

**UJI TOKSISITAS SUBKRONIK EKSTRAK ETANOL DAUN KELOR
(*Moringa oleifera* L) TERHADAP PARAMETER KREATININ,
BUN, ALBUMIN SERTA HISTOPATOLOGI GINJAL
PADA TIKUS PUTIH GALUR WISTAR**



Oleh :

**Retna Dwi Hastutik
22164831A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2020**

**UJI TOKSISITAS SUBKRONIK EKSTRAK ETANOL DAUN KELOR
(*Moringa oleifera* L) TERHADAP PARAMETER KREATININ,
BUN, ALBUMIN SERTA HISTOPATOLOGI GINJAL
PADA TIKUS PUTIH GALUR WISTAR**

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)
Program Studi S1 Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh :

**Retna Dwi Hastutik
22164831A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2020**

PENGESAHAN SKRIPSI

Dengan Judul :

UJI TOKSISITAS SUBKRONIK EKSTRAK ETANOL DAUN KELOR (*Moringa oleifera* L) TERHADAP PARAMETER KREATININ, BUN, ALBUMIN SERTA HISTOPATOLOGI GINJAL PADA TIKUS PUTIH GALUR WISTAR

Oleh:

Retna Dwi Hastutik
22164831A

Dipertahankan di hadapan panitia penguji skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 4 Agustus 2020

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi

Dekan,



Prof. Dr. apt. R.A. Octari, SU., MM., M.Sc.

Pembimbing Utama

Dr. apt. Opstaria Saptarini, M.Si

Pembimbing Pendamping

apt. Fitri Kurniasari, M. Farm.

penguji :

1. Dr. apt. Titik Sunarni, M.Si.
2. apt. Sri Rejeki Handayani, M. Farm.
3. Lukito Mindi Cahyo, S.K.G., M.P.H.
4. Dr. apt. Opstaria Saptarini, M.Si



HALAMAN PERSEMBAHAN

“Semua lelahmu kemarin

Semua lemburmu kemarin

Semua rasa takut dan ragu yang berhasil kamu kalahkan

Semua pengorbanan, akhirnya terbayarkan

You made this happen ...” (Indra Sugiarto)

”Segala perkara dapat ku tanggung di dalam Dia yang memberi kekuatan kepadaku “ (Filipi 4:6)

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Tuhan Yesus yang selalu memberiku kekuatan dan selalu menjagaku
2. Bapak, ibu, kakak untuk segala doa, cinta, kasih sayang, semangat dan usaha yang selalu memberiku semangat
3. Sahabatku Syielly, Lutfi, Desti, Sekar, Putri, Rara yang selalu membantu, menyemangati, mendoakan dan menerima keluh kesahku selama kuliah dan skripsi
4. Abraham Renoldi Wenas dan Thimotius Davyn Irawan yang menjadi penyemangat agar skripsi ini selesai
5. Sahabat dan teman-temanku yang selalu menjadi support ketika di tanah rantau
6. Alamamaterku

PERNYATAAN

Saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penulisan/ karya ilmiah/ skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, Agustus 2020

Yang menyatakan



Retna Dwi Hastutik

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yesus Kristus karena kasih dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **UJI TOKSISITAS SUBKRONIK EKSTRAK ETANOL DAUN KELOR (*Moringa oleifera* L) TERHADAP PARAMETER KREATININ, BUN, ALBUMIN SERTA HISTOPATOLOGI GINJAL PADA TIKUS PUTIH GALUR WISTAR.**

Skripsi ini ditulis untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S. Farm) pada Fakultas Farmasi di Universitas Setia Budi.

Berkat dorongan, bimbingan, dan bantuan dari berbagai pihak, maka pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA, selaku Rektor Universitas Setia Budi.
2. Prof. Dr. apt.R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
3. Dr. apt. Opstaria Saptarini, M. Si. selaku dosen pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan, nasehat, dan motivasi kepada penulis selama penelitian sehingga dapat terlaksana dengan baik.
4. apt. Fitri Kurniasari, M.Farm. selaku dosen pembimbing pendamping yang telah meluangkan waktu, perhatian, dan keiklasannya dalam memberikan ilmu dan bimbingan sehingga skripsi ini selesai.
5. Segenap Dosen pengajar, karyawan serta Staff Laboratorium Universitas Setia Budi yang telah membantu dan memberikan fasilitas demi kelancaran skripsi.
6. Teman kelas teori 2 khususnya kelompok D yang sudah menjadi sahabat dan sudah banyak membantu selama di Solo
7. Teman-teman KKN kelompok 19 (Dody, Kiray, Nida, Pudyas, Amel, Devi, Erni, Diana, dan Ay) terimakasih atas pengalaman, bantuan dan kebersamaannya.
8. Semua pihak yang sudah membantu dalam kelancaran skripsi. Terimakasih

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih banyak kekurangan dan masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran dari berbagai pihak. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan dapat digunakan untuk pengembangan ilmu pengetahuan khususnya dalam bidang farmasi.

Surakarta, Agustus

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
PENGESAHAN SKRIPSI	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	iii
PERNYATAAN.....	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
INTISARI.....	xiv
ABSTRACT	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Perumusan Masalah.....	2
C. Tujuan Penelitian.....	3
D. Manfaat Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
A. Kelor	4
1. Klasifikasi tanaman	4
2. Nama lain tanaman.....	4
3. Morfologi tanaman	4
4. Kandungan kimia tanaman.....	5
5. Kegunaan tanaman	5
B. Simplisia	6
1. Pengertian Simplisia.....	6
2. Sortasi basah.....	6
3. Pengeringan Simplisia	7
4. Pembuatan serbuk simplisia	7
C. Ekstraksi	8
1. Pengertian ekstraksi.....	8
2. Metode Ekstraksi.....	8

2.1.	Maserasi	8
2.2.	Perkolasi.....	9
2.3.	Digesti	9
2.4.	Infusa.....	9
3.	Pelarut.....	9
D.	Toksisitas	9
1.	Uji toksisitas akut	10
2.	Uji toksisitas subkronik	10
2.1	Uji toksisitas subkronis singkat oral 28 hari	10
2.2	Uji toksisitas subkronik oral 90 hari	11
3.	Uji toksisitas kronik.....	12
E.	Gejala Toksik.....	13
F.	Hewan uji.....	13
1.	Sistematika tikus putih	13
2.	Karakteristik tikus putih	14
3.	Hewan uji dan jumlah.....	14
4.	Jenis kelamin	15
5.	Kondisi ruangan dan pemeliharaan hewan uji.....	15
6.	Cara memegang (<i>handling</i>) tikus	15
7.	Pengambilan darah tikus.....	16
G.	Organ ginjal	16
1.	Fungsi ginjal	16
2.	Anatomi	16
3.	Fisiologi.....	17
4.	Gangguan pada ginjal.....	18
5.	Parameter gangguan ginjal	18
5.1	Blood Urea Nitrogen.....	18
5.2	Albumin.	18
5.3	Kreatinin.	18
6.	Wujud kerusakan ginjal.....	19
7.	Kerusakan jaringan.....	19
8.	Gambaran sel setelah cedera	20
8.1	Perubahan hidrofobik.....	20
8.2	Perubahan melemak.....	20
H.	Histologi dan Histopatologi Ginjal.....	20
1.	Histologi	20
2.	Histopatologi	21
2.1	Pembuatan sediaan histologi.....	21
I.	Landasan Teori	22
J.	Hipotesis	23
BAB III METODE PENELITIAN.....		24
A.	Populasi dan Sampel.....	24
1.	Populasi	24
2.	Sampel	24

B. Variabel Penelitian	24
1. Identifikasi variabel utama	24
2. Klasifikasi variabel utama	24
3. Definisi operasional variabel utama	25
C. Alat dan Bahan	26
1. Bahan	26
1.1. Bahan sampel	26
1.2. Bahan kimia	26
2. Alat	26
3. Hewan uji	27
D. Jalannya Penelitian	27
1. Determinasi tanaman	27
2. Pengambilan sampel dan pembuatan serbuk daun kelor	27
3. Penetapan kadar air dan susut pengeringan ekstrak daun kelor	28
3.1. Penetapan kadar air	28
3.2. Susut pengeringan	28
4.1. Identifikasi flavonoid	28
4.2. Identifikasi triterpenoid	29
4.3. Identifikasi alkaloid	29
4.4. Identifikasi saponin	29
4.5. Identifikasi tanin	29
5. Pembuatan ekstrak etanol daun kelor	29
6. Perlakuan hewan uji	30
7. Pengamatan gejala toksik	30
8. Monitoring berat badan dan konsumsi pakan	30
9. Pengambilan darah	30
10. Pemeriksaan kadar <i>Blood Urea Nitrogen</i> (BUN)	31
11. Pemeriksaan kadar serum kreatinin	31
12. Pemeriksaan kadar albumin	31
13. Pemeriksaan histopatologi	32
14. Pengamatan histopatologi	32
E. Skema Histopatologi Ginjal	33
F. Analisis data	33
G. Skema Uji Toksisitas Subkronis 28 hari	35
 BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	 36
A. Tanaman Kelor	36
1. Determinasi tanaman kelor	36
2. Pengambilan sampel, pengeringan dan pembuatan serbuk	36
3. Hasil penetapan kadar air	36
4. Hasil penetapan susut pengeringan serbuk	37
5. Hasil pembuatan ekstrak etanol daun kelor	37
6. Identifikasi kandungan senyawa kimia daun kelor	38
B. Hasil Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Etanol Daun Kelor	38

1. Persiapan hewan uji.....	38
2. Hasil perhitungan dosis uji	39
3. Hasil pengamatan gejala toksik	39
4. Hasil pengamatan berat badan.....	39
5. Hasil pemeriksaan kadar kreatinin	41
6. Hasil pemeriksaan kadar BUN.....	44
7. Hasil pemeriksaan kadar albumin	47
8. Hasil pengamatan persen indeks organ relatif dan makropatologi ginjal.....	49
9. Hasil pemeriksaan histopatologi.....	51
 BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	 53
A. Kesimpulan.....	53
B. Saran	53
 DAFTAR PUSTAKA	 54
 LAMPIRAN.....	 58

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Daun kelor.....	5
2. Anatomi ginjal.....	16
3. Histopatologi ginjal.....	33
4. Skema jalannya penelitian.....	35
5. Grafik rata-rata berat badan tikus jantan.....	40
6. Grafik rata-rata berat badan tikus betina.....	40
7. Grafik kadar kreatinin jantan.....	43
8. Grafik kadar kreatinin betina.....	43
9. Grafik kadar BUN jantan.....	46
10. Grafik kadar BUN betina.....	46
11. Grafik kadar albumin jantan.....	48
12. Grafik kadar albumin betina.....	48
13. Grafik indeks organ ginjal tikus jantan.....	50
14. Grafik indeks organ tikus betina.....	50

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Kriteria penggolongan sediaan uji	13
2. Hasil rendemen daun kelor.....	36
3. Hasil penetapan kadar air ekstrak daun kelor	37
4. Hasil penetapan susut pengeringan daun kelor	37
5. Hasil perhitungan rendemen ekstrak daun kelor	38
6. Hasil identifikasi senyawa kimia daun kelor	38
7. Hasil rata-rata berat badan tikus jantan dan betina	40
8. Rata-rata kadar kreatinin	42
9. Rata-rata kadar BUN	45
10. Rata-rata kadar albumin	47
11. Hasil indeks organ dan makropatologi ginjal pada hewan uji jantan dan betina diakhir penelitian.....	50
12. Hasil pengamatan mikroskopis organ ginjal	51

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Surat Keterangan Determinasi Tanaman.....	59
2. Pengambilan sampel, pengeringan, dan pembuatan serbuk serta perhitungan rendemen daun kelor.....	60
3. Perhitungan rendemen berat kering terhadap berat basah daun kelor.....	61
4. Perhitungan penetapan kadar air.....	62
5. Perhitungan rendemen ekstrak.....	63
6. Hasil identifikasi kandungan senyawa kimia ekstrak etanol daun kelor.....	64
7. Surat keterangan hewan uji.....	65
8. Surat izin etik kehewananan.....	66
9. Hewan uji yang digunakan.....	67
10. Perhitungan penyesuaian dosis pada uji toksisitas subkronik.....	68
11. Penelitian uji toksisitas subkronik.....	70
12. Data kadar kreatinin (mg/dL).....	73
13. Data kadar BUN (mg/dL).....	75
14. Data kadar Albumin (mg/dL).....	77
15. Data Kematian Hewan Uji.....	79
16. Pemeriksaan histopatologi.....	80
17. Gambaran hasil uji histopatologi.....	80
18. Hasil analisis statistik.....	86

INTISARI

HASTUTIK, RD, 2020, UJI TOKSISITAS SUBKRONIK EKSTRAK ETANOL DAUN KELOR (*Moringa oleifera* L) TERHADAP PARAMETER KREATININ, BUN, ALBUMIN SERTA HISTOPATOLOGI GINJAL PADA TIKUS PUTIH GALUR WISTAR, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Obat herbal yang dapat digunakan sebagai pengobatan salah satunya adalah tanaman kelor (*Moringa oleifera* L) untuk menurunkan tekanan darah. Herbal yang digunakan untuk terapi apabila dikembangkan menjadi obat fitofarmaka harus melewati uji praklinik untuk mengetahui keamanan melalui uji toksisitas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek toksisitas subkronis terhadap gejala toksik berupa kadar kreatinin, Blood Urea Nitrogen (BUN), albumin serta histopatologi ginjal tikus galur wistar.

Penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus jantan dan 25 ekor tikus betina yang masing masing dibagi menjadi 5 kelompok yang diberikan suspensi CMC Na 0,5%, ekstrak etanol daun kelor 225, 450 dan 900 mg/kgBB, dan kelompok satelit dengan dosis 900 mg/kgBB. Penelitian ini berlangsung selama 28 hari dan ditambah 14 hari untuk kelompok satelit. Pemeriksaan biokimia ginjal dilakukan pada awal dan akhir penelitian. Pada akhir penelitian hewan uji dikorbankan untuk uji histopatologi.

Hasil pemeriksaan ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun kelor dosis 225, 450, 900 mg/kgBB maupun kelompok satelit tidak menimbulkan efek toksik dilihat dari parameter kreatinin, BUN, albumin serta histopatologi ginjal.

Kata kunci : Ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera* L), toksisitas subkronik, biokimia ginjal, histopatologi ginjal.

ABSTRACT

HASTUTIK, RD, 2020, SUBKRONIC TOXICITY TEST THE EXTRACT ETHANOL LEAVES OF KELOR (*Moringa oleifera* L) TOWARDS OF THE PARAMETERS CREATININ, BUN, ALBUMIN AND HISTOPATHOLOGY OF KIDNEY ON WISTAR WHITE RATS, THESIS, PHARMACY FACULTY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA.

Herbal medicine can be used as a treatment is *Moringa oleifera* L to reduce blood pressure. Herbs that are used for therapy when developed into phytopharmaca drugs must pass preclinical testing to determine safety through toxicity testing. This study aims to determine the effects of subchronic toxicity on toxic symptoms such as creatinine levels, Blood Urea Nitrogen (BUN), albumin and kidney histopathology of wistar strain rats.

This study used 25 male rats and 25 female rats each divided into 5 groups given 0.5% CMC Na suspension, ethanol extracts of *Moringa* leaves 225, 450 and 900 mg / kgBB, and satellite groups with a dose of 900 mg / kgBB. This research lasted for 28 days and added 14 days for the satellite group. The biochemical examination of the kidney is carried out at the beginning and end of the study. At the end of the study the test animals were sacrificed for the histopathological test.

The results of this examination showed that the ethanol extract of *Moringa* leaves dosage 225, 450, 900 mg / kgBB or satellite groups did not cause toxic effects seen from the parameters of creatinine, BUN, albumin and kidney histopathology.

Key words: Extract ethanol of (*Moringa oleifera* L), subchronic toxicity, renal biochemistry, renal histopathology.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Saat ini manusia sangat bergantung dengan alam untuk memenuhi kebutuhan hidupnya. Kebutuhan paling utama yang berasal dari alam merupakan kebutuhan makanan, tetapi juga dapat digunakan untuk pengobatan dan memelihara kesehatan. Bahan alam yang dapat digunakan untuk pengobatan penyakit antara lain yaitu daun, batang, buah, biji. Berbagai macam tanaman obat mengandung jenis senyawa yang memiliki efek farmakologi, berdasarkan hal tersebut pemanfaatan dan pengembangan produk herbal semakin luas sehingga meningkatnya penggunaan tanaman obat harus dilakukan pengawasan terhadap tanaman obat itu sendiri.

Sebelum produk dijual ke masyarakat diperlukan pengujian agar khasiat dan keamanan obat dapat dipertanggungjawabkan. Salah satu obat herbal yang digunakan untuk pengobatan yaitu daun kelor (*Moringa oleifera* L). Kandungan kimia yang terdapat pada daun kelor yaitu pterygospermin, isotianat, alkaloid moringin, quersetin, niamicin dan niaziri (Tejas *et al.* 2012). Daun kelor mengandung nutrisi berupa vitamin A, vitamin C, vitamin B, kalsium, kalium, besi, dan protein dalam jumlah sangat tinggi yang mudah dicerna dan diasimilasi oleh tubuh manusia (Radiyanthi, 2015). Beberapa literatur lain menyebutkan pada daun kelor terdapat kandungan flavonoid, saponin, alkaloid, tanin dan fenol (Pandey *et al.* 2012). Kandungan kimia yang terdapat dalam tanaman kelor memiliki resiko toksik terhadap organ seperti salah satunya adalah alkaloid. Alkaloid diketahui dapat menimbulkan efek toksik berupa kerusakan nefron ginjal, kerusakan sel tubulus proksimal dan nekrosis pada ginjal.

Khasiat yang terdapat dalam daun kelor yaitu antidiabetes, penurunan tekanan darah tinggi, pelancar ASI, diuretik, antikolesterol, antipiretik, antiinflamasi, antiabakteri dan antijamur (Toripah *et al.* 2014). Berbagai aktifitas farmakologi daun kelor tersebut dapat dikembangkan menjadi produk herbal daun kelor yang bisa digunakan sebagai antihipertensi. Herbal yang digunakan

untuk terapi apabila akan dikembangkan menjadi obat fitofarmaka harus melewati uji praklinik untuk mengetahui keamanan melalui uji toksisitas. Uji toksisitas secara umum yaitu toksisitas akut, subkronis dan kronis. Uji toksisitas akut dilakukan untuk menentukan dosis letal (LD_{50}) dan menunjukkan sasaran yang mungkin mengalami kerusakan dengan pemberian senyawa pada hewan uji dengan dosis tunggal (BPOMRI 2014). Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Osman *et al.* 2015 dosis 450 mg/kgBB menunjukkan dosis LD_{50} sebesar 6616,67 mg/kg BB atau >5000 mg/kgBB (praktis tidak toksik) pada tikus putih. Penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun kelor tidak bersifat toksik dalam penggunaan jangka pendek.

Organ ginjal merupakan salah satu organ yang menjadi sasaran utama dari efek ketoksikan dalam mengeluarkan buangan metabolisme dan mengekskresikan xenobiotik dan metabolitnya. Efek toksik yang beraneka ragam seperti perubahan kimia hingga kematian sel yang umumnya akan muncul sebagai perubahan fungsi ginjal (Lu, 1995). Produk herbal ekstrak daun kelor yang digunakan sebagai obat antihipertensi menjadi pertimbangan sebelum digunakan sebagai obat fitofarmaka maka harus melalui tahapan pengujian keamanan pada hewan uji. Pada penelitian ini dilakukan uji toksisitas subkronis selama 28 hari pada organ ginjal dengan parameter kadar kreatinin, BUN, albumin serta histopatologi.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah dan fokus penelitian yang telah diuraikan diatas maka dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut :

Pertama, apakah ekstrak etanol daun kelor menunjukkan gejala toksik pada uji toksisitas subkronis (28 hari) menggunakan tikus putih galur wistar?

Kedua, apakah ekstrak etanol daun kelor menunjukkan perubahan biokimia ginjal (kreatinin, BUN, albumin) pada uji toksisitas subkronis (28 hari) menggunakan tikus putih galur wistar?

Ketiga, apakah ekstrak etanol daun kelor dapat mempengaruhi perubahan makropatologi dan histopatologi ginjal pada uji toksisitas subkronis (28 hari) menggunakan tikus putih galur wistar?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan di atas maka tujuan yang ingin dicapai dalam penelitian yaitu :

Pertama mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun kelor terhadap gejala toksik pada uji toksisitas subkronis (28 hari) menggunakan tikus putih galur wistar.

Kedua mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun kelor terhadap perubahan biokimia ginjal (kreatinin, BUN dan albumin) pada uji toksisitas subkronis (28 hari) menggunakan tikus putih galur wistar.

Ketiga mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun kelor terhadap makropatologi dan histopatologi ginjal pada uji toksisitas subkronis (28 hari) menggunakan tikus putih galur wistar.

D. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah menjadi tambahan informasi kepada masyarakat tentang ketoksikan ekstrak etanol daun kelor terhadap organ ginjal apabila dikonsumsi dalam jangka waktu panjang dan menambah informasi di bidang ilmu pengetahuan terutama di bidang farmasi untuk pengembangan penelitian tanaman berkhasiat obat.