan dengan iklim tropis termasuk di negara Indonesia. ketinggian optimal untuk pertumbuhan tanaman ini adalah 1-1200 meter di atas permukaan laut. Tanaman ini memiliki karakter tumbuh merambat kadang juga menyerupai semak dengan tinggi 0,3 sampai 0,5 meter. Tanaman ini juga akan tumbuh baik apabila terkena sinar matahari (Anonim, 2012).

### 2.1.4. Morfologi Tanaman Putri Malu (*Mimosa Pudica Linn*)

Putri malu (*Mimosa Pudica Linn*) merupakan jenis tanaman yang memiliki komponen lengkap yang terdiri dari daun, akar, batang, bunga, dan buah. Adapun penjelasan dari komponen tanaman tersebut sebagai berikut:

#### 1. Daun

Tanaman putri malu (*Mimosa Pudica Linn*) memiliki daun majemuk berganda dua, jumlah anak daun setiap sirip terdiri dari 5-26 pasang. Anak daun memiliki bentuk memanjang dan lancet serta memiliki ujung runcing dan membulat pada pangkal daunnya. Tepi daun rata dan permukaan atas maupun bawahnya licin dengan panjang daun 6-16 mm, dan lebar 1-3 mm. Umumnya daun putri malu berwarna hijau dengan bagian tepi memiliki warna ungu. Ciri khas dari daun tanaman putri malu (*Mimosa Pudica Linn*) adalah respon melipat daun apabila mendapat rangsangan sentuh (Haq, 2009).

Warna daun bagian bawah tanaman putri malu lebih pucat dan tangkai daun memiliki duri-duri kecil.

## 2. Batang

Batang tanaman ini memiliki bentuk khas silindris dengan diameter batang mencapai 2,5 cm. Selain itu pada batang memiliki duri yang jarang. Batang tanaman ini memiliki bulu lembut berlekuk dengan pola longitudinal dengan permukaan eksternal berwarna coklat muda dan permukaan internal berwarna abu-abu. Batang ini juga memiliki kulit yang mudah dipisahkan dari kayunya (Ahmad, 2011).

## 3. Akar

Akar tanaman ini berbentuk silindris dengan percabangan sekunder dan tersier. Panjang dari akar bervariasi hingga mencapai ukuran 2 cm. Akar tanaman ini memiliki permukaan yang kasar atau keriput dengan pola yang membujur dengan warna coklat keabu-abuan hingga coklat dominan. Strukturnya keras dan berbentuk kayu dengan kandungan zat bau yang sedikit (Ahmad, 2011).

## 4. Bunga

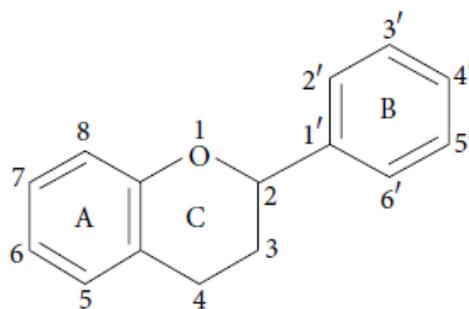
Bunga berwarna merah muda dengan bentuk bundar, berduri gagah, kelopaknya kecil dan memiliki daun mahkota berwarna merah muda. Bunga pada tanaman ini tersusun atas 4 lobus dengan jumlah benangsari 4 serta memiliki ovula dengan jumlah yang banyak (Ahmad, 2011). Bunga tanaman putri malu (*Mimosa Pudica Linn*) tumbuh di sela tangkai daun, berbentuk bulat, dan berwarna merah muda (Joseph *et al.*, 2013).

## 5. Buah

Buah berbentuk lomentum, sederhana, kering, dengan panjang 1-1,6 cm, lebar 0,4-0,5 cm dengan segmen yang tidak diindeks dan jahitan yang persisten memiliki dua hingga lima biji dengan bulu kekuningan yang menyebar (Ahmad, 2011).

## 6. Kandungan dan Khasiat Kegunaan Senyawa Flavonoid pada Daun Tanaman Putri Malu (*Mimosa Pudica* Linn) Sebagai Kurator Kerusakan Hepar

Tanaman putri malu (*Mimosa Pudica* Linn) memiliki beberapa kandungan yang berkhasiat untuk dijadikan sebagai sumber obat-obatan. Kandungan tersebut di antaranya yaitu alkaloid, glikosida, flavonoid, dan tanin (Kumaresan R *et al*, 2015). Penelitian ini akan fokus terhadap penggunaan senyawa flavonoid yang terdapat pada bagian daun tanaman putri malu (*Mimosa Pudica* Linn). Flavonoid tersusun atas sekelompok besar senyawa polifenol yang berstruktur benzo- $\gamma$ -pyrone dan terdapat pada tanaman-tanaman. Flavonoid disintesis oleh jalur fenilpropanoid. Flavonoid sendiri merupakan zat fenolik yang mengalami hidroksilasi dan disintesis oleh tanaman terutama saat ada infeksi mikroba dari luar. aktivitas kimia dari senyawa ini berbeda satu sama lain tergantung pada kelas strukturnya, tingkat hidroksilasi, substitusi, dan konjugasi lainnya serta derajat polimerisasi. Gugus hidroksil fungsional dalam flavonoid memediator efek antioksidan dengan memungut radikal bebas atau dengan kelasi ion logam. Sejumlah penelitian menunjukkan manfaat flavonoid terhadap kasus indeksi baik berasal dari bakteri maupun virus, serta penyakit degeneratif seperti penyakit kardiovaskular, kanker, dan penyakit degeneratif (Kumar *et al*, 2013).

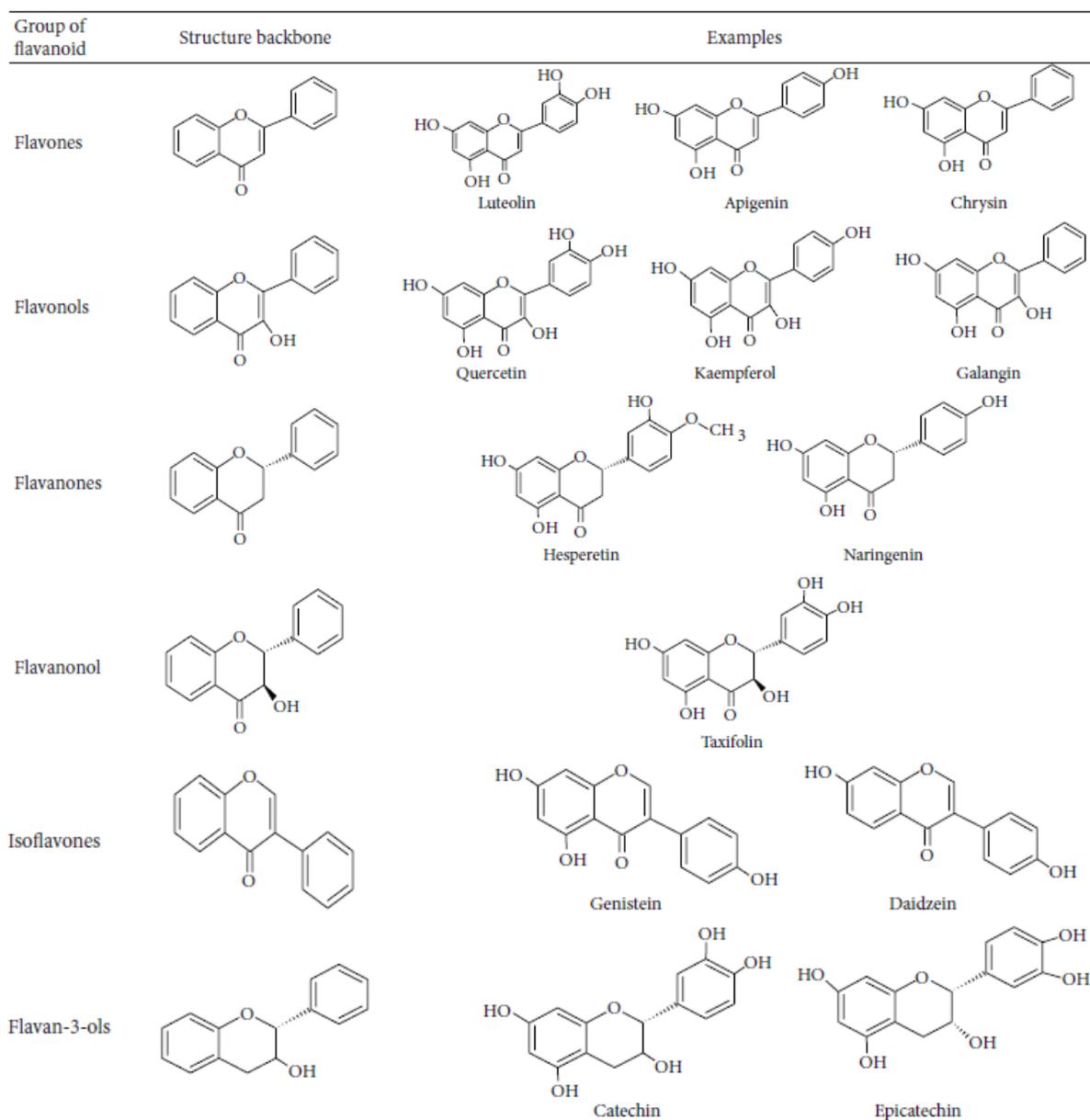


Gambar 2.2. Struktur Dasar Flavonoid (Kumar *et al.*, 2013)

Flavonoid merupakan kelompok senyawa alami yang memiliki variabel struktur fenolik yang dapat ditemukan pada tanaman. Pada tahun 1930, substansi ini baru ditemukan pertama kali. Saat itu senyawa ini diisolasi dari

jeruk dan masih dinamakan sebagai vitamin P. Kemudian saat ini penemuan membuktikan bahwa senyawa ini adalah flavonoid yang hingga sekarang sudah lebih dari 4.000 jenis flavonoid yang sudah teridentifikasi. Secara kimiawi, flavonoid didasarkan pada lima belas kerangka karbon yang terdiri dari cincin benzena A dan cincin benzena B yang masing-masing cincin dihubungkan oleh cincin pyrane heterosiklik C. Flavonoid dibedakan menjadi beberapa macam di antaranya flavon misalnya flavon, apigenin, dan luteolin; flavanon misalnya hesperetin dan naringenin; dan lainnya. flavonoid terdiri dari aglikon sebagai struktur dasar, glikosida, dan derivat metilasi (Kumar *et al.*, 2013).

Flavonoid merupakan senyawa yang paling umum untuk didistribusikan ke seluruh bagian dari tanaman secara luas terutama pada tanaman yang bisa berfotosintesis. Selain itu, senyawa ini juga memiliki peran sebagai pewarna utama pada tanaman-tanaman yang memiliki bunga. Manusia dan hewan tidak dapat mensintesis flavonoid sendiri, keduanya mendapat senyawa tersebut dari tumbuhan yang dimanfaatkan sebagai makanan. Flavonolol adalah golongan dari flavonoid yang paling banyak terdapat pada makanan. Pada makanan, senyawa ini juga berkontribusi memunculkan warna, rasa, pencegahan oksidasi lemak serta berperan dalam melindungi vitamin dan enzim-enzim pada makanan. Macam-macam dari metode pengolahan makanan juga dapat mempengaruhi kandungan flavonoid yang terdapat pada bahan-bahan mentah (Kumar, *et al.*, 2013).

Gambar 2.3. Rumus Bangun Flavonoid (Kumar *et al.*, 2013).Tabel 2.1. Macam-macam Flavonoid (Kumar *et al.*, 2013)

Class	Flavonoid	Dietary source	References
Flavanol	(+)-Catechin (-)-Epicatechin Epigallocatechin	Tea	[14]
Flavone	Chrysin, apigenin Rutin, luteolin, and luteolin glucosides	Fruit skins, red wine, buckwheat, red pepper, and tomato skin	[15–18]
Flavonol	Kaempferol, quercetin, myricetin, and tamarixetin	Onion, red wine, olive oil, berries, and grapefruit.	[17]
Flavanone	Naringin, naringenin, taxifolin, and hesperidin	Citrus fruits, grapefruits, lemons, and oranges	[19, 20]
Isoflavone	Genistin, daidzin	Soyabean	[21]
Anthocyanidin	Apigenidin, cyanidin	Cherry, easberry, and strawberry	[17, 18]

Tabel 2.2. Tanaman dan Golongan Flavonoidnya (Kumar *et al.*, 2013)

Plant	Family	Flavonoid
<i>Aloe vera</i>	Asphodelaceae	Luteolin
<i>Acalypha indica</i>	Euphorbiaceae	Kaempferol glycosides
<i>Azadirachta indica</i>	Meliaceae	Quercetin
<i>Andrographis paniculata</i>	Acanthaceae	5-hydroxy-7,8-dimethoxyflavone
<i>Bacopa moneirra</i>	Scrophulariaceae	Luteolin
<i>Betula pendula</i>	Betulaceae	Quercetrin
<i>Butea monospermea</i>	Fabaceae	Genistein
<i>Bauhinia monandra</i>	Fabaceae	Quercetin-3-O-rutinoside
<i>Brysonima crassa</i>	Malpighiaceae	(+)-catechin
<i>Calendula officinalis</i>	Compositae	isorhamnetin
<i>Cannabis sativa</i>	Compositae	Quercetin
<i>Citrus medica</i>	Rutaceae	hesperidin
<i>Clerodendrum phlomidis</i>	Verbenaceae	Pectolinarigenin,
<i>Clitoria ternatea</i>	Fabaceae	kaempferol-3-neohesperidoside
<i>Glycyheriza glabra</i>	Leguminosae	Liquiritin,
<i>Mimosa pudica</i>	Mimosoideae	Isoquercetin
<i>Limnophila indica</i>	Scrophulariaceae	3,4-methlenedioxyflavone
<i>Mentha longifolia</i>	Lamiaceae	Luteolin-7-O-glycoside
<i>Momordica charantia</i>	Curcubitaceae	Luteolin
<i>Oroxylum indicum</i>	Bignoniaceae	Chrysin
<i>Passiflora incarnate</i>	Passifloraceae	Vitexin
<i>Pongamia pinnata</i>	Fabaceae	Pongaflavonol
<i>Tephrosia purpurea</i>	Fabaceae	Purpurin
<i>Tilia cordata</i>	Tiliaceae	hyperoside

Flavonoid pertama kali dicerna ketika makan melalui mekanisme pengunyahan yang dipengaruhi oleh sifat fisikokimia seperti ukuran molekul, konfigurasi, lipofisilitas, kelarutan, dan pKa. Flavonoid dapat diserap oleh intestinum atau bisa juga terjadi di colon. Flavonoid tipe aglikans lebih mudah diserap oleh intestinum, sedangkan tipe glikosida akan dicerna dengan diolah terlebih dahulu untuk dijadikan aglikans. Kebanyakan yang diperoleh dari tumbuhan merupakan tipe glikosida sehingga perlu untuk dikonversi terlebih dahulu. Glukosida flavonoid hidrofilik dapat diangkut melalui intestinum oleh Na<sup>+</sup>-dependent glucose cotransporter (SGLT1). Sebuah mekanisme lain menerangkan bahwa glukosida flavonoid terhidrolasi oleh lactase phloridzin hydrolase (LPH),  $\beta$ -glukosidase yang terdapat di bagian luar dari brush border membran intestine. Selanjutnya, aglikon yang dihasilkan mampu dicerna oleh intestinum. (Kumar *et al.*, 2013)

Enzim LPH memiliki substrat spesifik yang bervariasi dalam berbagai glikosida meliputi glukosida, galaktosida, arabinosida, xylosida, dan rhamnosida dari flavonoid. Glikosida selain yang tergolong sebagai substrat

enzim LPH akan diangkut ke colon dan dihidrolisis oleh bakteri, tetapi secara bersamaan juga akan terjadi penurunan aglikon flavonoid bebas. Sementara itu, penyerapan di colon jauh lebih sedikit daripada penyerapan pada intestinum. Setelah, diserap, flavonoid akan terkonjugasi di dalam hepar melalui glukuronidasi, sulfasi atau metilasi atau dimetabolisme untuk senyawa fenol yang lebih kecil. Karena adanya proses konjugasi maka tidak ada flavonoid aglikon yang tersisa di plasma atau urine kecuali katekin. Flavonoid disekresi bersama empedu ke intestinum dan tidak bisa mengalami penyerapan oleh intestinum sendiri, tetapi di kolon flavonoid dapat mengalami degradasi akibat rusaknya struktur cincin flavonoid yang diakibatkan karena mikroflora. Untuk flavonoid oligomerik dapat terhidrolisis tomonomer dan dimer oleh asam lambung. Berikut adalah rumus struktur dari glikosida flavonoid dan aglikon flavonoid: (Kumar *et al.*, 2013)

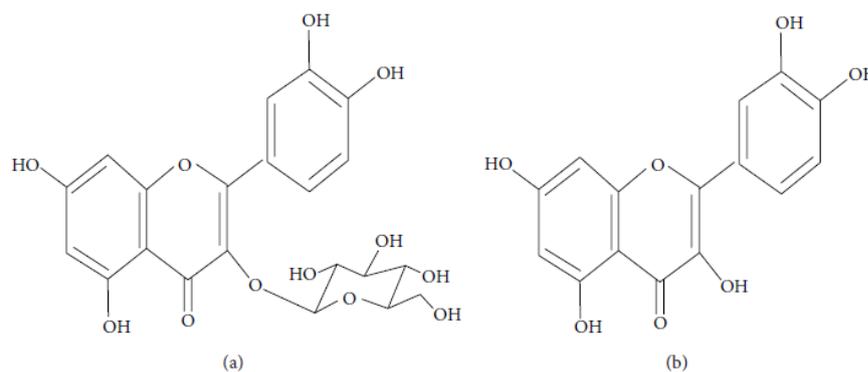


FIGURE 2: Structure of (a) flavonoid glycoside and (b) aglycone flavonoid.

Gambar 2.4. Struktur Flavonoid Glikosida dan Aglikon (Kumar *et al.*, 2013)

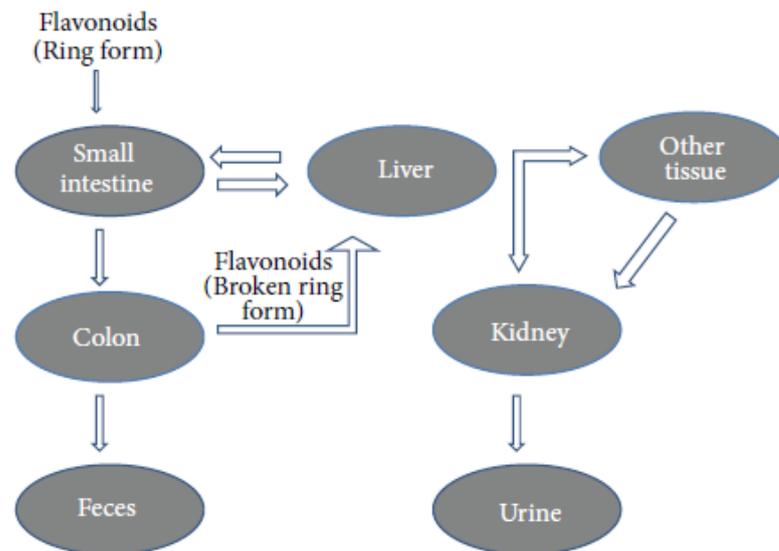


FIGURE 3: Compartments involved in the metabolism of flavonoid.

Gambar 2.5. Metabolisme Flavonoid (Kumar *et al.*, 2013)

Peroksidasi lipid dapat terjadi akibat dari stres oksidatif. Flavonoid memiliki peranan untuk melindungi lipid dari kerusakan oksidatif oleh berbagai mekanisme. Kejadian, posisi, struktur, dan jumlah gugus gula dalam flavonoid (flavonoid glikosida) memiliki peranan penting dalam aktivitas dari antioksidan sendiri. aglikon bersifat lebih kuat sebagai antioksidan dibandingkan glikosida (Kumar *et al.*, 2013).

Beberapa senyawa flavonoid seperti catechin, apigenin, quercetin, naringenin, rutin, dan venoruton terbukti memiliki manfaat dalam bidang hepatoprotektif. Berbagai penyakit kronis seperti diabetes dapat berakibat pada perburukan manifestasi klinis di hepar. Ekspresi dari glutamate-cysteine ligase catalytic subunit (Gclc), glutathione, dan kadar ROS didapatkan menurun pada hepar tikus dengan diabetes. Antosianin mendapat perhatian khusus karena terbukti mampu mencegah berbagai macam penyakit. anthocyanin cyanidin-3-O- $\beta$ -glucoside (C3G) mampu meningkatkan pengeluaran Gclc dengan cara meningkatkan cAMP untuk mengaktivasi protein kinase A (PKA). Di sisi lain juga meningkatnya regulasi elemen pengikat protein cAMP (CREB) berfosforilasi untuk memicu pengikatan CREB-DNA dan meningkatkan transkripsi Gclc. Gclc yang ditingkatkan akan menyebabkan penurunan kadar ROS hepar dan persinyalan proapoptosis.

Pengobatan dengan C3G mampu menurunkan peroksida lipid di hepar, menghambat pelepasan sitokin proinflamasi, dan melindungi dari perlemakan hepar (Kumar *et al.*, 2013).

Beberapa jenis flavonoid terutama silymarin telah dilaporkan memiliki efek perangsang aktivitas enzimatis dari RNA dan protein yang dihasilkan melalui biosintesis DNA dan proliferasi sel untuk regenerasi hepar yang hanya terjadi apabila hepar mengalami kerusakan. Silymarin juga mampu meningkatkan proliferasi sel hepatosit sebagai respon kepada FB1 (fumonisin B1) yang merupakan sebuah toksin jamur *Fusarium Verticillioides*) yang dapat menginduksi kematian sel tanpa memodulasi proliferasi sel pada hepar normal. Ditinjau dari karakteristik farmakologi, silymarin tergolong mampu berperan mengatur permeabilitas dan integritas dari membran sel, menghambat leukotrien, membersihkan ROS, mensupresi NF-kB, depresi protein kinase, dan produksi kolagen. Dalam dunia klinis, silymarin memiliki fungsi sebagai obat sirosis, cedera iskemik, dan hepatitis akibat toksik yang diinduksi berbagai macam racun dari asetaminofen, jamur beracun, dan sebagainya. Selain fungsi sebagai antioksidan dan hepatoprotektif, flavonoid juga berperan sebagai antibakteri, antiinflamasi, antikanker, dan antivirus. (Kumar *et al.*, 2013). Ekstrak daun tanaman putri malu diketahui memiliki efek aktivitas hepatoprotektor pada penelitian yang dilakukan pemberian selama 14 hari pada dosis 200 mg/kg p.o pada tikus wistar yang dievaluasi berdasarkan kadar SGOT, SGPT, ALT, dan Bilirubin total (Sanaye, 2015) . Dosis tersebut apabila dikonversikan ke mencit putih dengan berat badan 25 gram menjadi 7 mg/kg. Selain itu, ekstrak etanol dari tanaman putri malu dosis 200 mg/kgBB juga memiliki efek hepatoprotektor pada tikus wistar albino (Chitra Krishnan, Kshema Johnson, dan Gopinathan Narasimhan, 2017)

## 2.2. Hepar

### 2.2.1. Definisi dan Anatomi Hepar

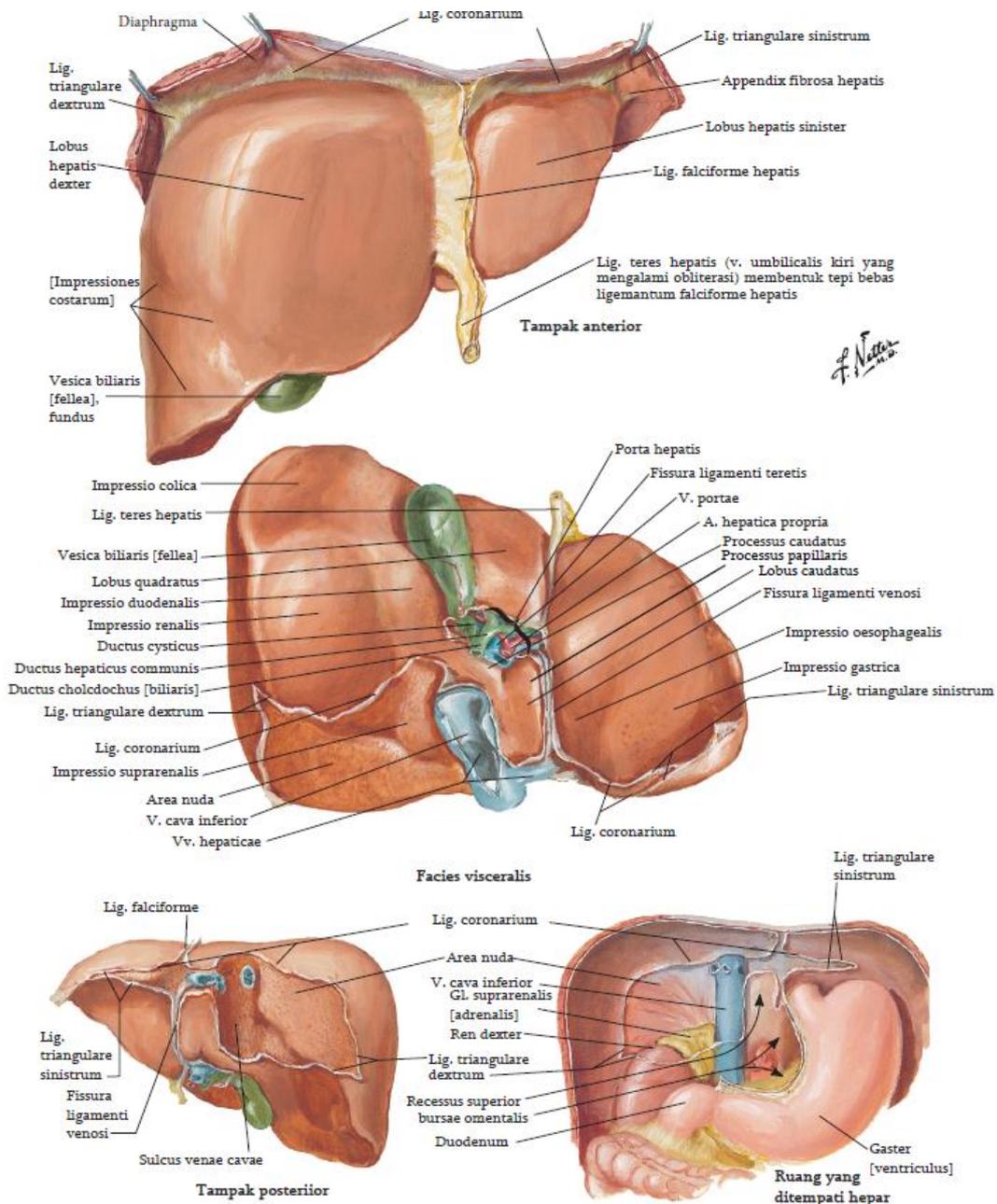
Hepar merupakan kelenjar yang memiliki ukuran besar, konsistensinya kenyal berwarna merah tua. Hepar memiliki berat berkisar antara 1400-1800 gram pada pria dan berkisar 1200-1400 gram pada wanita. Hepar memiliki permukaan yang

licin dalam keadaan normal (Sudibjo *et al.*, 2016). Hepar juga merupakan organ viscera yang paling besar yang terletak di regio hypochondrium dextra dan regio epigastrium, meluas ke regio hypochondrium sinistra. Hepar memiliki dua facies. Yang pertama yaitu facies diaphragmatica yang merupakan permukaan anterior, superior, dan posterior. Sedangkan facies visceralis ke arah inferior. Facies diaphragmatica hepar baik yang halus maupun yang berbentuk seperti kubah letaknya berhadapan dengan facies diaphragma inferior yang berhubungan dengan recessus subphrenici dan hepatorenalis (Drake *et al.*, 2014).

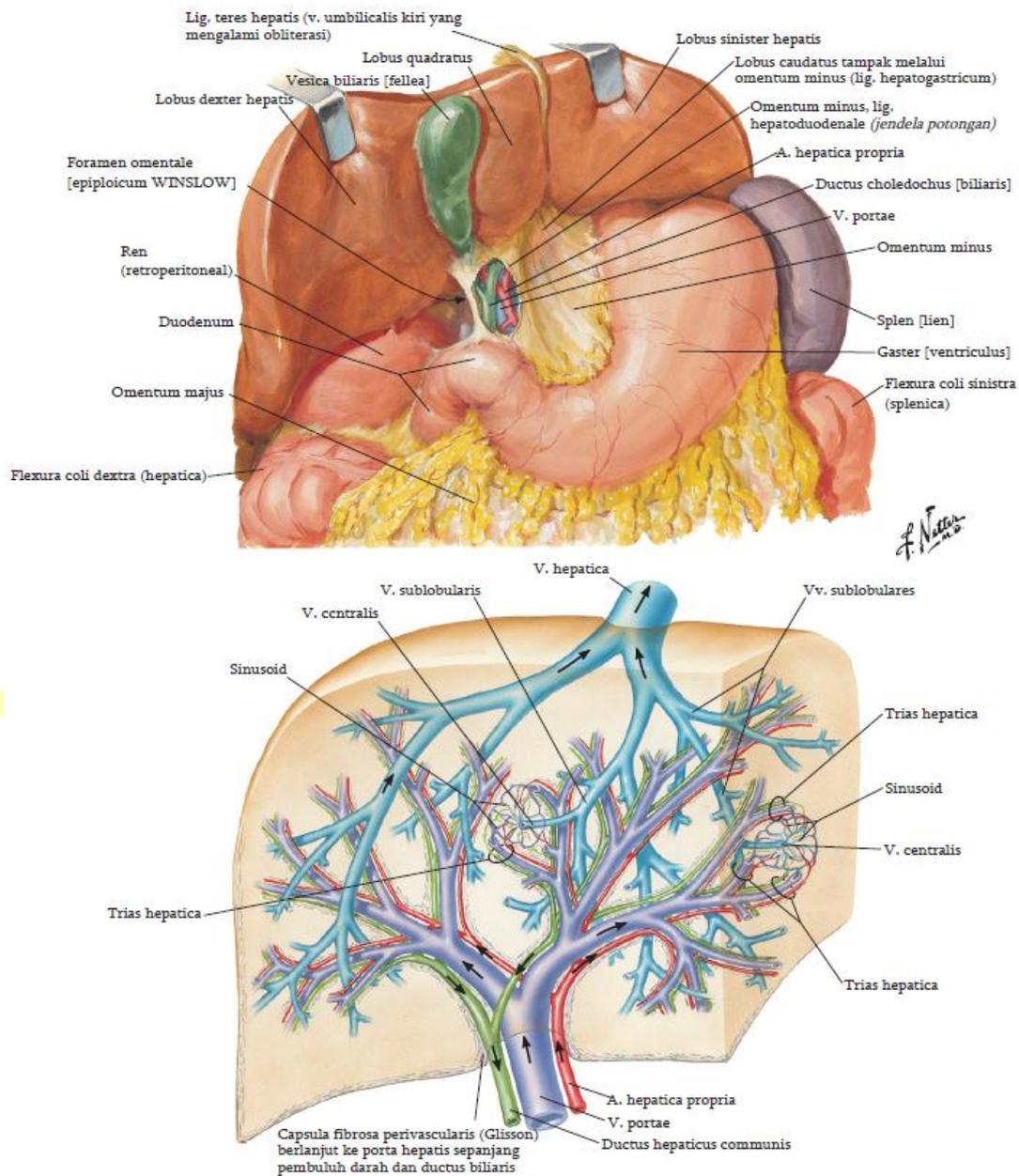
Recessus subphrenici merupakan pemisah antara diaphragma hepar dengan diaphragma. Recessus subphrenici dibagi menjadi pars dextra dan pars sinistra oleh ligamentum falciforme hepatis. Sedangkan recessus hepatorenalis merupakan bagian cavitas peritonealis pada bagian kanan hepar dan renal dextra dan glandula suprarenalis dextra. Kedua recessus tersebut akan menyatu dan bersambungan pada bagian anterior dari hepar (Drake *et al.*, 2014). Facies visceralis hepar tertutupi oleh peritoneum visceral kecuali fossa vesicae biliaris atau fellae dan porta hepatis. Porta hepatis memiliki peran sebagai lubang utama untuk memasuki hepar dan terdiri dari gabungan antara arteri hepatica, vena porta hepatis, dan ductus hepaticus. Facies visceralis berhubungan dengan beberapa struktur di antaranya yaitu esophagus, pars anterior bagian kanan gaster, pars superior duodenum, omentum minus, vesica biliaris, flexura coli dextra, bagian dextra dari colon transversum, renal dextra, dan glandula suprarenal dextra (Drake *et al.*, 2014).

Hepar dibagi atas lobus-lobus yang terdiri atas dextra hepatis dan sinistra hepatis oleh fossae vesicae biliaris dan vena cava inferior. Lobus dextra hepatis memiliki ukuran yang lebih besar dibandingkan lobus sinistra hepatis. Selain kedua lobus tersebut juga masih ada lobus quadratus dan lobus caudatus. Lobus quadratus terletak pada pars anterior facies visceralis hepar dengan fissura ligamenti teretis sebagai batas kiri dan fossa vesicae biliaris sebagai batas kanan, lobus caudatus terdapat di pars facies posterior visceralis hepar. Suplai darah pada hepar berasal dari arteria hepatica dextra yang mulanya berasal dari arteri hepatica propria yang merupakan cabang dari arteria hepatica communis dari truncus coeliacus dan arteria hepatica sinistra yang merupakan percabangan dari arteria

hepatica propria yang merupakan cabang dari arteria hepatica communis dari truncus coeliacus (Drake *et al*, 2014).



Gambar 2.6. Anatomi Hepar (Netter,2014)



Gambar 2.7. Vaskularisasi Hepar (Netter,2014)

Salah satu bagian yang masih terikat dengan hepar adalah vesica fellae atau vesica biliaris. Vesica biliaris adalah suatu kantong menyerupai buah pir bentuknya dan terletak pada facies visceralis dari lobus dextra hepatis dalam sebuah fossa di antara lobus dextra hepatis dan lobus quadratus. Vesica biliaris memiliki bagian yang suatu ujungnya membulat dinamakan fundus vesicae biliaris, terdapat juga bagian di dalam fossa yang dinamakan corpus vesica biliaris, serta bagian yang sempit yang dinamakan collum vesica biliaris (Drake *et al.*,

2014). Vesica biliaris memiliki fungsi untuk menampung dan mengentalkan empedu. Vesica ini memiliki otot yang dapat berkontraksi mengeluarkan empedu apabila pada duodenum terdapat makanan yang mengandung senyawa lemak. Vaskularisasi dari strukturnya ini berasal dari arteria cystica yang merupakan cabang dari arteri hepatica dextra. Vesica fellea berfungsi sebagai reservoir dan mengentalkan empedu dan otot vesica fellea berkontraksi mengeluarkan empedu bila ada makanan dalam duodenum yang mengandung lemak. Vesica fellea dapat diambil tanpa mengganggu fungsi hepar. Sedangkan aliran vena melalui vena cystica menuju ke vena hepatica dextra atau langsung menuju ke hepar melalui kapiler (Sudibjo *et al.*, 2016).

### 2.2.2. Fisiologi Hepar

Hepar berperan sebagai kelenjar eksokrin. Hepar memproduksi empedu yang ditampung dalam ruang penyimpanan vesica fellea. Selain itu hepar juga berfungsi sebagai kelenjar endokrin yang tergabung dalam komponen *retikulo endothelial system (RES)*. Sel-sel hepar mensekresi bahan-bahan ke dalam darah seperti pada proses detoksikasi dan metabolisme. Pada hepar juga dihasilkan empedu yang tersusun atas garam-garam empedu untuk membantu proses pencernaan lemak. Warna kuning pada empedu dihasilkan dari proses perombakan eritrosit. Sel hepar mampu melakukan regenerasi dalam batas tertentu (Sudibjo *et al.*, 2016). Menurut sumber lain, hepar merupakan organ metabolik yang paling besar pada tubuh manusia yang menjadi pusat biokimia di dalam tubuh. Hepar memiliki fungsi antara lain: (Sherwood, 2016)

1. Mensekresikan kolestrerol, bilirubrin, dan garam empedu yang nantinya berperan dalam proses pencernaan lemak dan penyerapannya.
2. Melakukan metabolisme nutrisi utama yaitu karbohidrat, protein, dan lemak
3. Melakukan detoksifikasi atau penguraian zat sisa metabolisme, hormon, obat, serta senyawa asing yang berasal dari luar tubuh.
4. Membentuk protein plasma termasuk protein plasma yang berperan dalam pembekuan darah, transportasi hormon steroid dan tyroid, kolesterol darah, dan angiotensinogen pada sistem RSAA.

5. Menyimpanan glikogen, lemak, besi, tembaga, dan multivitamin termasuk aktivasi vitamin D bersama dengan ginjal.
6. Sebagai sistem pertahanan tubuh dengan mengeliminasi bakteri dan meregenerasi sel darah yang sudah tua dengan bantuan makrofag.
7. Hormon trombopoietin yang berperan merangsang sekresi trombosit dan hormon hepsidin sebagai penghambat penyerapan besi di usus juga disekresi oleh organ tersebut.
8. Ketika terjadi inflamasi hepar memiliki peran untuk memproduksi protein fase akut (Sherwood, 2016).

### 2.2.3. Metabolisme Xenobiotik dan Enzim P-450 Hepar terhadap Toksisitas Obat-obatan dan Zat Kimia

Toksikologi adalah ilmu tentang racun yang mempelajari tentang distribusi, efek, dan mekanisme aktivitas dari zat beracun. Racun sendiri memiliki arti sesuatu hal yang tidak mudah serta tergantung pada dosis dan jumlah kuantitatif. Paracelsus pada abad ke-16 menyatakan bahwa “semua substansi adalah racun, hanya saja dosis yang membedakan suatu racun dari obat”. Pendapat tersebut saat ini menjadi hal yang benar apabila ditinjau dari sudut pandang adanya proliferasi atau produksi obat-obat terapi yang memiliki potensi efek yang berbahaya. Kebanyakan larutan dan obat-obatan memiliki sifat lipofilik (Kumar *et al.*, 2013).

Xenobiotik merupakan senyawa kimia asing bagi tubuh yang dapat berupa obat, zat aditif dari makanan, bahkan polutan yang terdapat di lingkungan (Murray, 2009). Menurut sumber lain, xenobiotik adalah bahan kimia eksogen yang ada dalam lingkungan dan kemungkinan dapat diabsorpsi oleh tubuh melalui inhalasi, konsumsi makanan atau kontak pada kulit. Sebagian bahan kimia dapat diekskresikan melalui urin, feses, dan udara pernafasan. Sebagian lagi tidak dapat terekresi dan terakumulasi ke dalam tulang, lemak, otak, dan beberapa jaringan tubuh lainnya. Bahan kimia memiliki efek langsung pada tempat yang dimasuki atau ditransportasikan ke tempat lainnya. Sebagian zat kimia tersebut tidak dapat dimodifikasi di dalam tubuh, tetapi sebagian besar larutan dan obat-obatan akan mengalami proses petukaran zat menjadi produk yang dapat larut di dalam air disebut proses detoksifikasi atau bahkan bisa juga menjadi bahan metabolit yang bersifat toksik bagi tubuh. Di dalam tubuh sendiri terdapat mekanisme

transportasi untuk senyawa lipofilik dengan alat transport berupa lipoprotein yang terdapat dalam sel eritrosit manusia melewati membran dan komponen lipidnya (Kumar *et al.*, 2013).

Metabolisme xenobiotik terdiri atas dua fase, fase pertama bahan kimia akan dihidrolisis, dioksidasi, dan direduksi kemudian menghasilkan produk yang akan mengalami pertukaran zat menjadi senyawa larut air melalui mekanisme fase kedua. Reaksi utama pada fase satu adalah hidroksilasi yang reaksinya dikatalis oleh monooksigenase yang dikenal dengan enzim sitokrom P-450. Pada mekanisme fase kedua terdiri atas reaksi glukoronidasi, sulfasi, metilasi, dan konjugasi dengan berbagai macam senyawa hidrofilik misalnya asam glukonat, sulfat, atau glutathion (GSH). Enzim-enzim lain yang bekerja pada fase dua di antaranya seperti glukoroniltransferase, sulfotransferase, dan glutathion S-transferase (Murray, 2009). Setelah melewati fase dua, senyawa yang sudah terlarut dalam air siap untuk dikeluarkan melalui proses ekskresi. Enzim sitokrom P-450 bekerja sebagai katalisator dengan cara memasukkan satu atom oksigen dari molekul dibawa ke substrat sehingga menghasilkan suatu produk terhidroksilasi. NADPH dan NADPH sitokrom P-450 reduktase juga ikut berperan dalam reaksi kompleks tersebut (Murray, 2009).

Enzim sitokrom P-450 terdapat dominan pada retikulum endoplasma pada organ hepar. Selain di hepar enzim ini juga terdapat pada beberapa organ lainnya seperti kulit, paru, mukosa gastrointestinal, dan setiap organ lainnya. pada tubuh manusia dapat ditemukan sekitar 60 gen dari enzim sitokrom P-450 (Murray, 2009). Enzim ini memiliki fungsi sebagai pemercepat reaksi atau sebagai biokatalisator reaksi-reaksi yang menyebabkan detoksifikasi xenobiotik yang berbahaya dan dapat merusak sel tubuh terutama bagi sel hepar. Selain memiliki peran positif pada proses detoksifikasi, metabolisme xenobiotik juga memiliki dampak negatif menghasilkan produk tambahan berupa *reactive oxygen species* (ROS). ROS memiliki dampak berbahaya bagi tubuh karena dapat berikatan dengan membran lipid bilayer pada dinding sel sehingga mengganggu kestabilan dinding akibatnya sel akan mengalami kerusakan. Enzim P-450 yang dimiliki setiap individu tidak ada yang sama karena enzim ini dikontrol atau dikode secara genetik. Jumlah enzim ini rendah apabila dalam keadaan puasa atau

kelaparan, namun peningkatan enzim ini dapat terjadi terutama pada konsumen alkohol dan perokok (Kumar *et al.*, 2013).

#### 2.2.4 Enzim Penanda Kerusakan Hepar SGOT dan SGPT

Enzim transaminase terdiri atas enzim alanine transaminase (ALT) atau serum glutamate piruvattransferase (SGPT) dan aspartate transaminase (AST) atau serum glutamate oxaloacetate transferase (SGOT). Aktivitas dari enzim SGOT dan SGPT dapat menggambarkan adanya kelainan pada sel hepatosit tertentu. Enzim ini sebenarnya bukan enzim yang khas terdapat pada hepar saja. Namun pengukuran dari enzim ini tetap diakui sebagai tes fungsi dari hepar. Enzim ALT/SGPT dapat ditemukan pada sel hepar, jantung, otot, dan ginjal. Sedangkan enzim AST/SGOT ditemukan pada sel jantung, hepar, otot rangka, ginjal, otak, pankreas, limpa, dan paru-paru. 30% dari AST terletak di dalam sitoplasma sel hepar, sedangkan 70% sisanya terletak di dalam mitokondria dari sel hepar. Peningkatan kadar dari kedua enzim tersebut berkaitan dengan peningkatan jumlah kerusakan yang terjadi pada sel hepar dalam waktu 12 jam dan akan bertahan dalam darah selama 5 hari. Kadar enzim SGOT dan SGPT yang meningkat berasal dari kerusakan dinding sel hepar sehingga menjadi alasan penggunaan kadar enzim ini sebagai penanda gangguan dari hepar (Rosida, 2016).

Peningkatan enzim SGOT dan SGPT mencapai angka 300 U/L masih tergolong belum spesifik untuk kelainan hepar saja. Tetapi apabila kadarnya meningkat hingga 1000 U/L atau lebih dapat dikategorikan sebagai penyakit hepar akibat virus, iskemik hepar yang disebabkan oleh hipotensi kronik atau gagal jantung akut, serta dapat juga terjadi pada hepar yang rusak akibat toksin maupun penggunaan obat yang tidak sesuai prosedur. Pada kasus peradangan atau kerusakan hepar akut, sel hepar mengalami kebocoran di membrannya sehingga sitoplasma sel akan keluar dan menyebabkan ALT meningkat lebih tinggi dibanding AST dengan rasio  $AST/ALT < 0,8$  yang menandakan adanya kerusakan ringan. Sedangkan pada kasus peradangan atau kerusakan hepar yang kronis maka kerusakan dari sel hepar akan mencapai pada tingkat mitokondria sehingga menyebabkan peningkatan dari kadar AST yang lebih tinggi daripada ALT dan rasio  $AST/ALT > 0,8$  yang menandakan adanya kerusakan hepar berat atau kronik (Rosida, 2016). Uji toksisitas akut dengan penggunaan hewan coba dilakukan

dengan waktu yang singkat setelah perlakuan terutama obat-obatan. Pada dosis tunggal atau berulang waktu uji toksisitas dilakukan kurang dari 24 jam, sedangkan pada pemberian dosis berulang maka uji dilakukan dalam waktu kurang dari 3 jam (Hendra, 2016)

### 2.3 Simplisia dan Ekstrak pada Tanaman

Di dunia farmasi, bahan mentah dari obat-obatan dinamakan sebagai simplisia. Menurut departemen kesehatan tahun 1993, simplisia adalah bahan alami yang digunakan sebagai obat yang masih belum diolah apapun serta berupa bahan dalam wujud kering. Simplisia dibedakan menjadi 3 jenis sebagai berikut: (Utami *et al.*, 2013)

#### 1. Simplisia Nabati

Simplisia nabati adalah jenis simplisia yang berupa tanaman utuh atau eksudat dari tanaman yang dapat berupa isi dari sel tanaman yang secara spontan dapat keluar dari tanaman melalui suatu cara tertentu atau zat-zat nabati yang dipisahkan dengan cara tertentu dari tanamannya (Utami *et al.*, 2013).

#### 2. Simplisia Hewani

Simplisia hewani adalah simplisia yang dapat berupa hewan utuh, sebagian dari tubuh hewan, atau zat-zat penting yang dihasilkan suatu hewan dan belum berupa zat kimia murni (Utami *et al.*, 2013).

#### 3. Simplisia Pelikan atau Mineral

Simplisia ini berupa bahan pelikan atau bahan mineral yang belum mengalami pengolahan melalui cara yang sederhana serta belum berupa zat kimia murni (Utami *et al.*, 2013).

Jenis-jenis simplisia nabati saat ini banyak diteliti untuk dijadikan bahan baku obat modern yang diwujudkan dalam bentuk kapsul atau tablet dan bahan baku obat tradisional seperti jamu. Dari segi pemanfaatan, simplisia nabati dibedakan menjadi lima macam berdasarkan Departemen Kesehatan Republik Indonesia tahun 1985 di antaranya: (Utami *et al.*, 2013).

### 1. Simplisia rimpang atau empon-empon

Pada simplisia rimpang, bagian yang dimanfaatkan adalah akar rimpang atau umbi. Contohnya golongan jahe-jahean seperti jahe, kencur, lengkuas, kunyit, lempuyang, dan sebagainya (Utami *et al.*, 2013).

### 2. Simplisia akar

Bagian tumbuhan yang dimanfaatkan dalam simplisia ini adalah akar tanaman. Contohnya akar tanaman alang-alang, akar wangi, dan gandapura (Utami *et al.*, 2013).

### 3. Simplisia biji

Jenis simplisia ini memanfaatkan biji tanaman sebagai obat. Contohnya biji kapulaga, jintan, mrica, kedawung, kecipir, dan sebagainya (Utami *et al.*, 2013).

### 4. Simplisia daun

Simplisia ini memanfaatkan bagian daun sebagai obat. Contohnya daun kumis kucing, daun tabat barito, daun keji beling, dan sebagainya (Utami *et al.*, 2013).

### 5. Simplisia batang

Pada simplisia batang, bahan-bahan obat diambil dari sediaan batang tanaman. Contohnya batang tanaman cendana, pule, pasak bumi, dan sebagainya (Utami *et al.*, 2013).

Secara umum, jenis-jenis tanaman yang bisa digunakan sebagai simplisia berasal dari dua sumber. Yang pertama berasal dari hasil bumi yang didapat dengan mengumpulkan jenis-jenis tanaman obat di hutan, sungai, kebun, gunung atau di tempat lainnya sesuai habitat dari tanaman. Kedua, tanaman obat dapat diperoleh melalui hasil penanaman atau budidaya di dunia pertanian maupun perkebunan (Utami *et al.*, 2013).

Salah satu metode yang digunakan untuk penemuan obat tradisional adalah metode ekstraksi. Ekstraksi merupakan suatu proses memisahkan bahan dari campurannya dengan menggunakan zat pelarut yang sesuai. Proses akhir dari ekstraksi dinyatakan sudah selesai atau harus dihentikan apabila telah tercapai target kesetimbangan antara konsentrasi senyawa yang menjadi pelarut dan konsentrasi dalam sel tanaman. Setelah ekstraksi dilakukan, pelarut yang digunakan dilakukan pemisahan dari sampel melalui teknik penyaringan. Ekstrak

awal susah dipisahkan melalui teknik pemisahan tunggal untuk isolasi senyawa tunggal sehingga ekstrak awal tersebut perlu dilakukan pemisahan ke dalam fraksi dengan polaritas dan ukuran molekul yang sama. Sebelum dilakukan suatu metode ekstraksi maka kita harus mempertimbangkan target ekstraksi di antaranya dari segi berikut: (Mukhriani, 2014)

1. Senyawa bioaktif yang belum diketahui
2. Senyawa yang telah diketahui ada pada organisme
3. Suatu senyawa atau organisme yang berhubungan secara struktural

Tahapan dari proses ekstraksi terutama dari bahan tumbuhan adalah sebagai berikut: (Mukhriani, 2014)

1. Mengelompokkan bagian tumbuhan, mengeringkan, dan menggiling bagian dari tumbuhan
2. Memilih pelarut yang akan digunakan
3. Pelarut polar dapat berupa air, etanol, metanol, dan lainnya
4. Pelarut non polar dapat berupa n-heksan, petrole-um eter, klorofom, dan lainnya.

Ekstraksi sendiri memiliki macam-macam metode yang bervariasi, adapun jenis-jenis metode ekstraksi yang dapat digunakan sebagai berikut: (Mukhriani, 2014)

#### 1. Maserasi

Merupakan metode yang sederhana dan sering digunakan dengan cara memasukkan serbuk tanaman dengan pelarut yang cocok ke dalam wadah inert yang ditutup rapat pada suhu kamar (Mukhriani, 2014).

#### 2. *Ultrasound-Assisted Solvent Extraction*

Merupakan metode maserasi yang mengalami modifikasi dengan bantuan ultrasound berupa sinyal dengan frekuensi tinggi sekitar 20 kHz. Wadah berisi serbuk sampel diletakkan dalam wadah ultrasonic dan ultrasounds untuk memberikan tekanan mekanik pada sel sehingga dihasilkan rongga pada sampel (Mukhriani, 2014).

### 3. Perlokasi

Pada metode ini, serbuk sampel dibasahi dengan perkolator secara perlahan kemudian ditambahkan pelarut di bagian atas serbuk sampel dan dibiarkan menets perlahan di bagian bawah (Mukhriani, 2014).

### 4. Soxhlet

Merupakan salah satu metode dengan penempatan serbuk sampel dalam sarung selulosa atau bisa menggunakan kertas saring dalam klonsong yang diletakkan di atas labu dan di bawah kondensor. Pelarutnya dimasukan ke labu dan dilakukan pengaturan suhu penangas di bawah suhu refluks (Mukhriani, 2014).

### 5. Refluks dan Destilasi Uap

Pada metode refluks sampel dimasukkan bersamaan dengan pelarut di dalam labu ukur yang terhubung kondensor. Setelah itu dilakukan pemanasan terhadap pelarut hingga mencapai titik didih. Uap kemudian akan terkondensasi dan kembali ke dalam labu. Destilasi uap memiliki proses yang sama juga dan sering digunakan sebagai ekstraktor minyak esensial. Ketika dilakukan pemanasan, uap akan terkondensasi dan destilat ditampung oleh wadah yang terhubung kondensor (Mukhriani, 2014).

## 2.4 Obat Ibuprofen

Ibuprofen merupakan obat-obatan golongan analgesik anti inflamatory non steroid atau disingkat AINS. Beberapa obat anti inflamasi non steroid memiliki sifat anti inflamasi, analgesik, dan anti piretik. Efek antipiretik akan muncul apabila diberikan dosis lebih besar daripada dosis yang digunakan untuk efek analgesiknya. AINS relatif memiliki kandungan yang lebih toksik daripada antipiretik klasik. Semua jenis AINS bersifat sangat iritan bagi mukosa lambung meskipun antar obat-obat golongan ini memiliki perbedaan gradasi. Akhir-akhir ini efek toksik banyak terjadi pada penggunaan AINS terutama ancaman negatif terhadap fungsi ginjal (Gunawan, 2012). Berikut adalah penggolongan obat AINS: (Hendra, 2016)

1. Aspirin dan derivatnya
2. Derivat asam propionic

3. Derivat asam acetit
4. Derivat oxicam
5. Fenamte
6. Asam hetoaryl acetic
7. Nabumetone
8. Celecoxib

Ibuprofen adalah obat yang berasal dari derivat asam propionat yang bersifat analgesik dengan daya anti inflamasi yang tidak terlalu kuat yang terlihat dengan pemberian dosis 1200-2400 mg perhari. Obat ini memiliki efek analgesik setara dengan aspirin. (Gunawan, 2012). Menurut *Biopharmaceutics Classification System (BCS)*, “ibuprofen termasuk obat golongan II yaitu obat yang memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi.” Selain itu ibuprofen juga bertitik leleh yang rendah ( $75-77^{\circ}\text{C}$ ) dan memiliki sifat alir yang buruk (Hadisoewignyo *et al.*, 2009). Ibuprofen sendiri merupakan inhibitor non selektif pada sikloosigenasi (COX) yang dapat menghambat enzim COX 1 yang bertanggungjawab pada toksisitas gastrointestinal dan enzim COX 2 yang bertanggung jawab sebagai antiinflamasi NSAIDs. Aktivitas antipiretik dari ibuprofen bekerja di hipotalamus dengan cara meningkatkan vasodilatasi dan menghambat pengikatan pirogen melalui reseptor dalam nukleus preoptik di hipotalamus anterior sehingga peningkatan prostaglandin melalui siklus enzim sikloosigenase yang mengakibatkan penghambatan kerja pirogen di hipotalamus tidak terjadi (Juwita *et al.*, 2015).

Dalam kehidupan sehari-hari, penggunaan ibuprofen sering digunakan berulang-ulang. Apabila dosis berlebihan dan jangka waktu konsumsi yang panjang akan menyebabkan efek samping berupa gangguan saluran cerna (Febrianti *et al.*, 2013). Tingkat absorpsi pada ibuprofen berlangsung cepat melalui lambung dengan kadar maksimal dalam plasma dapat tercapai selama 1-2 jam dengan waktu paruh plasma 2 jam. Ketika masuk dalam plasma, 90% dari obat ini terikat dalam protein plasma. Eksresi juga berlangsung secara cepat tetapi ekskresi melalui urine sebagai metabolit dan konjugat dari obat ini hanya 90% dari dosis yang diabsorpsi. Efek samping dari obat ini di saluran cerna lebih ringan daripada aspirin, indometasin atau naproksen. Efek samping lain yang

jarang terjadi yaitu munculnya eritema kulit, sakit kepala, trombositopenia, ambliopia toksik yang bersifat reversibel. Dosis ibuprofen sebagai analgesik yaitu 4 kali 400 mg perhari. Tetapi dosis optimal setiap orang berbeda-beda dan lebih baik untuk ditentukan dosis optimalnya untuk setiap individu. Obat ini memiliki kontraindikasi untuk digunakan pada wanita hamil dan menyusui. Obat ini diedarkan sebagai obat generik bebas di beberapa negara seperti Amerika Serikat dan Inggris karena ibuprofen relatif lebih lama dikenal dan tidak menimbulkan efek samping yang terlalu serius (Gunawan, 2012). Ibuprofen memiliki efek hepatotoksik pada tikus dalam dosis 40 mg/kgBB dengan lama pemberian 30 hari. Pada dosis tersebut didapatkan kerusakan hepar yang dideteksi melalui kadar SGOT, SGPT, ALP, dan bilirubin total serta didapatkan bukti dari pemeriksaan histopatologi (Abbass *et al.*, 2017). Apabila dilakukan konversi ke mencit maka didapatkan dosis hepatotoksik sebesar 7 mg/KgBB untuk mencit dengan berat badan sebesar 25 gram.

#### 2.5 Mencit putih (*Mus Musculus*) sebagai Hewan Coba

Hewan coba atau dinamakan juga hewan laboratorium adalah hewan yang dengan sengaja dipelihara atau ditenak untuk digunakan sebagai hewan model untuk mempelajari atau mengembangkan bidang ilmu melalui mekanisme penelitian serta pengamatan laboratorium. Hewan coba dianggap sebagai tiruan dari manusia atau spesies lain dalam rangka menyelidiki fakta-fakta biologis maupun patobiologis (Hendra, 2016). Dalam sebuah penelitian yang melibatkan hewan coba, harus memperhatikan prinsip 3 R yang terdiri dari replacement yang berarti hewan coba yang digunakan jumlahnya sudah dihitung dengan tepat atau ditentukan berdasarkan penelitian sebelumnya yang sejenis, reduksi yang berarti memanfaatkan hewan coba dengan jumlah sedikit tapu membuahkan hasil yang optimal, dan refinement yang berarti pemberian perlakuan hewan coba secara manusiawi sesuai dengan hak-hak yang harus didapatkan oleh hewan coba (Hendra, 2016). Selain itu, hewan uji yang digunakan untuk penelitian juga harus dijamin hak-haknya (*Animal Welfare*) yang termuat di dalam *five of freedom* meliputi:

1. *Freedom from hunger and thirst* (bebas dari haus dan lapar)
2. *Freedom from thermal and physical discomfort* (bebas dari rasa panas dan tidak nyaman)
3. *Freedom from injury, disease, and pain* (bebas dari luka, sakit, dan rasa sakit)
4. *Freedom to express most normal pattern of behavior* (bebas untuk melakukan perilaku dan kebiasaan alami sesuai dengan karakter hewan)
5. *Freedom from fear and distress* (bebas dari ancaman dan tekanan terhadap rasa takut. (Hendra, 2016)

Pemilihan hewan coba yang digunakan dalam pengujian harus memperhatikan beberapa hal meliputi sensitivitas, proses metabolisme, pertumbuhan, hingga berat badan dan umur hewan. Berikut adalah jenis hewan beserta bobot dan rentang usia yang direkomendasikan pada suatu penelitian:

Tabel 2.3 Jenis Hewan, Bobot, dan Rentang Umur (Hendra, 2016)

No	Jenis hewan	Bobot hewan	Rentang umur
1	Mencit	20 g	6-8 minggu
2	Tikus	120 g	6-8 minggu
3	Marmut	250 g	4-5 minggu
4	Kelinci	1800 g	8-9 bulan

Mencit atau hewan yang memiliki nama ilmiah *Mus Musculus* tergolong sebagai mamalia pengerat atau dengan sebutan lain rodensia yang memiliki waktu perkembangbiakan singkat. Selain itu binatang ini mudah dipelihara meskipun dalam jumlah yang banyak. Mencit (*Mus Musculus*) memiliki variasi genetik yang bervariasi serta memiliki karakter anatomi dan fisiologi yang baik. mencit yang sering digunakan sebagai kelinci percobaan di laboratorium adalah hasil perkawinan antara tikus putih “inbreed” maupun outbreed”. Pada perkawinan generasi ke-20 dihasilkan strain-strain murni dari mencit (*Mus Musculus*) (Akbar, 2010). Mencit dipilih karena memiliki ukuran yang tidak terlalu besar dibandingkan dengan tikus, waktu perkembangbiakan juga relatif singkat, serta mencit memiliki kelebihan kesamaan gen sebesar 99% dengan manusia sehingga

bisa mewakili sebagai model penyakit genetik atau model berbagai macam penyakit yang dapat dialami oleh manusia. Di sisi lain mencit juga lebih menguntungkan karena penanganan, perawatan, dan penyimpanan yang mudah dan murah (Hendra, 2016). Berikut adalah taksonomi dari mencit (*Mus Musculus*): (Akbar, 2010)

Kingdom : Animalia

Filum : Chordata

Kelas : Mammalia

Ordo : Rodentia

Subordo : Odontoceti

Familia : Muridae

Genus : Mus

Spesies: Mus Musculus

(Akbar, 2010)



Gambar 2.8. Mencit (*Mus Musculus*) (Akbar, 2010)

Morfologi dari hewan mencit (*Mus Musculus*) berupa bentuk tubuh yang kecil, warna bulunya putih, memiliki siklus estrus teratur berkisar 4-5 hari. Dalam

memelihara mencit, ruangan maupun kandang harus senantiasa bersih dan kering serta jauh dari tempat yang bising dengan suhu ruang 18-19 derajat celcius dan kelembaban ruang 30-70%. Berat badan ideal pada mencit betina dewasa usia 35-60 hari berkisar antara 18-35 gram. Lama waktu hidup dari hewan ini mencapai 1-2 tahun bahkan ada yang ampai 3 tahun. Mencit memiliki masa reproduksi yang berlangsung 1,5 tahun. Baik mencit jantan maupun betina mulai dapat dikawinkan pada usia 8 minggu. Lama waktu kehamilan dari hewan ini adalah 19-20 hari dengan jumlah anak setelah melahirkan rata-rata sebanyak 6-15 ekor dengan berat masing-masing 0,5-1,5 kilogram. Keuntungan penggunaan hewan ini sebagai penelitian adalah daur estrusnya yang teratur dan dapat dideteksi serta lama waktu kehamilan yang relatif singkat dengan jumlah anak hasil kelahiran yang banyak ditambah lagi terdapat kemiripan antara pertumbuhan hewan ini dengan manusia (Akbar, 2010). Pada hewan coba mencit yang akan digunakan dalam penelitian, induksi obat-obatan dan ekstrak dilakukan secara peroral dengan menggunakan sonde oral. Mula-mula sonde ditempelkan di langit-langit dari mulut mencit kemudian dimasukkan sampai ke esofagus baru cairan tersebut dimasukkan (Hendra, 2016). Dalam penelitiannya Hendra menyatakan bahwa, “Secara toksikologi atau toksikokinetik menunjukkan bahwa tikus jantan lebih sensitif, maka jenis kelamin jantan harus digunakan untuk uji.” Dalam penggunaan sampel hewan, seleksi dilakukan secara acak dan dilakukan aklitipasi paling tidak 5 hari sebelum diberikan perlakuan uji. Ketika melakukan percobaan yang melibatkan hewan coba dan perlakuan dengan bahan kimia terutama obat-obatan diperlukan aturan cara pengubahan dosis dari manusia ke hewan coba (Hendra, 2016). Berikut adalah tabel konversi dosis hewan coba dan volume pemberiannya:

Tabel 2.4. Konversi Dosis Hewan Coba (Hendra, 2016)

	Mencit	Tikus	Kelinci	Manusia
	20 g	200 g	1,5 kg	70 kg
Mencit 20 g	1,0	7,0	27,80	387,9
Tikus 200 g	0,14	1	3,9	56,0
Kelinci	0,04	0,25	1,0	14,2

1,5 kg				
Manusia 70 kg	0,0026	0,018	0,07	1,0

Tabel 2.5. Volume Maksimum Sesuai Jalur Pemberian Obat (Hendra, 2016)

Spesies	Volume maksimum sesuai jalur pemberian				
	IV	IM	IP	SC	PO
Mencit 20-30 g	0,5	0,05	1,0	0,5-1,0	1,0
Tikus 200 g	1,0	0,1	2-5	2-5	5,0
Kelinci 2,5 kg	5-10	0,5	10-20	5-10	20,0

2.6 Khasiat Ekstrak Daun Tanaman Putri Malu (*Mimosa Pudica Linn*) sebagai Hepatoprotektor terhadap Kerusakan Hepar yang Diinduksi Obat Ibuprofen Mencit putih (*Mus Musculus*) mula-mula dilakukan induksi dengan obat ibuprofen. Obat ibuprofen tersebut akan dicerna dan direabsorpsi oleh intestinum dan colon. Selanjutnya akan masuk ke plasma darah. Di plasma darah, obat akan diikat oleh protein plasma dan dibawa ke hepar untuk mengalami detoksifikasi. Proses detoksifikasi hanya mampu mengekskresikan 90% dari obat saja melalui urin dan feses. Sisanya akan menumpuk di dalam hepar dan menyebabkan hepatotoksik yang berakibat rusaknya sel dan jaringan hepar.

Tanaman putri malu terutama di bagian daun dapat dilakukan ekstraksi sehingga didapatkan senyawa flavonoid tipe quercetin (Kumar *et al.*, 2013). Quercetin memiliki dua efek pada tubuh, yang pertama yaitu merangsang aktivitas enzimatis dari RNA dan protein melalui biosintesis DNA sehingga akan meningkatkan regenerasi dan proliferasi sel hepar (Kumar *et al.*, 2013). Kemampuan ini mampu mengatasi kerusakan sel dan jaringan akibat induksi obat ibuprofen. Sedangkan efek kedua, senyawa flavonoid memiliki anthocyanin cyanidin 3-O-B glucoside (C3G) yang memiliki efek mampu meningkatkan cAMP yang berakibat peningkatan pengeluaran Gclc sehingga menyebabkan

penurunan ROS dan sinyal proapoptosis dan aktivasi protein kinase A (pKA). Penurunan ROS, sinyal proapoptosis dan aktivasi pKA juga berefek pada perbaikan sel dan jaringan hepar yang mengalami hepatotoksik (Kumar *et al.*, 2013). Sehingga dari beberapa mekanisme di atas jaringan hepar akan mengalami regenerasi dan terlindungi dari ROS serta akan mengalami perbaikan jaringan (Kumar *et al.*, 2013)

