

BAB II

KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN

2.1 Kajian Pustaka

2.1.1 Ubi Jalar (*Ipomea Batatas L.*) Ungu

2.1.1.1 Definisi

Ubi jalar merupakan sayuran yang mengandung nutrisi yang tinggi, dan termasuk ke dalam jenis tanaman palawija, ubi jalar berfungsi sebagai pengganti bahan makanan pokok (beras) karena tinggi kandungan karbohidrat didalamnya. Tanaman ubi jalar dapat tumbuh pada iklim tropis, subtropis, daerah beriklim sedang.¹²



Gambar 2.1 Ubi Jalar Ungu (*Ipomea Batatas L.*)³⁹
Sumber: Ginting 2015

2.1.1.2 Sejarah Penemuan dan Penyebaran Ubi Jalar

Ubi jalar pertama kali dikenalkan oleh penjelajah yang berasal dari Spanyol pada abad ke-15 dan 16. Penyebaran ubi jalar sekarang telah terdapat di seluruh dunia. Ubi Jalar dapat ditemukan pada beberapa benua seperti, Afrika, Asia, dan Pasifik.³

2.1.1.3 Taksonomi

Taksonomi ubi jalar dapat dipaparkan sebagai berikut :

Kingdom : *Plantae*

Division : *Spermatophyta*

Subdivision : *Angiospermae*

Class : *Dicotyledonae*

Family : *Convolvulales*

Ordo : *Convolvulaceae*

Genus : *Ipomoea*

Species : *Ipomoea batatas L.*¹³

2.1.1.4 Karakteristik Ubi Jalar (*Ipomea Batatas L.*)

Ubi Jalar ditanam secara vegetatif dan dapat diperbanyak dengan menggunakan stek batang. Batang ubi jalar berbentuk silindris dan panjangnya tergantung pada pertumbuhan serta ketersediaan air didalam tanah. Daunnya tersusun secara spiral,

pimentasi dari ubi jalar biasanya berwarna kuning, oranye, merah, coklat, dan juga ungu.^{15, 16}

2.1.1.5 Kandungan Nutrisi Ubi Jalar

Ubi jalar adalah tanaman paku yang mengandung protein tinggi, dan kaya akan karbohidrat. Umbi dan daun ubi jalar merupakan sumber antioksidan yang tinggi serta mengandung nutrisi lainnya seperti, serat, *zinc*, kalium, natrium, mangan, kalsium, magnesium, zat besi, dan juga vitamin C.¹⁷

Sebagai makanan yang bermanfaat, ubi jalar ungu mempunyai kandungan antosianin yang tinggi dan memiliki jumlah *phytochemical* yang tinggi serta dapat bermanfaat bagi kesehatan manusia. Beberapa tahun ini, banyak laporan yang diterbitkan pada ekstrak ubi jalar ungu telah ditemukan kadar antosianin yang cukup stabil serta memiliki aktivitas biologis yang tinggi.¹⁸ Ubi jalar ungu juga dapat berperan sebagai anti-*hyperuricemic*.¹

Table 2.1. Tabel Kandungan Nutrisi pada Ubi Jalar Ungu

<i>Energy</i>	360 kJ (86 kkal)
Karbohidrat	20.1 g
Pati	12,7 g
Gula	4.2 g
Serat	3.0 g
Lemak	0.1 g
Protein	1.6 g
Vitamin A	709 lg (89%)
- beta-karoten	8509 lg (79%)
- lutein dan <i>zeaxanthin</i>	0 lg
Thiamin (vitamin B1)	0.1 mg (9%)
Riboflavin (vitamin B2)	0.1 mg (8%)
Niasin (vitamin B3)	0.61 mg (4%)

Asam pantotenik (vitamin B5)	0.8 mg (16%)
Vitamin B6	0.2 mg (15%)
Asam Folat (vitamin B9)	11 lg (3%)
Vitamin C	2.4 mg (3%)
Vitamin E	0.26 mg (2%)
Kalsium	30.0 mg (3%)
Zat besi	0.6 mg (5%)
Magnesium	25.0 mg (7%)
<i>Phosphorus</i>	47.0 mg (7%)
Potassium	337 mg (7%)
Sodium	55 mg (4%)
Zinc	0.3 mg (3%)
Kandungan nutrisi (per 100 g kkal)	

Sumber: *Edible medicinal and non medicinal plants, volume 10, modified stems, roots, and bulbs* ¹⁸

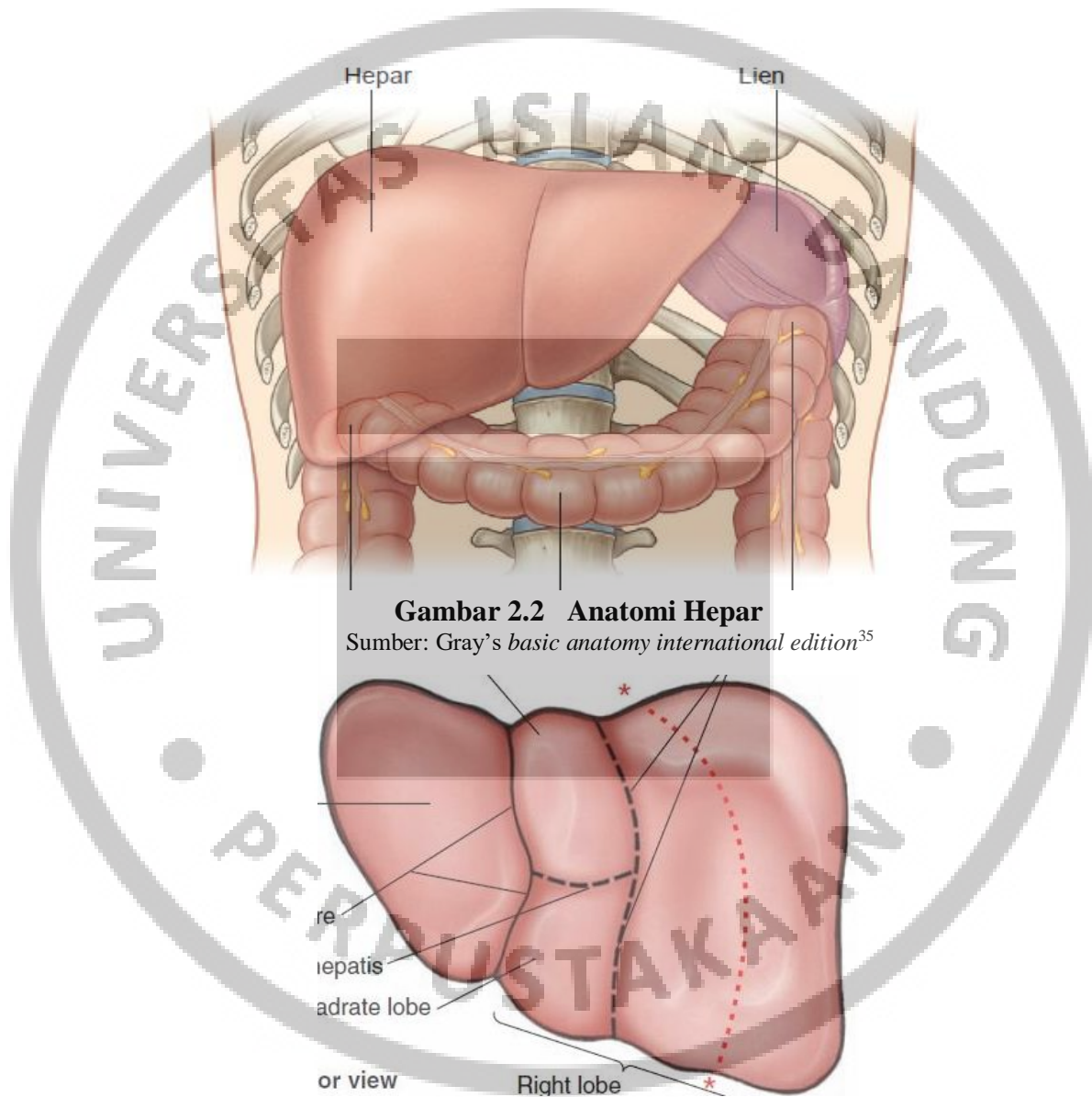
2.1.2 Hepar (Liver)

2.1.2.1 Anatomi Hepar

Hepar adalah suatu organ terbesar setelah kulit. Berat hepar itu sendiri adalah sekitar 1500g dan mencakup sekitar 2.5% dari berat tubuh orang dewasa. Pada janin yang sudah matur hepar merupakan organ yang bersifat *hematopoietic*.²

Tekstur hepar itu lunak, lentur, dan juga terletak di bagian atas atau *cavitas abdominalis* dan berada tepat di bawah diafragma. Sebagian besar hepar terletak di profunda *arcus costalis* kanan dan *hemidiaphragma* kanan yang memisahkan bagian hepar dari *pleura*, *pulmo*, *pericardium*, dan *cor*. Hepar dapat dibagi menjadi empat lobus, yaitu *lobus dextra* (kanan), *lobus caudatus*, *lobus sinistra* (kiri), dan *quadratus*. Hepar mempunyai lapisan jaringan ikat tipis yang disebut sebagai kapsula *glisson*, dan pada bagian luarnya ditutupi oleh peritoneum. Hepar mempunyai suatu struktur yang disebut dengan hilum. Hilum merupakan tempat masuknya pembuluh darah baik arteri

maupun vena. Pembuluh yang terdapat pada hilum antara lain adalah vena porta, arteri *hepatica propria*, dan juga terdapat duktus hepatikus *dextra* (kanan) dan *sinistra* (kiri).²¹



Gambar 2.2 Anatomi Hepar

Sumber: Gray's basic anatomy international edition³⁵

Gambar 3.3 Anatomi Lobus Hepar

Sumber: Gray's basic anatomy international edition³⁵

2.1.2.2 Histologi Hepar

Hepar pada potongan melintang tersusun dari lempengan sel-sel parenkim hati yang tersusun radier dengan pusat pembuluh kecil di tengahnya yaitu vena sentralis, dan dipisahkan oleh celah yang disebut sinusoid hepar. Dinding *sinusoid* dilapisi oleh selapis sel endotel (mempunyai pori-pori). Celah yang memisahkan antara sel-sel endotel dengan hepatosit disebut sebagai celah/*spassium Disse*, yang berisi *microvili* dari hepatosit.²¹

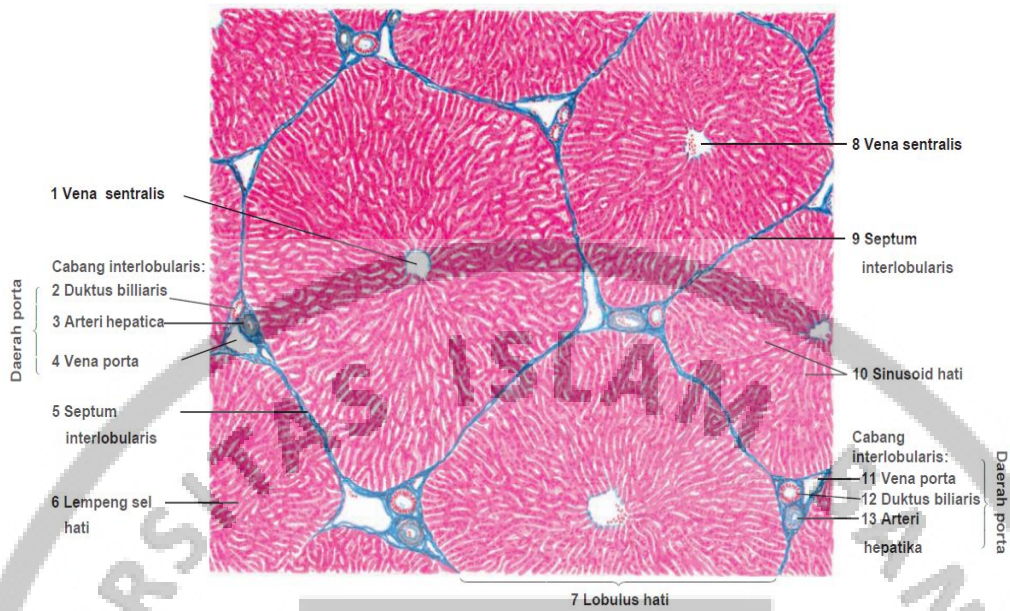
Hepatosit/sel hepar merupakan sel berbentuk polihedral, mempunyai enam permukaan atau lebih, dengan batas sel jelas, inti bulat di tengah. Sel yang besar dengan inti besar atau mempunyai dua inti dapat ditemukan karena terjadi mitosis. Sitoplasma eosinofilik, karena banyaknya mitokondria, retikulum endoplasma kasar, dan retikulum endoplasma halus. Didalam sitoplasmanya terdapat lisosom, peroksisom (*microbodies*), butir-butir glikogen (pengecetan khusus) serta tetes lemak (terutama setelah puasa atau makan-makanan banyak lemak).²¹

Hati terdiri atas unit-unit *hexagonal* yaitu lobulus hepar (hati). Dibagian tengah setiap lobulus terdapat sebuah vena sentralis, yang dikelilingi secara radial oleh lempeng sel hati (*lamina hepatocytica*), yaitu hepatosit, dan sinusoid ke arah perifer. Di sini, jaringan ikat membentuk kanalis porta atau daerah porta (*spatium portale*), tempat terdapatnya cabang-cabang arteri hepatis, vena porta hepatis, *ductus biliaris*, dan pembuluh limfe. Pada manusia, dapat di temukan tiga sampai enam daerah porta setiap lobulus. Darah arteri dan darah vena dari daerah porta perifer mula-mula

bercampur di sinusoid hati saat mengalir ke arah vena sentralis. Darah masuk ke sirkulasi umum melalui vena hepatica yang keluar dari hati dan masuk ke vena *cava inferior*.²²

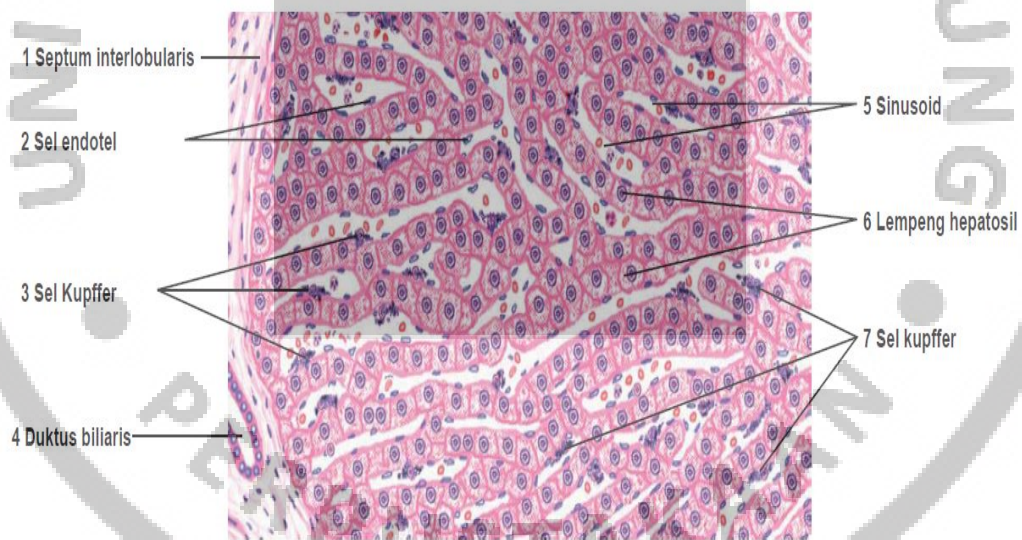
Sinusoid hati adalah saluran darah yang melebar dan berkelu-liku, dilapisi oleh lapisan tidak utuh sel endotel berfenestra (*endotheliocytus fenestratum*) yang juga menunjukkan lamina basalis yang berpori dan tidak utuh. Sinusoid hati dipisahkan dari hepatosit di bawahnya oleh *spatium perisinusoideum (Disse)* subendotelial. Akibatnya, zat makanan yang mengalir di dalam sinusoid memiliki akses langsung melalui dinding endotel yang tidak utuh dengan hepatosit. Struktur dan jalur sinusoid yang berkelu di hati memungkinkan pertukaran zat yang efisien antara hepatosit dan darah. Selain sel endotel, sinusoid hati juga mengandung makrofag, yang disebut sel *kupffer (macrophagocytus stellatus)*, terletak di sisi luminal sel endotel.^{21,22,34}

Hepatosit mengeluarkan empedu ke dalam saluran yang halus disebut kanalikulus biliaris (*canaliculus bilier*) yang terletak di antara hepatosit. Kanalikulus menyatu di tepi lobulus hati di daerah porta sebagai *billiary duct*. Duktus biliaris kemudian mengalir ke dalam duktus hepar yang lebih besar yang membawa empedu keluar dari hati. Di dalam lobulus hati, empedu mengalir di dalam kanalikulus biliaris ke duktus biliaris di daerah porta, sementara darah dalam sinusoid mengalir ke vena sentralis. Akibatnya empedu dan darah tidak bercampur.^{21,22,34}



Gambar 2.4 Histologi Hepar

Sumber: diFiore's *atlas of histology with functional and correlations 11th edition*³⁴



Gambar 2.5 Sel Kupffer di lobulus hepar

Sumber: diFiore's *atlas of histology with functional and correlations 11th edition*³⁴

2.1.2.3 Fisiologi Hepar

Hepar merupakan organ utama metabolisme yang sering mengalami kerusakan karena senyawa itu sendiri atau penimbunan metabolit. Senyawa akan mengalami metabolisme di hepar dan akan terjadi perubahan struktur kimia yang dikatalisis oleh enzim yang dihasilkan oleh mikrosom sel hepatosit yang disebut biotransformasi.³³

Tabel 2.2 Fungsi Umum Hepar

Fungsi	Keterangan
Pembentukan dan ekskresi empedu metabolisme garam empedu	Garam empedu penting untuk pencernaan dan absorpsi lemak serta vitamin larut – lemak di dalam usus.
Metabolisme pigmen empedu	Bilirubin (pigmen empedu utama) merupakan hasil akhir metabolisme pemecahan eritrosit yang sudah tua: proses konjugasi berlangsung dalam hati dan di ekresi ke dalam empedu.
Metabolisme karbohidrat glikogenesis, glikogenolisis, glukoneogenesis	Hati berperan penting dalam mempertahankan kadar darah normal dan menyediakan energi untuk tubuh, karbohidrat di simpan dalam hati sebagai glikogen.
Metabolisme protein sintesis protein	Protein serum yang di sintesis oleh hati adalah albumin serta globulin alfa dan beta (gama globulin tidak).
Pembentukan urea penyimpanan protein (asam amino)	Urea dibentuk semata-mata dalam hati dan amoniak yang kemudian di eksresi dalam urin dan feses : amoniak dibentuk dari deaminasi asam amino dan kerja bakteri usus terhadap asam amino
Penimbunan vitamin dan mineral	Vitamin larut lemak (A, D, E, K) disimpan dalam hati, juga vitamin B ₁₂ , tembaga dan besi.
Metabolisme steroid	Hati menginaktifkan dan menyekresi aldosteron, glukokortikoid, estrogen, progesteron, testosteron.
Detoksifikasi	Hati bertanggung jawab atas bio-transformasi zat-zat berbahaya (misalnya obat) menjadi zat-zat yang tidak berbahaya yang kemudian di ekskresi oleh ginjal.

Sumber: Sherwood L. Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem Edisi 2³³

2.1.2.4 Mekanisme Kerusakan Hepar karena Zat Kimia

Terdapat beberapa mekanisme kerusakan sel hepar karena zat kimia. Pertama, jika reaksi energi tinggi yang melibatkan sitokrom p-450 menyebabkan ikatan kovalen zat kimia dengan 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. Disrupsi aktin pada membran kanalikuli dapat menghalangi aliran bilier. Proses ini akan menyebabkan kolestasis.

Kombinasi kolestasis dengan proses kerusakan intraseluler yang lain akan menyebabkan akumulasi asam empedu yang berakibat kerusakan lebih lanjut. Ketiga, zat kimia dengan senyawa kecil dapat berfungsi sebagai haptan. Setelah berikatan dengan protein akan membentuk kompleks apoprotein yang bersifat imunogenik yang bermigrasi ke permukaan sel hepatosit dalam bentuk vesikel. Vesikel ini dapat menginduksi sel T untuk membentuk antibodi (*antibody-mediated cytotoxicity*) atau menginduksi respon sitotoksik sel T (*direct cytotoxic T-cell response*).^{24,25}

2.1.2.5 Metabolisme Bilirubin

Proses metabolisme pemecahan heme bersifat sangat kompleks. Setelah 120 hari, eritrosit akan diambil dan di degradasi oleh sistem RES terutama di hepar dan limpa. Sekitar 85% heme yang di degradasi berasal dari eritrosit dan 15% berasal dari jaringan ekstraeritroid. Bilirubin terbentuk akibat terbukannya cincin karbon- α dari *heme* yang berasal dari eritrosit maupun ekstraeritroid.²⁴

Tahap awal proses degradasi *heme* dikatalisis oleh enzim *heme* oksigenase mikrosom di dalam sel RE. Dengan adanya NADPH dan O₂, enzim ini akan menambahkan gugus hidroksil ke jembatan metenil diantara dua cincin pirol, bersamaan dengan oksidasi ion ferro (Fe⁺²) menjadi Fe⁺³ (ferri). Oksidasi selanjutnya oleh enzim yang menyebabkan pemecahan cincin porfirin. Ion ferri dan CO di lepaskan, sehingga menyebabkan pembentukan biliverdin yang berpigmen hijau. Biliverdin kemudian direduksi sehingga membentuk bilirubin yang berwarna merah jingga. Bilirubin dan turunannya bersama-sama disebut pigmen empedu.^{14, 24}

Bilirubin hanya sedikit larut dalam plasma, sehingga diangkut ke hati dengan berikatan dengan protein albumin secara non-kovalen. Bilirubin terurai dari molekul pembawa albumin dan masuk ke dalam hepatosit, tempat bilirubin akan berikatan dengan protein intrasel, terutama protein liganin.^{14,24}

Di dalam hepatosit, kelarutan bilirubin meningkat karena penambahan dua molekul asam glukoronat. Reaksi ini dikatalisis oleh bilirubin glukoniltransferase dengan menggunakan asam glukoronat UDP sebagai donor glukoronat. Bilirubin diglukoronid di *transport* secara aktif dengan melawan gradien konsentrasi ke dalam kanalikuli biliaris dan kemudian ke dalam empedu. Proses ini memerlukan energi, merupakan tahapan yang membatasi laju dan rentan mengalami gangguan pada penyakit hepar. Bilirubin yang tidak terkonjugasi normalnya diekskresikan.^{14, 24, 25}

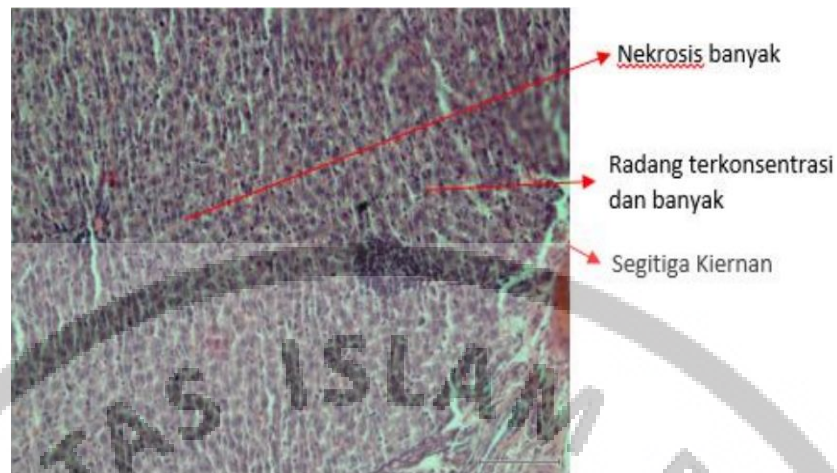
Bilirubin dihidrolisis dan direduksi oleh bakteri di usus untuk menghasilkan urobilinogen, senyawa yang tidak bernyawa. Sebagian besar urobilinogen dioksidasi

oleh bakteri usus menjadi sterkobilin, memberi warna coklat pada feses. Namun, beberapa urobilinogen direabsorpsi oleh usus dan masuk ke dalam sirkulasi portal. Sebagian urobilinogen ini berperan dalam siklus urobilinogen intrahepatik yang akan di *uptake* oleh hepar kemudian diekskresikan kembali ke dalam empedu. Sisa urobilinogen diangkut oleh darah ke dalam ginjal, tempat urobilinogen diubah menjadi urobilin yang berwarna kuning dan diekskresikan sehingga memberikan warna yang khas pada urin.^{24,25}

2.1.3 Nekrosis Hepar

2.1.3.1 Definisi Nekrosis Hepar

Kasus nekrosis hepar yang terjadi tanpa ada penyakit terdahulu, memiliki gambaran mikroskopis atau gambaran histologis yang sederhana. Nekrosis merupakan mekanisme lain dari kematian sel yang bersifat patologis dan berbeda dari apoptosis yang prosesnya bersifat fisiologis. Nekrosis adalah kematian sel yang disebabkan karena adanya kerusakan struktur selular yang mencakup mitokondria dan deplesi ATP.²⁵



Gambar 2.7 Nekrosis Hepar ⁴⁰
 Sumber: Noer Kumala Indahsari ⁴⁰

2.1.3.2 Epidemiologi

Menurut Depkes RI, penyakit pada Hepar menduduki urutan kedelapan penyebab kematian di Indonesia. Upaya pengobatan gangguan fungsi hati secara klinis telah dilakukan, namun cara ini membutuhkan biaya yang mahal dan menyebabkan adanya efek samping yang merugikan sehingga perlu dilakukan penelitian untuk mendapatkan senyawa yang bersifat hepatoprotektor yang dapat melindungi sel hati dari serangan hepatotoksik.^{6,26}

2.1.3.3 Faktor Risiko

Faktor - faktor yang dapat mempengaruhi kerusakan hepar antara lain:

1. Obat

Terdapat jenis obat yang metabolisnya dapat merusak sel-sel hepar.

(asetaminofen, isoniazid, aspirin)

2. Dosis paparan

Semakin besar dosis paparan, maka semakin banyak zat metabolit yang menyebar didalam tubuh sehingga dapat menyebabkan kerusakan sel pada organ tertentu.

3. Nutrisi

Nutrisi dapat mempengaruhi kerusakan organ hepar, karena semakin rendah asupan nutrisi seseorang maka akan semakin mudah untuk mengalami kerusakan organ.

4. Usia pada neonatus

Maturasi sel-sel hepar belum sempurna sehingga metabolisme zat di hepar belum sempurna, hal ini dapat menyebabkan intoksikasi. Pada usia lanjut keadaan fisiologi tubuh telah mengalami kemunduran, sehingga aliran darah pada hepar menurun akibatnya metabolisme hepar terganggu.

5. Penyakit

Penyakit-penyakit yang terjadi pada hepar seperti hepatitis, gangguan metabolisme herediter seperti sindroma reye dan penyakit Wilson serta kolestasis akan mempengaruhi metabolisme hepar terutama dalam hal biotransformasi.

6. Alkohol

Konsumsi alkohol yang berlebih akan menyebabkan kerusakan pada sel hepar yaitu perlemakan sel hepar. Alkohol yaitu suatu asetaldehid dapat

menyebabkan kelainan morfologik sel hepar dengan merusak membran sel hepar.

7. Zat toksik

Beberapa zat dilaporkan dapat merusak sel sel hepar diantaranya adalah *ethanol*, bromobenzen, alkaloid, saponin, antosianin, dan karbontetraklorida. Zat-zat tersebut dapat memicu terjadinya perlemakan mikrovaskular, nekrosis sentrilobulus, nekrosis masif, dan nekrosis koagulativa.

8. Stress psikologis

Selama stres terjadi peningkatan hormon kortisol yang disekresi oleh kelenjar adrenal. Hormon ini menekan kerja dan proliferasi leukosit sehingga terjadi penekanan sel NK sehingga, sel NK sulit masuk kedalam hepar akibatnya hepar mudah terserang penyakit.²⁶

2.1.3.4 Klasifikasi Nekrosis Hepar

Klasifikasi nekrosis berdasarkan lokasinya terbagi menjadi tiga yaitu nekrosis fokal, nekrosis zona, nekrosis submasif. Nekrosis sel hati fokal adalah nekrosis yang terjadi secara *irreversible* yang terdapat pada satu sel atau pada sekelompok kecil sel di seluruh daerah lobulus-lobulus hepar. Nekrosis ini dapat dilihat pada biopsi melalui badan asidofilik (*councilman*) yaitu sel nekrosis hepar dengan inti yang piknotik atau lisis serta sitoplasma terkoagulasi yang berwarna merah muda. Selain itu dapat dilihat pada daerah yang lisis, sel hepar dikelilingi oleh kumpulan sel *kupffer* dan sel radang.

Nekrosis zona sel hepar merupakan nekrosis hepar yang terjadi pada bagian yang identik disemua lobulus hepar, sedangkan nekrosis submasif adalah nekrosis hepar yang menyebar melewati batas lobulus, dan menghubungkan daerah vena portal dengan vena sentralis sehingga disebut dengan *bridging necrosis*.^{6,26}

Berdasarkan bentuknya nekrosis dapat dibedakan:

a. Nekrosis Koagulativa

Terjadi akibat hilangnya fungsi sel secara mendadak yang diakibatkan hambatan kerja sebagian besar enzim.

Nekrosis Koagulativa merupakan nekrosis yang mempunyai gambaran yang bervariasi mulai dari intensitas yang mengenai dan melibatkan sebagian kecil satu zona asinar hingga mengenai nekrosis diseluruh asinus. Pada tahap awal setelah terdapat cedera jaringan yang terjadi dalam 12 hingga 24 jam, sel-sel hepatosit akan terlihat di daerah yang mengalami nekrosis.^{6,26}

Pada pasien yang mengalami nekrosis tahap awal, netrofil dan makrofag akan mulai bermigrasi ke zona nefrotik, sehingga semua sel hepatosit yang mengalami nekrosis akan dihilangkan dan akan digantikan oleh makrofag yang berpigmen. Proses tersebut akan selesai dalam waktu sekitar dua minggu, dan tergantung pada tingkat keparahan nekrosis yang terjadi.²⁶

b. Nekrosis Likueaktif

Terjadi karena pencairan jaringan akibat enzim hidrolitik yang dilepaskan mati.

c. Nekrosis Kaseosa

Merupakan bentuk campuran dari nekrosis koagulativa dan nekrosis likueaktif. Secara makroskopik teraba kenyal seperti keju. Secara mikroskopik terlihat masa morfik yang esonofilik ^{6,26}

2.1.4 Patogenesis Nekrosis

Karena adanya stress akan menyebabkan terjadinya dua hal yaitu, peningkatan kerusakan fungsional dan *reversible cell injury*.

- Peningkatan kerusakan fungsional akan menyebabkan adanya mekanisme stress yang persisten sehingga, tubuh akan mengalami adaptasi yang menyebabkan sel yang rusak akan kembali menjadi normal
- *Reversible cell injury* yang buruk akan menyebabkan adanya *irreversible cell injury* sehingga nantinya sel akan mengalami nekrosis (kematian sel yang bersifat patologis).

2.1.5 Uji Toksisitas Akut

2.1.5.1 Definisi Uji Toksisitas Akut

Toksisitas suatu bahan dapat didefinisikan sebagai kapasitas bahan untuk menciderai suatu organisme hidup. Pengetahuan mengenai bahan kimia dikumpulkan

dengan mempelajari efek pemaparan bahan kimia terhadap hewan percobaan, pemaparan bahan kimia terhadap organisme tingkat rendah seperti bakteri dan kultur sel mamalia di laboratorium, dan pemaparan bahan kimia terhadap manusia.

Uji toksisitas merupakan uji yang dilakukan untuk memperkirakan risiko yang berkaitan dengan pemaparan zat kimia dalam kondisi khusus karena kita ketahui bahwa tidak ada satupun zat kimia yang dapat dikatakan aman (bebas risiko) sepenuhnya, karena setiap zat kimia akan bersifat toksik pada tingkat dosis tertentu.^{10,26}

2.1.5.2 Metode Uji Toksisitas Akut

a. *Lorke Method*

Metode ini terdiri dari dua tahap. Tahap pertama membutuhkan sembilan hewan uji yang dibagi menjadi tiga kelompok. Masing-masing kelompok terdiri dari tiga hewan. Setiap kelompok hewan diberikan dosis yang berbeda yaitu 10, 100 dan 1.000 mg/kgBB dari zat uji. Hewan-hewan ditempatkan di bawah pengamatan selama 24 jam untuk memantau perilaku mereka serta kematian yang terjadi. Tahap kedua melibatkan tiga hewan uji, yang didistribusikan ke dalam tiga kelompok. Masing-masing hewan-hewan diberikan dosis yang lebih tinggi yaitu sebesar 1600, 2900 dan 5000 mg /kg dari zat uji dan kemudian diamati selama 24 jam untuk perilaku serta kematian yang terjadi.²⁷⁻³¹

Kemudian, LD50 dihitung dengan menggunakan rumus: $LD50 = \sqrt{(D_0 \times D_{100})}$

Keterangan:

D0 = dosis tertinggi yang tidak menimbulkan kematian

D100 = dosis terendah yang menimbulkan kematian

b. Karber Method

Metode Karber dibagi dalam beberapa kelompok uji dengan dosis yang berbeda. Metode ini menggunakan lima hewan uji pada masing-masing kelompok. Kelompok pertama hanya diberikan larutan *saline*, kelompok kedua diberikan dosis terendah, dan kelompok seterusnya diberikan dosis yang berbeda. Rata-rata interval antara jumlah kematian di tiap kelompok dan perbedaan interval dosis antara tiap kelompok hewan uji menjadi parameter dalam metode ini.²⁷⁻³¹

LD₅₀ dihitung menggunakan rumus:

$$LD_{50} = LD_{100} - \sum \left(\frac{a \cdot x \cdot b}{n} \right)$$

Keterangan:

LD50 = *median lethal dose*

LD100 = dosis terendah yang membunuh 100% hewan uji

a = rentang perbedaan dosis antara kelompok hewan uji

b = rata-rata kematian pada kelompok hewan uji

n = jumlah populasi pada kelompok hewan uji

c. Up and Down Method

Metode ini menggunakan dosis yang berbeda pada hewan coba dalam rentang waktu 48 jam. Setelah pemberian dosis awal jumlah dosisnya, hewan yang mati dalam dosis tertentu dicatat. Hewan yang masih bertahan hidup akan dinaikkan. Pengujian berakhir apabila dosis sudah mencapai batas atas (2.000-5.000 mg/KgBB) yang tidak memberikan kematian atau ketika LD50 sudah ditemukan.²⁷⁻³¹

d. *Proposed New Method*

Metode ini dibagi menjadi 3 tahap. Tahap 1 menggunakan 4 kelompok percobaan, masing-masing kelompok menggunakan satu tikus dengan dosis 50, 200, 400, dan 800 mg/KgBB. Tahap 2 menggunakan 3 kelompok percobaan, masing-masing kelompok menggunakan satu tikus dengan dosis 1.000, 1.500, dan 2.000 mg/KgBB. Tahap 3 menggunakan 3 kelompok percobaan, masing-masing kelompok menggunakan satu tikus dengan dosis 3.000, 4.000, dan 5.000 mg/KgBB.²⁷⁻³¹

2.1.5.3 Pemberian Dosis Uji Toksisitas Akut pada *Proposed new Method*

Uji toksisitas akut merupakan uji untuk menilai adanya efek toksik pada substansi yang diberikan dengan dosis tunggal dalam jangka waktu yang pendek dengan tujuan untuk melihat LD50 (*lethal dose*50) merupakan dosis yang dapat menyebabkan kematian 50% pada hewan coba dengan parameter yang dapat dilihat adalah pemeriksaan hematologi, biokimia, dan histopatologi. Dosis toksik adalah dosis

obat yang diberikan melebihi dosis terapi, terutama obat yang tergolong racun dan ada kemungkinan terjadi keracunan.¹¹

Tahap pertama dibagi menjadi empat kelompok dengan masing-masing kelompok terdiri atas satu hewan coba. Masing-masing kelompok diberikan dosis 50, 200, 400, dan 800 mg/Kg BB. Jika tidak ditemukan hewan coba yang mati, maka dilanjutkan ke tahap kedua.

Tahap kedua dibagi menjadi tiga kelompok dengan masing-masing kelompok terdiri atas satu hewan coba. Jika tidak ditemukan hewan coba yang mati, dilanjutkan ke tahap ketiga. Masing-masing kelompok diberikan dosis 1000, 1500, 2000 mg/KgBB. Jika tidak ditemukan hewan coba yang mati, maka dilanjutkan ke tahap ketiga

Tahap ketiga dibagi menjadi tiga kelompok dengan masing-masing kelompok terdiri atas satu hewan coba. Masing-masing kelompok diberikan dosis 3000, 4000, dan 5000 mg/KgBB. Jika ditemukan adanya yang hewan uji coba yang mati maka harus dilakukan tes konfirmasi menggunakan dua Tikus dengan diberikan dosis rendah yang dapat menyebabkan kematian.²⁷⁻³¹

2.2 Kerangka Pemikiran

Ubi jalar (*Ipomea Batatas L.*) ungu merupakan tumbuhan yang banyak sekali manfaatnya. Ubi jalar ungu mengandung banyak nutrisi kimiawi yang memiliki

berbagai manfaat. Contoh dari manfaat ubi jalar ungu adalah dapat menjaga kesehatan tulang, mata, jantung, dan kulit.

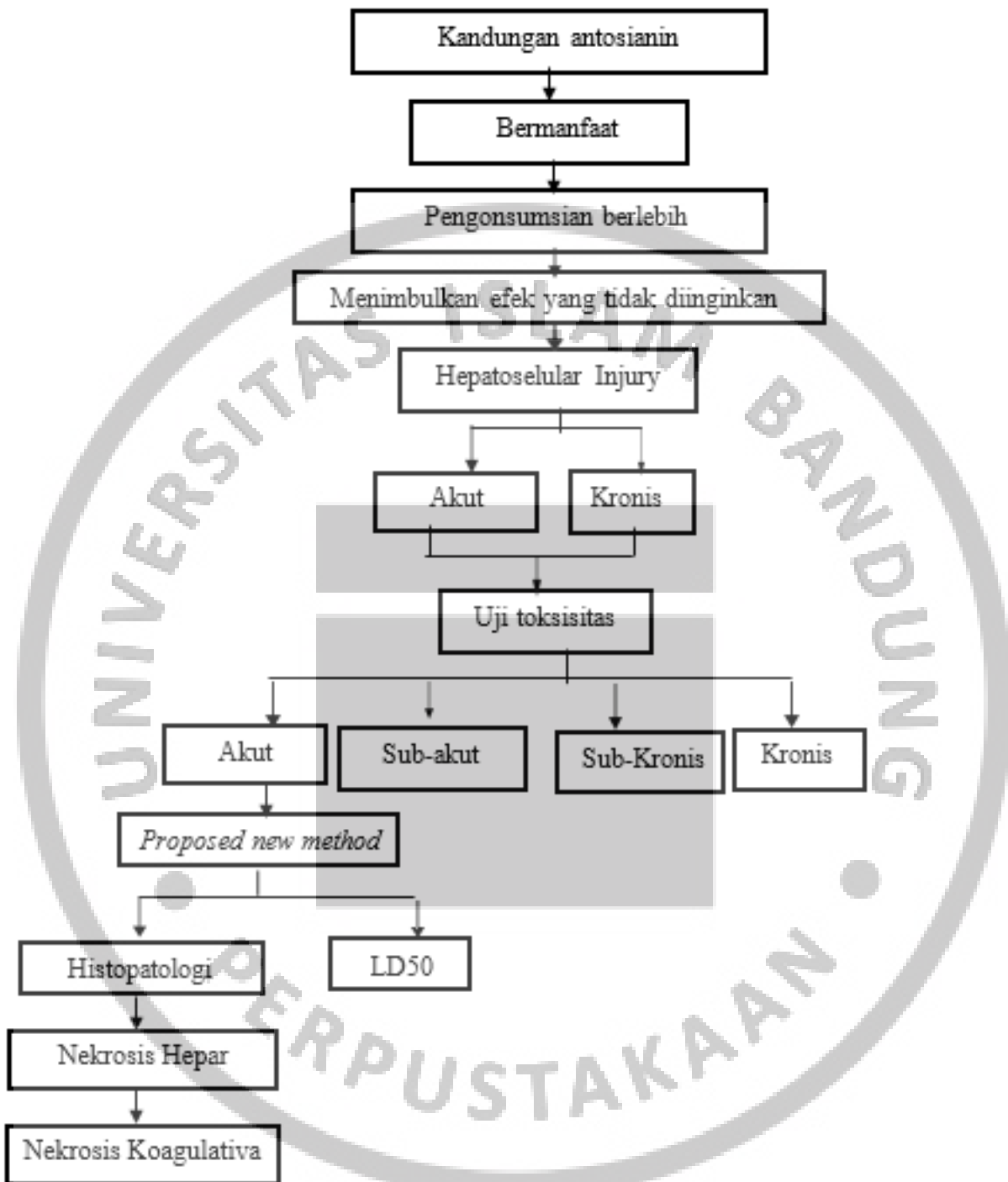
Tidak semua kandungan yang dimiliki oleh ubi jalar ungu selalu mempunyai manfaat yang baik bagi tubuh. Kandungan ubi jalar ungu yang berlebihan atau dalam dosis yang tinggi kemungkinan dapat menyebabkan adanya suatu abnormalitas pada enzim yang dimiliki oleh hepar, sehingga gangguan yang terjadi pada enzim hepar ini akan menyebabkan kerusakan sel dan jaringan, sehingga akan mengganggu fungsi utama pada hepar.

Gambaran histopatologi tersering yang disebabkan karena efek toksik obat-obatan maupun zat kimia lainnya adalah nekrosis hepar. Nekrosis merupakan suatu mekanisme dari kematian sel yang bersifat patologis, dan berbeda dari apoptosis yang prosesnya bersifat fisiologis. Nekrosis adalah kematian sel yang disebabkan karena adanya kerusakan struktur selular yang mencakup mitokondria dan depleksi ATP. Untuk menguji suatu efek toksik ubi jalar ungu terhadap hepar dapat dilakukan pengujian toksisitas.

Uji Toksisitas pemberian ekstrak air ubi jalar ungu dalam dosis tertentu kemungkinan dapat menyebabkan adanya kerusakan hepar dan kematian sel serta jaringan pada hepar. Uji toksisitas merupakan suatu uji untuk mengetahui efek toksik dari pemberian substansi atau sebagai contohnya bahan alam, obat kimia/sintetik, dan makanan. Uji toksisitas dibagi menjadi empat, yaitu uji toksisitas kronis, sub-kronis, sub-akut, dan akut. Uji toksisitas akut merupakan uji untuk mengetahui efek toksik

pada manusia yang diberikan substansi dalam waktu 24 jam. Uji toksisitas akut merupakan uji yang paling mudah dan lebih ekonomis yang terdiri atas beberapa metode, yaitu metode lorke, karber, *up and down*, dan *proposed new methode*.





Gambar 2.7 Alur Kerangka Pemikiran