

**PENGARUH PRAPERLAKUAN INIFUSA BUAH MAHKOTA
DEWA (*Phaleria macrocarpa* (Scheff) Boerl.) TERHADAP
KETOKSIKAN AKUT TEOFILIN PADA TIKUS JANTAN**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)
Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia



Oleh :

M.FAIRUZ AZIZ
00 613 082

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
JOGJAKARTA
DESEMBER 2004**

LEMBAR PENGESAHAN PEMBIMBING

**PENGARUH PRAPERLAKUAN INFUSA BUAH MAHKOTA DEWA
(*Phaleria macrocarpha* (Scheff.) Boerl.) TERHADAP KETOKSIKAN AKUT
TEOFILIN PADA TIKUS JANTAN**

Yang diajukan oleh :

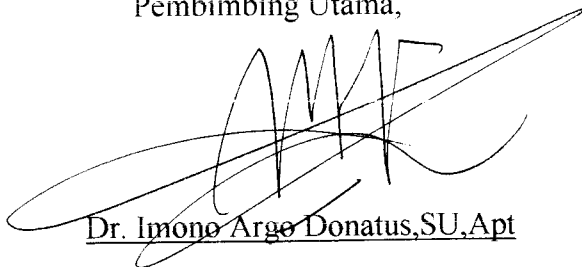
M. FAIRUZ AZIZ
No Mhs : 00 613 082

SKRIPSI

Telah disahkan pada tanggal :

oleh :

Pembimbing Utama,



Dr. Imono Arge Donatus, SU, Apt

Pembimbing Pendamping,



Endang Darmawan M, Si. Apt.

LEMBAR PENGESAHAN PENGUJI

PENGARUH PRAPERLAKUAN INFUSA BUAH MAHKOTA DEWA (*Phaleria macrocarpha* (Scheff.)Boerl.) TERHADAP KETOKSIKAN AKUT TEOFILIN PADA TIKUS JANTAN

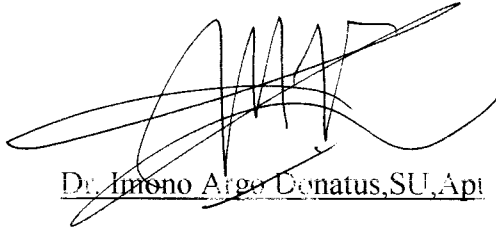
Oleh :

M. FAIRUZ AZIZ
No Mhs : 00 613 082

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Jurusan Farmasi
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia

Tanggal :

Ketua penguji,



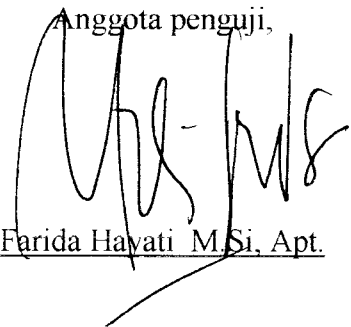
Dr. Imono Argo Donatus, SU, Apt

Anggota penguji,



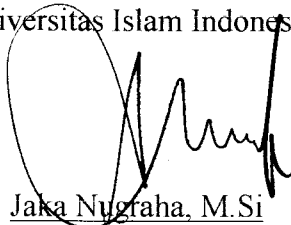
Endang Darmawan M, Si, Apt

Anggota penguji,



Farida Hayati M, Si, Apt

Mengetahui
Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan
Universitas Islam Indonesia



Jaka Nugraha, M.Si

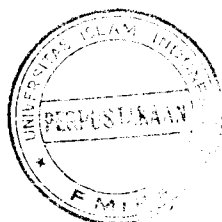
PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam daftar pustaka.

Jogjakarta, Oktober 2004

Penulis

M. Fairuz Aziz



HALAMAN PERSEMBAHAN

Atas segala kerendahan dan ketulusan hati, kupersembahkan hasil karya ini kepada :

.....Allahi SWT

- *Bapak dan Ibu yang sangat aku sayangi dan aku hormati, yang selalu mendo'akan ku dan memberi semangat untuk terus maju saat aku terjatuh dan kehilangan semangat, juga mengingatkan ku untuk terus ingat kepada Sang Pencipta Allahi SWT dan rasul-Nya Muhammad SAW, serta dengan segala kesabarannya membimbing ku sampai aku mengetahui arti kehidupan ini.*
- *Untuk almamater ku.*

Terima kasih banyak untuk :

- *Teman-teman kostku : Oim, Hadi Gondrong, Jepang, Qowol (loedien),, Suprex, Dodo, Oong, Acenk, Fadly, Endi, Mega, Awe, Bahrin, , Nuhin,, Bang Berti, dan Bang Gondrong.*
- *Mas heru dan Mas kiki*
- *Temen-temen Phuzy 2000, anak-anak bola Farmasi, terima kasih atas dukungan dan semangatnya, (ayo main bola lagi...).*
- *Temen-teman Farmasi 98, 99, 01, dan temen-temen 02*

HALAMAN MOTTO

".....Allah meninggikan orang-orang beriman diantara kamu dan orang-orang yang diberi ilmu pengetahuan beberapa derajat...."

(QS. Mujadilah : 11)

Warisan terbesar untuk anak kita bukanlah harta, tetapi ilmu dan keindahan pribadi kita.

(K.H. Abdullah Gymnastiar)

KATA PENGANTAR



Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Segala puji dan syukur “ *alhamdulillah* “ penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas taufiq dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini dengan judul **Pengaruh praperlakuan infusa buah mahkota dewa (*phaleria macrocarpha* (Scheff.) Boerl.) terhadap ketoksikan akut teofilin.**

Skripsi ini disusun untuk memenuhi syarat mencapai derajat sarjana pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Jurusan Farmasi, Universitas Islam, Jogjakarta.

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Bpk Dr. Imono Argo Donatus SU. Apt. dan Bpk Endang Darmawan M.Si. Apt. selaku dosen pembimbing yang telah memberikan bimbingan dan pengarahan kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi ini, sehingga semuanya dapat diselesaikan dengan baik.
2. Bapak Jaka Nugraha, M.Si., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam.
3. Ibu Farida Hayati, M.Si., Apt, selaku Ketua Jurusan Farmasi.
4. Ibu Retno Murwanti, drh. yang telah menganalisis hasil histopatologi dari penelitian ini.
5. Bapak dan Ibuku tercinta : H. Sueb Rotadi dan Hj. Waslichatun, yang telah membesarkan aku dengan penuh kasih sayang dan kesabaran yang luar biasa, terima kasih buat segalanya terutama dukungan dan do'anya.

6. Adinda Fitria yang selalu setia menemani aku selama penelitian ini dilakukan.

Penulis yakin bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna karena itu diharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun untuk kesempurnaanya.

Wassalmu'alaikum Wr. Wb.

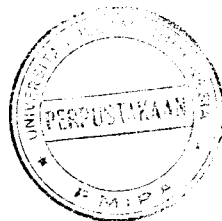
Jogjakarta, Juni 2004

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN PEMBIMBING	ii
LEMBAR PENGESAHAN PENGUJI	iii
LEMBAR PERNYATAAN	iv
LEMBAR PERSEMBAHAN.....	v
LEMBAR MOTTO	vi
KATA PENGANTAR.....	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xv
INTISARI.....	xvi
ABSTRACT	xvii
BAB.I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Perumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian.....	3
BAB.II. STUDI PUSTAKA	4
A. Tinjauan Pustaka	4
1. Interaksi Obat	4
2. Toksisitas.....	6
3. Ketoksikan Akut.....	6
4. Tanaman Mahkota Dewa.....	8
5. Teofilin	12
6. Infusa	15
B. Keterangan Empirik.....	16
BAB.III. METODE PENELITIAN	17

A. Bahan dan Alat	17
B. Cara Penelitian	18
1. Kromatografi Lapis Tipis	18
2. Pembuatan Sediaan Uji	18
3. Penetapan Dosis Mahkota Dewa	19
4. Pemilihan Hewan Uji	19
5. Pengelompokkan Hewan Uji	20
6. Pengamatan Gejala Toksik	21
7. Pemeriksaan Histopatologi	22
C. Analisis	23
BAB.IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	24
A. Kromatografi Lapis Tipis	24
B. Penetapan Dosis	29
C. Potensi Ketoksikan Akut	29
D. Pengamatan Gejala Toksik	32
E. Pemeriksaan Histopatologi	34
BAB.V. KESIMPULAN DAN SARAN	41
A. Kesimpulan	41
B. Saran	41
DAFTAR PUSTAKA	42
LAMPIRAN	44



DAFTAR TABEL

Tabel I. Angka kematian tikus karena teofilin setelah pra perlakuan infusa buah mahkota dewa.....	30
Tabel II. Angka kematian tikus karena teofilin setelah pra perlakuan infusa buah mahkota dewa.....	31
Tabel III. Hasil pemeriksaan kualitatif gejala-gejala toksik tikus jantan setelah pemberian infusa buah mahkota dewa dan suspensi teofilin secara oral.....	32
Tabel IV. Hasil pemeriksaan histopatologi organ tikus jantan praperlakuan mahkota dewa dan perlakuan teofilin dengan dosis 190 mg/kg BB.....	36
Tabel V. Hasil pemeriksaan histopatologi organ tikus jantan pra perlakuan mahkota dewa dan perlakuan teofilin dengan dosis 250 mg/kg BB.....	36

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Struktur Teofilin.....	12
Gambar 2.	Skema Penelitian.....	21
Gambar.3.	Profil Kromatografi Lapis Tipis infusa buah Mahkota dewa dengan eluen n-Butanol:Asam asetat:Water (4:1:5 v/v) dengan fase diam silika gel 254 GF dan dengan pereaksi berturut-turut : a.pereaksi Anisaldehyda-asam sulfat, b.pereaksi FeCl ₃ , c. pereaksi Dragendorff.....	27
Gambar.4.	Profil Kromatografi Lapis Tipis Mahkota dewa dibawah sinar UV 254 dengan fase gerak n-Butanol;Asam asetat;Air (4;1;5v/v)dan dengan fase diam silika gel GF 254.....	27
Gambar.5.	Profil Kromatografi Lapis Tipis Mahkota dewa dibawah sinar UV 366 dengan fase gerak n-Butanol;Asam asetat;Air (4;1;5v/v)dan dengan fase diam silika gel GF 254.....	27
Gambar.6.	Profil Kromatografi Lapis Tipis infusa buah Mahkota dewa murni dengan eluen n-Butanol:Asam asetat:Water (4:1:5 v/v) dengan fase diam silika gel 254 GF dan dengan pereaksi berturut-turut : a.pereaksi Dragendorff, b.pereaksi Anisaldehydam-asam sulfat c. pereaksi FeCl ₃	28
Gambar. 7.	Profil Kromatografi Lapis Tipis infusa buah Mahkota dewa murni dibawah sinar UV 254 dengan fase gerak n-Butanol;Asam asetat;Air (4;1;5v/v)dan dengan fase diam silika gel GF 254..	28
Gambar.8.	Profil Kromatografi Lapis Tipis infusa buah Mahkota dewa murni dibawah sinar UV 366 dengan fase gerak n-Butanol;Asam asetat;Air (4;1;5v/v)dan dengan fase diam silika gel GF 254..	28
Gambar 9.	Irisan melintang jaringan hati tikus jantan normal setelah pemberian infusa Mahkota dewa selama 6 hari berturut-turut, pengecatan dengan hematoksin dan eosin,perbesaran 10x20 kali. a.sel hati, b.vena centralis.	37
Gambar 10.	Irisan melintang jaringan hati tikus jantan setelah pemberian infusa Mahkota dewa selama 6 hari berturut-turut dosis 1600 dan suspensi teofilin dosis 250 mg/kgBB, pengecatan dengan hematoksin dan eosin,perbesaran 10x20 kali. a.sel hati, b.vena centralis...	37
Gambar 11.	Irisan melintang jaringan ginjal tikus jantan normal setelah pemberian infusa Mahkota dewa selama 6 hari berturut-turut, pengecatan dengan hematoksin dan eosin,perbesaran 10x20 kali. a.glomerulus, b.tubulus, c.pembuluh darah.....	38
Gambar 12.	Irisan melintang jaringan paru-paru tikus jantan normal setelah pemberian infusa Mahkota dewa selama 6 hari berturut-turut, pengecatan dengan hematoksin dan eosin,perbesaran 10x20 kali. a.alveolus, b. Bronkheolus.....	38

Gambar 13.	Irisan melintang jaringan jantung tikus jantan normal setelah pemberian infusa Mahkota dewa selama 6 hari berturut-turut, pengecatan dengan hematoxilin dan eosin, perbesaran 10x20 kali. a. serabut otot jantung.....	39
Gambar 14.	Irisan melintang jaringan lambung tikus jantan normal setelah pemberian infusa Mahkota dewa selama 6 hari berturut-turut, pengecatan dengan hematoxilin dan eosin, perbesaran 10x20 kali. a. tunika mukosa, b. tunika submukosa.....	39
Gambar 15.	Irisan melintang jaringan usus tikus jantan normal setelah pemberian infusa Mahkota dewa selama 6 hari berturut-turut, pengecatan dengan hematoxilin dan eosin, perbesaran 10x20 kali.....	40
Gambar 16.	Irisan melintang jaringan testis tikus jantan normal setelah pemberian infusa Mahkota dewa selama 6 hari berturut-turut dan, pengecatan dengan hematoxilin dan eosin, perbesaran 10x20 kali.....	40

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Perhitungan dosis Mahkota dewa.....	44
Lampiran 2.a.	Regresi-korelasi antara Mahkota dewa dengan teofilin 190 mg/kg BB.....	45
Lampiran 2.b.	Regresi-korelasi antara Mahkota dewa dengan teofilin 190 mg/kg BB.....	46
Lampiran 3.a.	Hasil pengamatan kualitatif gejala-gejala toksik tikus jantan kelompok praperlakuan infusa buah mahkota dewa dosis 400 mg/kg BB dan suspensi teofilin dosis 190 mg/kg BB.....	47
Lampiran 3.b.	Hasil pengamatan kualitatif gejala-gejala toksik tikus jantan kelompok praperlakuan infusa buah mahkota dewa dosis 800 mg/kg BB dan suspensi teofilin dosis 190 mg/kg BB.....	48
Lampiran 3 c	Hasil pengamatan kualitatif gejala-gejala toksik tikus jantan kelompok praperlakuan infusa buah mahkota dewa dosis 1600 mg/kg BB dan suspensi teofilin dosis 190 mg/kg BB.....	49
Lampiran 3 d	Hasil pengamatan kualitatif gejala-gejala toksik tikus jantan kelompok praperlakuan infusa buah mahkota dewa dosis 400mg/kg BB dan suspensi teofilin dosis 250 mg/kg BB.....	50
Lampiran 3.e	Hasil pengamatan kualitatif gejala-gejala toksik tikus jantan kelompok praperlakuan infusa buah mahkota dewa dosis 800 mg/kg BB dan suspensi teofilin dosis 250 mg/kg BB.....	51
Lampiran 3.f.	Hasil pengamatan kualitatif gejala-gejala toksik tikus jantan kelompok praperlakuan infusa buah mahkota dewa dosis 1600 mg/kg BB dan suspensi teofilin dosis 250 mg/kg BB.....	52

**PENGARUH PRAPERLAKUAN INFUSA BUAH MAHKOTA DEWA
(*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) TERHADAP KETOKSIKAN
AKUT TEOFILIN PADA TIKUS JANTAN**

INTISARI

Telah dilakukan penelitian untuk mempelajari pengaruh praperlakuan infusa buah Mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) terhadap ketoksikan akut teofilin pada tikus jantan. Penelitian ini menggunakan rancangan acak lengkap pola searah. Sebanyak 90 ekor tikus jantan galur wistar dengan berat 200-300 gram dibagi menjadi 9 kelompok. Kelompok I (kontrol Mahkota dewa) diberi infusa Mahkota dewa dosis 1600 mg/Kg BB secara oral, kelompok II (kontrol teofilin) diberi suspensi teofilin dosis subtoksik yaitu dosis yang menunjukkan gejala toksik, tetapi hanya menimbulkan kematian semiminal mungkin (190 mg/Kg BB), kelompok III (kontrol teofilin) diberi suspensi teofilin dosis toksik (250 mg/Kg BB). Enam kelompok lain diberi perlakuan seperti kelompok II dan III yang enam hari sebelumnya diberi infusa buah Mahkota dewa dengan dosis berturut-turut 400, 800, dan 1600 mg/Kg BB. Angka kematian tikus diamati selama 24 jam setelah pemberian teofilin. Hasil penelitian menunjukkan bahwa infusa buah Mahkota dewa secara nyata mampu menurunkan angka kematian tikus-terangsang teofilin. Kesimpulannya antaraksi toksikologi antara infusa buah Mahkota dewa dan teofilin menyebabkan penurunan ketoksikan akut teofilin yang mekanismenya kemungkinan melalui perlambatan eliminasi senyawa antiasma tersebut

kata kunci : ketoksikan akut, teofilin ,Mahkota dewa

**PRETREATMENT EFFECT OF MAHKOTA DEWA INFUS
(*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) ON THEOPHYLLIN ACUTE
TOXICITY IN MALE RATS**

ABSTRACT

A research about the acute toxicity effect of Mahkota dewa infus as pretreatment on male rats induced theophyllin had been conducted. This research used one way completely randomized experimental design. Ninety male rats were divided randomly into nine groups. The first group (as Mahkota dewa control) was given the Mahkota dewa infus in dose of 1600 mg/Kg BW for six days. The second group (as theophyllin control) was given the theophyllin suspension in dose of 190 mg/Kg BW (subtoxic dose). The third group (as theophyllin control) was given the theophyllin suspension in dose of 250 mg/Kg BW. The fourth until the sixth group were given the Mahkota dewa infus pretreatment in dose 400, 800, and 1200 mg/Kg BW respectively for six days. The seventh until ninth group were given the Mahkota dewa infus pretreatment in dose 400, 800, and 1200 mg/Kg BW respectively for six days. Then on the seventh day they were given theophyllin with the dose of 190 and 250 mg/Kg BW. Mortality rate of rats were examined for 24 hours following theophyllin administration. The result of study showed that the Mahkota dewa infus with the doses 400, 800, and 1200 mg/Kg BW given orally could decrease the mortality rate of theophyllin acute toxicity in the percentage of 0%, 20%, and 30% (for subtoxic dose) and 30%, 30%, and 50% (for toxic dose) respectively with comparing the control group. In conclusion, toxicological interaction between Mahkota dewa infus and theophyllin have resulted in decreased acute toxicity of theophyllin, whose mechanism was thought via the increasing of its elimination.

Key word ; acute toxicity, theophyllin, *Phaleria macrocarpa* (Scheff) Boerl.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Pada dasarnya pencampuran atau pemakaian bersama beberapa obat sekaligus antara lain: kedua obat atau lebih tidak saling berinteraksi, obat yang satu memperkuat pengaruh obat yang lain, obat yang satu memperlemah obat yang lain, atau kedua obat yang dicampur menyebabkan terbentuknya zat lain pula (Jokosuyono, 1979).

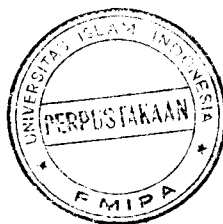
Interaksi obat dianggap penting secara klinik bila berakibat meningkatkan toksisitas dan atau mengurangi efektivitas obat yang berinteraksi. Secara garis besar interaksi obat dapat dibedakan menjadi tiga mekanisme, yaitu interaksi farmasetik, farmakokinetik, dan farmakodinamik. Interaksi farmakokinetik obat dapat terjadi pada fase absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi. Interaksi pada proses absorpsi dapat terjadi akibat perubahan pH cairan saluran cerna, perubahan waktu pengosongan lambung, dan waktu transit dalam usus. Interaksi pada proses distribusi antara lain interaksi dalam protein plasma, interaksi dalam ikatan jaringan. Interaksi pada proses metabolisme dapat berupa metabolisme obat dipercepat atau dihambat, hal ini terjadi karena adanya induksi dan imbibisi enzim. Interaksi pada proses ekskresi melalui ginjal dapat terjadi akibat perubahan harga pH dalam urine, atau karena persaingan tempat ikatan pada sistem transport yang berfungsi untuk sekresi atau reabsorpsi aktif.

Karena interaksi obat pada terapi obat dapat menyebabkan kasus yang parah dan kerusakan-kerusakan pada pasien, maka interaksi obat harus lebih diperhatikan. Dengan demikian dapat dikurangi keparahannya (Mutscher, 1991).

Banyak obat modern yang pengawaracunnya dikatalis oleh sistem oksidasi sitokrom P-450, diantaranya yang memiliki indeks terapi sempit yaitu teofilin. Kinerja ketoksikan akut (angka kematian) antiasma tersebut, berkerabat dengan level kadar teofilin utuh di dalam darah, lebih lanjut di sel sasaran atau tempat kerja terkait (Dollery, 1991).

Adanya anggapan di masyarakat bahwa pemakaian obat alam lebih efektif, murah, dan menguntungkan daripada obat modern menyebabkan masyarakat cenderung untuk memilih obat alam. Namun tidak jarang juga obat alam tersebut dikonsumsi secara bersamaan dengan obat modern sehingga interaksi antara kedua obat tersebut juga dapat terjadi.

Pemakaian obat tradisional yang bersamaan dengan obat modern sejauh ini belum banyak diungkap, khususnya Mahkota dewa, sehingga dilakukan penelitian pengaruh praperlakuan infusa, Mahkota dewa terhadap ketoksikan akut teofilin. Hasil penelitian ini nantinya diharapkan dapat mengungkapkan perubahan ketoksikan akut teofilin akibat pengaruh infusa Mahkota dewa.



BAB II
STUDI PUSTAKA
A. TINJAUAN PUSTAKA

1. Interaksi obat

Di antara berbagai faktor yang mempengaruhi respon tubuh terhadap pengobatan adalah faktor interaksi obat. Obat dapat berinteraksi dengan makanan, zat kimia yang masuk kedalam tubuh dari lingkungan, atau dengan obat lain (Ganiswara, 1995). Interaksi obat dapat diklasifikasikan kedalam dua kategori, yaitu interaksi farmakodinamik dan interaksi farmakokinetik. Interaksi farmakodinamik hanya diharapkan jika zat berkhasiat yang saling mempengaruhi bekerja sinergis atau antagonis pada suatu reseptor, pada suatu organ sasaran, atau pada suatu rangkaian pengaturan. Jika sifat-sifat farmakodinamik yang kebanyakan dikenal baik dari obat-obat yang diberikan secara bersamaan diperhatikan, interaksi demikian dapat berguna secara terapeutik apabila menguntungkan atau dapat dicegah apabila tidak diinginkan (Mutschler, 1991).

Interaksi farmakokinetik dapat terjadi dalam fase farmakokinetik obat secara menyeluruh, juga pada absorpsi, distribusi, biotransformasi, dan eliminasi (Mutschler, 1991). Ada tiga mekanisme utama interaksi farmakokinetik, yaitu pada fase absorpsi yang meliputi stabilitas, pembentukan kompleks, kelarutan, dan psikologi. Yang kedua pada fase eliminasi yang meliputi ekskresi dan metabolisme. Dan yang ketiga pada

fase distribusi yang meliputi ikatan protein plasma atau jaringan (Notari, 1986).

Interaksi pada proses absorpsi dapat terjadi akibat perubahan harga pH obat pertama, perpanjangan atau pengurangan waktu huni dalam saluran cerna, atau akibat pembentukan kompleks (Mutschler, 1991). Interaksi pada proses distribusi dapat terjadi jika dalam darah pada saat yang sama terdapat beberapa obat dengan kemungkinan terjadi persaingan terhadap tempat ikatan pada protein plasma atau jaringan. Persaingan terhadap ikatan protein merupakan proses yang sering yang sesungguhnya hanya baru relevan jika obat mempunyai ikatan protein yang tinggi, lebar terapi rendah, dan volume distribusi relatif kecil (Mutschler, 1991).

Interaksi pada proses biotransformasi dapat berupa induksi dan inhibisi enzim. Banyak xenobiotika (dan dengan demikian juga obat), khususnya senyawa-senyawa yang larut baik dalam lemak dengan masa kontak dalam hati yang lama, mampu menginduksi peningkatan pembentukan enzim-enzim yang terlibat pada biotransformasi. Karena itu disebut sebagai induktor enzim. Sebagai akibat induksi enzim maka kapasitas penguraian dan laju biotransformasi meningkat (Mutschler, 1991).

Interaksi pada proses eliminasi melalui ginjal dapat terjadi akibat perubahan harga pH dalam urin atau karena persaingan tempat ikatan pada sistem transport yang berfungsi untuk sekresi atau reabsorpsi aktif (Mutschler, 1991).

2. Toksisitas

Toksisitas merupakan suatu sifat relatif dari zat kimia, yang selalu menunjuk ke suatu aspek berbahaya atas mekanisme biologi tertentu (Loomis, 1978). Toksisitas merupakan istilah relatif yang biasa dipergunakan dalam memperbandingkan satu zat kimia dengan lainnya. Apabila suatu zat kimia dikatakan toksik, maka kebanyakan orang mengartikannya sebagai zat yang memiliki efek berbahaya atau tidak diinginkan pada semua makhluk hidup. Hal ini mungkin tidak benar bila ahli toksikologi mempergunakan kata “toksik” dan “toksisitas”, karena ada bukti bahwa apa yang dianggap berbahaya bagi satu spesimen biologi mungkin relatif kurang berbahaya bagi spesimen yang lain dan sesungguhnya yang menyangkut segi kepentingan manusia mungkin sifat kimia tersebut justru diperlukan (Loomis, 1978). Paracelsus (1493 – 1541) mengemukakan, “Semua substansi kimia merupakan racun, tidak ada diantaranya yang bukan merupakan racun. Dosis yang benarlah yang membedakan antara racun dan obat” (Eaton dan Klaasen, 2001).

3. Ketoksikan Akut

Ketoksikan akut merupakan derajat efek toksik suatu senyawa yang terjadi dalam waktu singkat setelah pemberiannya dalam dosis tunggal (Loomis, 1978).

Uji tunggal yang dilakukan atas segala zat kimia yang ada kaitannya dengan kepentingan biologi ialah uji toksitas akut. Uji

toksisitas akut terdiri atas pemberian suatu senyawa kepada hewan uji pada suatu saat. Maksud uji tersebut ialah untuk menentukan gejala akibat pemberian suatu senyawa dan untuk menentukan peringkat letalitas senyawa itu (Loomis, 1978).

Tujuan utama uji ketoksikan akut suatu obat adalah untuk menetapkan potensi ketoksikan akut suatu senyawa (Donatus, 1990). Pada dasarnya, uji ketoksikan akut suatu obat merupakan salah satu mata rantai uji toksikologi yang pada akhirnya bermanfaat untuk mengevaluasi batas aman indeks terapi obat terkait (Donatus, 1990).

Dalam uji toksikologi ada dua macam tolok ukur, yakni kualitatif dan kuantitatif. Keduanya merupakan data yang akan dikumpulkan dalam uji ini. Tolok ukur kualitatif diwujudkan dengan penampakan klinis dan morfologis efek toksik senyawa uji. Tolok ukur kuantitatif berupa data jumlah kematian hewan uji, yang digunakan untuk menghitung harga LD_{50} (Dosis letal tengah) atau TD_{50} (dosis toksik tengah). Dosis letal tengah adalah besaran yang diturunkan secara statistik untuk menyatakan dosis zat kimia yang diperkirakan dapat mematikan separuh (50%) hewan uji senyawa oleh atau pemejanan pada diri manusia.

Dari harga LD_{50} yang diperoleh selanjutnya potensi ketoksikan akut senyawa. Uji menurut Loomis (1978) dapat digolongkan menjadi:

Luar biasa toksik	Bila LD50	1 mg/kg atau kurang
Sangat toksik	Bila LD50	1 – 5 mg/kg
Cukup toksik	Bila LD50	50 – 500 mg/kg
Sedikit toksik	Bila LD50	500 – 5000 mg/kg
Praktistidak toksik	Bila LD50	5 – 15 gr/kg
Relatif tidak berbahaya	Bila LD50	>15 gr/kg

4. Tanaman Mahkota dewa

a. Klasifikasi

Kedudukan taksonomis (*Phaleria Macrocarpa*[Scheff] Boerl)

adalah sebagai berikut:

Divisio : Spermatophyta

Subdivisio : Angiospermae

Claais : Ditocyledonae

Ordo : Celastales

Familia : Thymelaeaceae

Genus : Phaleria

Spesies : *Phelaria macrocarpa* (Scheff) Boerl.

(Backer dan Brink, 1996)

b. Nama Daerah

Indonesia	: Pusaka dewa, derajat, mahkota ratu. Mahkota raja, trimahkota.
Jawa tengah	: Makutodewo, makuto rojo, mahkota ratu
Banten	: Raja obat
Jawa Barat	: Buah Simalakama (Depok)

(Harmanto, 2001)

c. Morfologi

Tanaman Mahkota dewa terdiri atas akar, batang daun, bunga dan buah. Dan makutodewa merupakan daun tunggal. Bentuknya lonjong langsing-memanjang berujung lancip. Sekilas menyerupai bentuk daun jambu air, tetapi lebih langsing. Teksturnyapun lebih liat. Warnanya hijau. Daun tua berwarna lebih gelap daripada daun muda. Permukaannya licin dan tidak berbulu. Permukaan bagian atas berwarna lebih tua daripada permukaan bagian bawah. Pertumbuhannya lebat, panjangnya bisa mencapai 7 – 10 cm, dengan lebar 3 – 5 cm (Harmanto, 2001).

Bunga-bunganya berbentuk terompet seukuran bunga cengkeh warnanya putih (Anonim, 2002). Bunga makutodewa merupakan bunga majemuk yang tersusun dalam kelompok 2 – 4 bunga. Pertumbuhannya menyebar dibatang atau ketiak daun. Batangnya terdiri dari kulit dan kayu. Kulitnya berwarna coklat kehijauan, sementara kayunya berwarna putih. Batangnya berkayu dan bergetah

sehingga agak sulit dicangkok. Diameternya mencapai 15 cm. Percabangan batangnya cukup banyak (Harmanto, 2001). Buahnya bulat-bulat seperti bola pingpong. Buahnya muda berwarna hijau, kalau sudah tua berwarna merah marun terang. Buahnya yang berwarna mencolok tampak kontras dengan tajuknya yang rimbun dan mungil (Anonim, 2002). Buah Makuta dewa merupakan ciri khas tanaman makutodewa, buah makutodewa terdiri dari kulit, daging, cangkang dan biji. Ketebalan kulit sekitar 0,5 – 1 mm. Daging buah berwarna putih. Cangkang buah berwarna putih. Ketebalan bisa mencapai 2 mm. Seperti bentuk buahnya, biji buah juga bulat, warnanya putih, diameternya mencapai 1 cm (Harmanto, 2001).

d. Habitat

Phaleria macrocarpa tumbuh baik pada tanah yang subur dsengan kandungan bahan organik yang tinggi, pada ketinggian 10 m sampai 1200 m diatas permukaan laut (Djunaidi, 1999).

e. Kegunaan

Daun Mahkota dewa termasuk bagian tanaman yang paling sering dipakai untuk pengobatan. Penyakit yang dapat disembuhkan antara lain lemah syahwat, disentri, alergi dan tumor. Batang makutodewa secara empiris dipercaya mengobati kanker tulang. Kulit dan daging buahnya antara lain mampu mengobati flu, rematik, sampai kanker rahim stadium akhir, penelitian dr. Regina Sumastuti, SpFK juga membuktikan bahwa mahkota dewa mampu berperan seperti

oksitoksik atau sintosinon yang dapat memacu kerja otot rahim sehingga persalinan berlangsung lancar. Seorang ahli farmakologi dari fakultas kedokteran UGM, dr. Regina Sumastuti, SpFK, berhasil membuktikan bahwa mahkota dewa mengandung zat antihistamin (Harmanto, 2001).

Hembing menyatakan banyak tanaman obat yang dapat dimanfaatkan untuk menanggulangi penyakit kanker, antara lain temu putih, keladi tikus, makutodewa, tapak dara, dan cakar ayam (Anonim, 2002). Pengalaman menunjukkan bahwa senyawa aktif dalam kulit bunga makutodewa dapat melarutkan timbunan asam urat. Satu kesimpulan hasil penelitian yang sudah pasti, baik daun dan buahnya mengandung senyawa yang memiliki anti alergi. Biji makutodewa secara terbatas digunakan sebagai obat luar,, terutama untuk obat sakit kulit seperti gatal., koreng, kudis, dan eksim (Anonim, 2002).

Cangkang buah makutodewa dapat menyembuhkan penyakit kanker payudara, kanker rahim, sakit paru-paru, surosis hati. Seperti daun dan kulit serta daging buah (Harmanto, 2001)

f. Kandungan Kimia

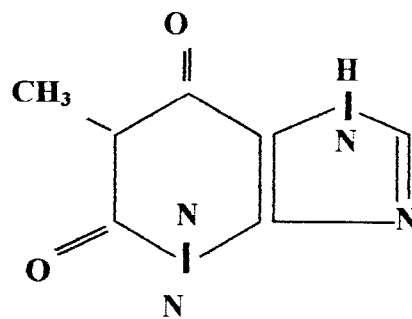
Dalam daun dan kulit buahnya terkandung alkaloid, saponin dan flavonoid. Selain itu, di dalam daunnya terkandung polifenol (Harmanto, 2001). Golongan senyawa kimia dalam tanaman yang berkaitan dengan aktivitas antikanker dan antioksidan antara lain adalah golongan alkaloid, terpenoid, polifenol, flavonoid, dan juga

senyawa resin. Penelitian awal terhadap ekstrak daging buah dan kulit biji *Phaleria macrocapa* (Scheff) Boerl, mewujudkan adanya alkaloid, terpenoid, saponin, dan senyawa polifenol (Lisdawati, 2002).

Ekstrak kloroform bijinya mengandung senyawa alkaloid dan terpen (Surmaningsih, 2002). Sedangkan menurut penelitian Pratiwi (2002), ekstrak yang sama dari daunnya mengandung terpenoid.

Dari hasil Kromatografi lapis Tipis yang dilakukan oleh Sutanti (2002), diketahui bahwa infusa buah Mahkota dewa mengandung flavonoid dan saponin, sedangkan infusa daun mengandung alkaloid, flavonoid, dan saponin.

5. Teofilin



Gambar 1. Struktur Teofilin

Merupakan serbuk hablur, putih, tidak berbau, pahit, mantap di udara. Larut dalam ± 180 bagian air, lebih mudah larut dalam air panas, larut dalam air ± 120 bagian etanol (95%) P, mudah larut dalam larutan alkali hidroksida dan dalam amonia encer (Anonim, 1995).

Teofilin merupakan suatu alkaloid derivat xantin yang memiliki gugus metil (1,3-dimetil xantina). Teofilin digunakan untuk terapi asma baik untuk pemeliharaan maupun dalam keadaan akut. Teofilin menyebabkan relaksi otot polos terutama otot polos bronkus, merangsang susunan saraf pusat, otot jantung, dan meningkatkan diuresis. Pada penderita asma diperlukan kadar terapi sedikitnya 5 – 8 $\mu\text{g/ml}$, sedang efek toksiknya mulai terlihat pada kadar 15 $\mu\text{g/ml}$. Karena itu, pengobatan asma dipertahankan pada kadar kira-kira 10 mg/ml (Ganiswara, 1995). Dari beberapa group yang terdiri dari 83 pasien asma kronik yang dievaluasi toksisitasnya, diperoleh hasil kemungkinan terjadinya toksisitas sebesar 54 % pada pasien dengan konsentrasi teofilin dalam plasma lebih dari 20 $\mu\text{g/ml}$, 19% pada konsentrasi 10 – 20 $\mu\text{g/ml}$, dan 0% pada konsentrasi kurang dari 10 $\mu\text{g/ml}$.

Efek samping teofilin dapat berupa anoreksia, insomnia, mual, dan muntah, sedangkan toksisitas yang lebih gawat dan serius berupa takikardia, kardiak aritmia, bahkan kematian dapat terjadi pada kadar plasma 40 $\mu\text{g/ml}$ (Hubeis, 1983).

Teofilin diabsorpsi baik dari saluran cerna. Pada pemberian peroral dalam keadaan lambung kosong, kadar puncak teofilin dicapai dalam waktu kurang dari 2 jam. Kecepatan absorpsi dapat diperlambat dengan adanya bahan makanan dalam lambung, tetapi total secara keseluruhan cukup sempurna.



Teofilin didistribusikan secara cepat kedalam jaringan perifer baik pada pemberian intravena absorpsi dari gastrointestinal. Volume distribusi teofilin pada keadaan steady state kira-kira 0,400 liter/kg dan 0,500 liter/kg pada semua usia. Waktu paro teofilin pada orang dewasa rata-rata 8 jam dengan jarak 3,0 – 9,5 jam, sedangkan pada anak-anak waktu paronya lebih pendek yaitu rata-rata 3,6 jam dengan karak 1,5 – 9,5 jam.

Teofilin diketahui sebagian besar yaitu kurang lebih 90 % dieliminasi melalui biotransformasi dalam hati dan sebagian kecil melalui renal. Hasil metabolisme teofilin umumnya diekskresikan sebagai fraksi dari total kemih adalah sebagai berikut :

1. teofilin dalam bentuk berubah $7,7 \pm 6,1 \%$,
2. 1,3- asam dimetilurat $39,6 \pm 4,5 \%$,
3. 1 – asam metiurat $16,5 \pm 3,3\%$,
4. 3 – metixantina $36,2 \pm 7,3$. (Hubeis, 1983)

Teofilin termasuk salah satu obat yg memiliki indeks terapi (lingkup terapi) yang sempit (kisaran kadar efektif minimal – kadar toksik minimal dalam darah 10-20 mcg/ml). Potensi ketoksikan akutnya telah diketahui berkerabat dengan kadar teofilin utuh di dalam darah (>20 mcg/ml), terwujud sebagai mual, muntah, pendarahan saluran cerna, asidosis metabolic, hipokalemia, hipotensi, aritmia jantung, dan berakhir dengan kematian (Dollery, 1991).

Nisbah penyarian hati (hepatic extraction ratio = ERh) teofilin termasuk rendah, yakni 0,09. Berarti perubahan hayatinya di hati tergantung pada daya

tampung (kapasitas) sistem enzim terkait. Karenanya, potensi ketoksikan akut teofilin diatas ditentukan oleh keefektifan pengawaracunya oleh sistem oksidasi sitokrom P-450 didalam hati (Dollery, 1991). Keadaan ini didukung oleh meningkatnya ketoksikan akut teofilin akibat antaraksinya dengan senyawa yang mampu menghambat sistem oksidasi bersangkutan. Misal simetidin mampu menghambat perubahan hayati yeofilin, sehingga menurunkan bersih total (Cl) teofilin sebesar 20-40%, dengan dampak toksikologi meningkatnya ketoksikan akut (angka kematian) antiasma tersebut. (Grygiel dkk,1984).

6. Infusa

Infus adalah sediaan cair yang dibuat dengan mengekstraksi simplisia nabati dengan air pada suhu 90° selama 15 menit.

Pembuatannya dengan cara campur simplisia dengan derajat halus yang dalam panci dengan air secukupnya, panaskan diatas tangas air selama 15 menit terhitung mulai suhu mencapai 90° sambil sekali-kali diaduk. Serkai selagi panas melalui kain flanel, tambahkan air panas secukupnya melalui ampas hingga diperoleh volume infusa yang dikehendaki. Infus daun sena dan inpus simplisia yang mengandung minyak atsiri, diserkai setelah dingin. Infus daun sena, infus asam jawa dan infus simplisia lain yang mengandung lendir tidak boleh diperas. Asam jawa sebelum dibuat infus dibuang bijinya dan diremas dengan air hingga diperoleh massa seperti bubur, buah adas manis dann buah adas harus dipecah terlebih dahulu. Pada pembuatan infus kulit kina

ditambahkan larutan asam sitrat P 10% dari bobot bahan berkhasiat; pada pembuatan infus simplisia yang mengandung glikosida antrakinon, ditambahkan larutan natrium karbonat P 10% dari bobot simplisia. Kecuali dinyatakan lain, dan kecuali untuk simplisia yang tertera dibawah, infus yang mengandung bukan bahan berkhasiat keras, dibuat dengan menggunakan 10 % simplisia. Untuk pembuatan 100 bagian infus berikut, digunakan sejumlah yang tertera.

B. Keterangan Empirik

Dalam penelitian ini akan dibuktikan seberapa besar dampak toksikologi infusa mahkota dewa terhadap ketoksikan akut teofilin serta seberapa besar hubungan peringkat dosis perlakuan infusa mahkota dewa terhadap ketoksikan akut pada tikus jantan.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Bahan dan Alat

1. Bahan-Bahan Penelitian

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah:

- a. sediaan uji suspensi teofilin, teofilin anhydrous diperoleh dari laboratorium Farmakologi fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, dan simplisia buah Mahkota dewa (*phaleria macrocarpa*(Scheff) Boerl.), diperoleh dari pabrik jamu Ibu Tjipto Tegal, merk CIPTA MADE dengan No. TR.033128831
- b. hewan uji yang digunakan adalah sembilan puluh ekor tikus putih galur Wistar, umur 8 – 12 minggu dengan berat badan antara 200 – 300 gram, yang diperoleh dari laboratorium farmakologi dan toksikologi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.
- c. bahan kimia yang digunakan adalah formalin 10 % untuk fiksasi organ yang diperoleh dari Alfa kimia, larutan CMC 0,5, pereaksi anisaldehyda asam sulfat, pereaksi Dragendorff, pereaksi Libermann – Bauchardat, pereaksi FeCl_3 .

2. Alat – alat Penelitian

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah spuit injeksi 10 ml dengan jarum suntik oral dengan kepekaan 0,1 ml atau 2,5 ml (nipro),

timbangan tikus, neraca timbangan, alat-alat gelas yang lazim digunakan (bekerglass, gelas ukur, cawan porselen, pipet, gelas arloji), mortir dan stamper, seperangkat alat bedah.

B. Cara Penelitian

1. Kromatografi Lapis Tapis

Identifikasi kandungan senyawa kimia dalam infusa buah *Phaleria macrocapa* (Scheff) Boerl. Dilakukan dengan empat pereaksi, yaitu: FeCl_3 , Dragendorff, dan anisal dehidra-asam sulfat. Penotolan dilakukan dengan pipa kapiler. Pengembangan dilakukan dalam bejana kromatografi dengan fase gerak BAW (n-Butanol: Acidmasetikum: Water) dengan perbandingan 4 : 1: 5, dan fase diam di gunakan silika gel GF 254

2. Pembuatan Sediaan Uji

a. Pembuatan infusa Mahkota dewa

Timbang seksama simplisia buah mahkota dewa sebanyak 25 gram, masukkan dalam panci infusa dengan ditambahkan air sebanyak 250 ml panaskan diatas tangas air selama 15 menit terhitung mulai suatu mencapai panas melalui kain flanel, tambahkan air panas secukupnya melalui ampas hingga diperoleh volume infusa yang dikehendaki.

b. Pembuatan suspensi teofilin

Sediaan uji berupa suspensi teofilin dibuat dengan cara mensuspensikan serbuk teofilin anhydrous dengan larutan CMC 0,5 %. Larutan CMC, kemudian ditambah sedikit aquadest dan dibiarkan sampai

mengembang, aquadest ditambahkan sampai 100 ml. Dan diaduk dengan magnetik stirer sampai jernih.

3. Penetapan Dosis Mahkota dewa

Sediaan uji berupa infusa buah mahkota dewa ditentukan pertama kali dengan orientasi dosis tertinggi yang secara teknis masih dapat diberikan dan tidak melebihi volume maksimum yang masih boleh diberikan kepada hewan uji (5,00 ml/200 gram BB). Dari hasil orientasi diperoleh dosis tertinggi 1600 mg/kg BB dan kemudian diturunkan dengan faktor pembagian tetap yaitu 2.

Peringkat dosis tersebut berturut-turut dari dosis terendah adalah 400, 800, serta 1600 mg/kg BB. Dan Mahkota dewa dengan dosis tertinggi 1600 mg/kg BB.

Larutan sediaan uji diberikan kepada hewan secara oral dengan menggunakan spuit injeksi dengan jarum oral.

4. Pemilihan Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan terdiri dari satu jenis hewan uji tikus jantan galur wistar, dewasa, umur 8 – 12 minggu, berat badan 200 – 300 gram, dan dipelihara didalam kondisi baku. Hewan ini dipilih karena murah, mudah didapat, dan mudah ditangani. Selain itu, terdapat data toksikologi tentang hewan ini, suatu fakta yang mempermudah perbandingan toksisitas zat lain. Di samping juga hewan ini merupakan hewan yang memetabolisme zat kimia dengan cara yang sama dengan manusia.

5. Pengelompokan Hewan Uji

Sejumlah hewan uji yang terpilih selanjutnya diadaptasikan di laboratorium paling tidak selama satu minggu. Penimbangan berat badan dilakukan satu hari sebelum perlakuan. Pada penelitian ini digunakan rancangan acak lengkap pola searah. Sembilan puluh ekor tikus jantan dibagi menjadi sembilan kelompok sama banyak. Berdasarkan hasil orientasi dibuat peringkat dosis dengan faktor perkalian tetap yaitu, dengan rincian sebagai berikut:

Kelompok I : Kelompok kontrol mahkota dewa, diberi infusa mahkota dewa dosis 1600 mg/kg BB.

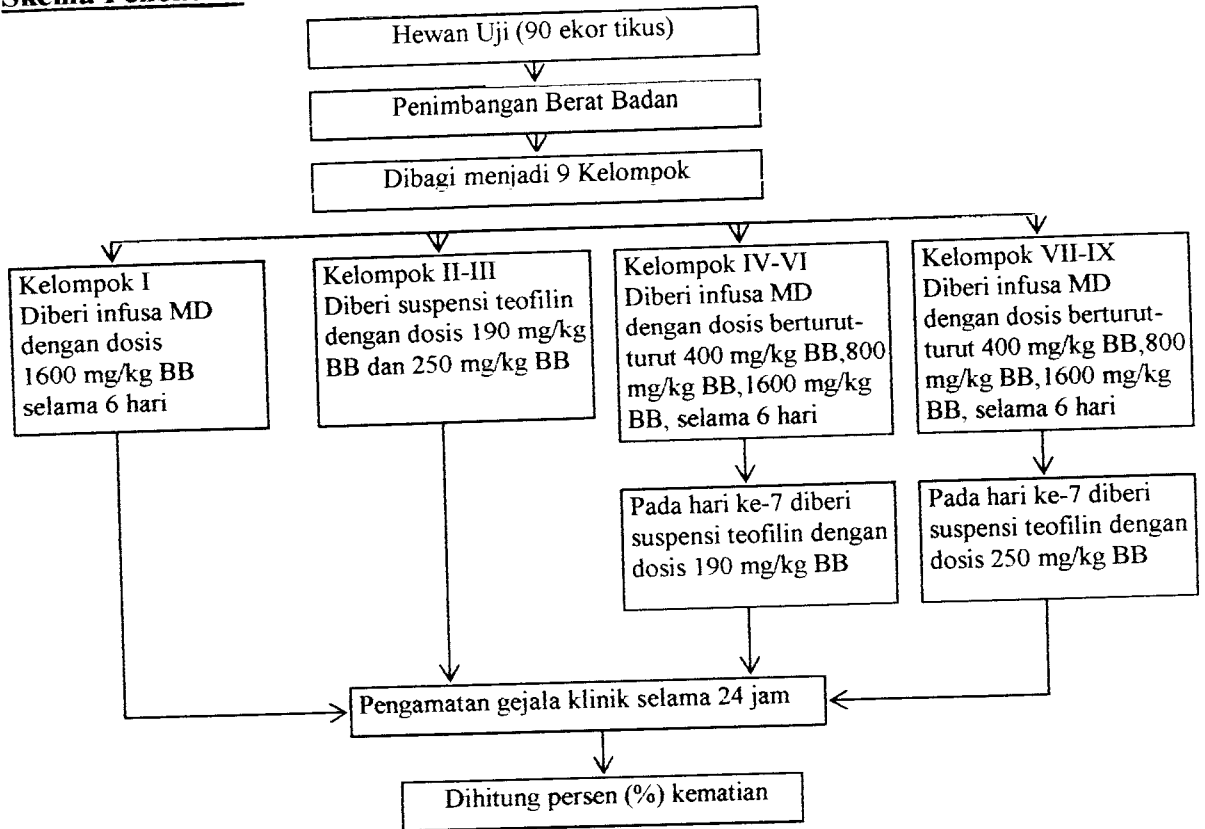
Kelompok II : Kelompok kontrol teofilin dengan dosis 190 mg/kg BB.

Kelompok III : Kelompok kontrol teofilin dengan dosis 250 mg/kg BB.

Kelompok IV – VI : Kelompok perlakuan, berturut-turut diberikan infusa mahkota dewa dengan dosis 400,800, 1600 mg/kg BB dan diberi suspensi teofilin dengan dosis 190 mg/kg BB.

Kelompok VII–IX : kelompok perlakuan, berturut-turut diberikan infusa mahkota dewa dengan dosis 400, 800,dan 1600 mg mg/kg BB dan diberi suspensi teofilin dengan dosis 250 mg/kg BB.

Skema Penelitian



Gambar 2. Skema Penelitian

6. Pengamatan Gejala Toksik

Masa pengamatan dilakukan selama 24 jam. Frekuensi pengamatan dilakukan sesering mungkin pada masa tiga jam pertama. Kriteria pengamatan meliputi:

- a. pengamatan fisik terhadap gejala-gejala klinis meliputi perilaku, gerakan, kereaktifan terhadap aneka rangsang, ukuran pupil, sifat dan laju nafas, konsistensi tinja; warna dan keutuhan kulit dan bulu, mulut, kelopak mata, tempat injeksi, kondisi umum.

- b. jumlah hewan yang mati pada masing-masing kelompok uji dan waktu kematian.

7. Pemeriksaan Histopatologi

Hewan uji (2 ekor tikus) yang diambil secara acak dari tiap kelompok dan masih tampak sehat pada masa akhir 24 jam setelah pemberian suspensi sediaan uji, dikorbankan secara fisik dengan dislokasi leher, kemudian dibedah pada bagian perut secara melintang. Setiap hewan uji yang dibedah diambil jantung, hati, paru-paru. Lambung, usus, dan ginjalnya, dicuci dengan aquadest, ditimbang dan difiksasi dengan formulir 10 %. Kemudian dikirim ke laboratorium patologi balai Penelitian penyakit hewan. Departemen pertanian di Wates, Kulonporgo dengan cara kerja seperti di bawah ini.

Organ difiksasi dengan larutan 10 % sekurangnya 24 jam. Dipotong setebal 3 – 5 cm dan 1 x 1 cm, kemudian dicuci dengan air mengalir, selanjutnya jaringan tersebut dimasukkan dalam larutan etanol secara bertingkat berturut-turut etanol 80 % sekali, 90 % sekali, dan etanol absolut dua kali. Jaringan kemudian dipindahkan ke dalam larutan xylol dua kali dan parafin tiga kali masing-masing selama 60 menit kemudian dicetak dengan parafin dan dipotong setebal 5 – 7 cm dengan mikrotom dan kemudian diletakkan pada gelas obyek yang telah diolesi dengan meyer eggs albumin dan dibiarkan selama 24 jam, kemudian jaringan dicat dengan hematoxilin eosin. Sediaan jaringan dimasukkan dalam xylene selama 2 menit kemudian dimasukkan ke dalam xylene selama 2 menit. Setelah itu jaringan diangkat dan dimasukkan dalam alkohol absolut, 95 % dan 70 % masing-masing

selama 1 menit, yang kemudian jaringan direndam dalam larutan horri's hematoksin selama 10 menit dan dibilas dengan 4 kali celupan, juga pada air mengalir selama 15 menit.

Setelah proses diatas dilakukan dilakukan berurutan, jaringan dicelupkan ke dalam larutan eosin selama 3 mneit dan diulang pencelupan dalam alkohol 70 % sekali, 95 % sekali dan 100 % selama 1 menit, yang kemudian diakhiri dengan pencelupan jaringan ke dalam Xylene sebanyak 3 kali, masing-masing selama 2 menit dan ditutup dengan entelan.

Preparat histopatologi diinterpretasikan oleh drh. Retno Murwanti di laboratorium Farmakologi dan Toksikologi, fakultas farmasi, UGM, dengan cara membandingkan kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol negatif di bawah mikroskop cahaya.

C. Analisis

Setelah seluruh hewan mendapat perlakuan, dihitung jumlah tikus yang mati selama kurun waktu 24 jam pada masing-masing kelompok, selanjutnya angka kematiannya dinyatakan sebagai % kematian,dengan menggunakan korelasi-regresi.

Profil KLT, sampel uji ditotolkan sebanyak 10 totol pada lempeng dan dielusi dengan jarak pengembangan 10 cm. Setelah dielusi, bercak dideteksi dengan pereaksi semprot, dikeringkan dan dihitung harga Rfnya,kemudian hasilnya dibandingkan dengan Mahkota dewa murni.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh praperlakuan infusa buah mahkota dewa terhadap ketoksikan akut teofilin, yaitu kisaran dosis subtoksik dan dosis toksik sediaan suspensi teofilin dengan pra perlakuan infusa mahkota dewa pada dosis terapi. Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus jantan galur wistar.

Data yang diamati dan dikumpulkan dari uji toksisitas ini meliputi tolak ukur ketoksikan kualitatif dan kuantitatif. Adapun data kualitatif yang diperoleh berupa gejala klinis dan wujud efek toksik hasil pengamatan setelah pemejaman terhadap hewan uji selama 7 hari serta hasil pemeriksaan hispatologi organ beserta profil KLT infusa buah mahkota dewa.

A. Kromatografi Lapis Tipis

Tujuan dilakukannya uji kromatografi lapis tipis ini yaitu untuk mengetahui kandungan senyawa yang terdapat dalam simplisia buah Mahkota dewa yang beredar dipasaran yang kemudian hasilnya dibandingkan dengan hasil dari uji kromatografi lapis tipis infusa buah Mahkota dewa murni.

Dalam pustaka, kandungan kimia daun dan kulit buah *Phaleria macrocarpa* (Scheff)Boerl. adalah alkaloid dan saponin, sedangkan pada penelitian ekstrak daging buah menunjukkan adanya alkaloid, terpenoid, sapomin dan senyawa polifenol (Lisdawati, 2002). Dari hasil kromatografi lapis tipis yang

dilakukan oleh Sutanti (2002) diketahui bahwa infus buah mahkota dewa mengandung flavonoid dan saponin, sedangkan infus daunnya mengandung alkaloid, flavonoid, dan saponin.

Untuk uji kromatografi lapis tipis ini, infusa buah mahkota dewa dipekatkan dengan menggunakan rotary evaporator yang kemudian ditotolkan pada lempeng silika gel GF 254. Kemudian dilakukan elusi dalam bejana kromatografi dengan eluen yang sesuai untuk masing-masing identifikasi.

Deteksi adanya alkaloid dilakukan dengan penotolan infusa pada fase diam silika gel GF 254 dan fase gerak n butanol : asam asetat : water (4 : 1 : 5 $\frac{v}{v}$). Menurut Wagner (1984) adanya alkaloid dapat ditandai dengan adanya bercak berwarna kuning-jingga sampai merah dengan pereaksi Dragendorff.

Hasil kromatografi lapis tipis identifikasi alkaloid menunjukkan adanya bercak ketika diamati di bawah sinar UV 254 nm maupun UV 366 nm. Untuk mempertegas reaksi identifikasi dilakukan penyemprotan dengan pereaksi Dragendorff. Setelah disemprot Dragendorff dan diamati pada sinar tampak terdapat 1 bercak berwarna kuning-jingga dan mempunyai harga R_f 63. Adanya bercak tersebut menunjukkan bahwa infusa buah mahkota dewa mengandung senyawa alkaloid.

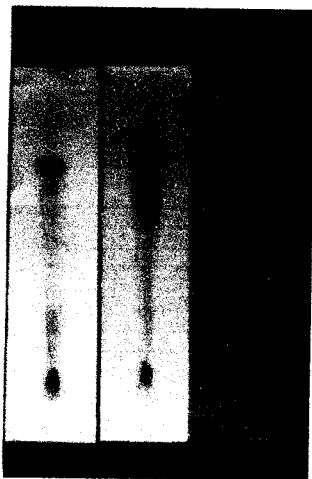
Senyawa lain yang diduga terdapat dalam infusa buah mahkota dewa adalah terpenoid. Deteksi adanya senyawa ini dilakukan dengan fase diam silika gel GF 254 dan fase gerak n-butanol : asam asetat : water (4 : 1 : 5 $\frac{v}{v}$) dan pereaksi anisaldehyd – asam sulfat. Bila terdapat senyawa terpen maka nampak bercak berwarna violet, biru, merah, abu-abu atau hijau (Stahl, 1985). Di bawah



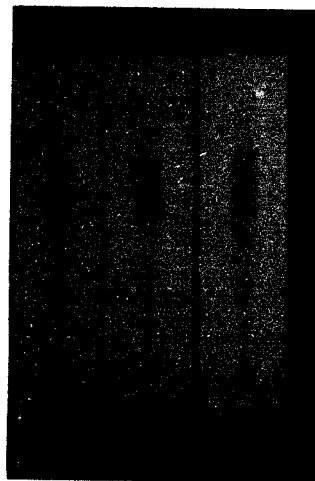
sinar UV 254 nm, tampak adanya 4 bercak setelah disemprot anisaldehyd – asam sulfat tampak ada 4 bercak, bercak pertama berwarna hijau dengan hRf 26, bercak kedua berwarna biru – violet dengan hRf 45, bercak ketiga berwarna jingga dengan hRf 63, bercak keempat berwarna merah dengan hRf 72. Dapat disimpulkan bahwa infusa buah mahkota dewa mengandung senyawa terpenoid.

Kandungan senyawa lain yang diduga terdapat dalam infusa buah mahkota dewa adalah flavonoid. Deteksi adanya senyawa ini dilakukan dengan fase diam silika gel GF 254 dan fase gerak n-butanol : asam asetat : water (4 : 1 : 5 ^{u/v}) dan pereaksi FeCl₃. Di bawah UV 254 nm, tampak adanya 4 bercak kemudian setelah disemprot dengan pereaksi FeCl₃ didapatkan 2 bercak di mana bercak pertama berwarna coklat dengan hRf 33 dan bercak kedua berwarna violet dengan hRf 71. Dapat disimpulkan bahwa infusa buah mahkota dewa mengandung flavonoid.

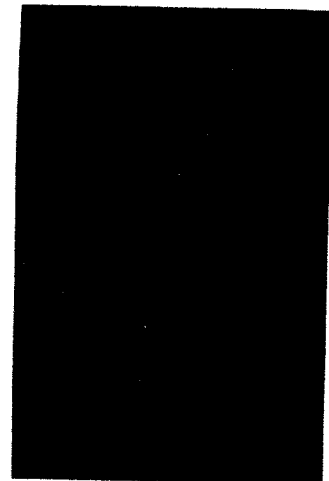
Dari uji dengan kromatografi lapis tipis dapat diketahui bahwa infusa buah mahkota dewa mengandung senyawa alkaloid, terpenoid dan flavonoid. Dari hasil identifikasi baik dengan pereaksi semprot maupun pengamatan dibawah lampu UV, ternyata memberikan hasil yang hampir sama dengan hasil identifikasi kromatografi lapis tipis Infusa buah Mahkota dewa murni (sebagai pembanding). Hal ini berarti kandungan infusa buah Mahkota dewa pada produk yang beredar dipasaran sama dengan kandungan infusa buah Mahkota dewa murni



Gambar 3

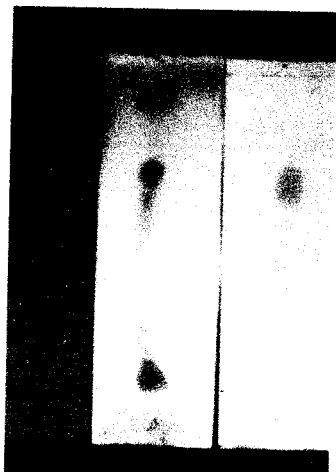


Gambar 4

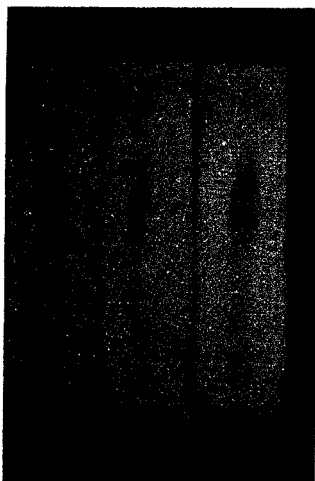


Gambar 5

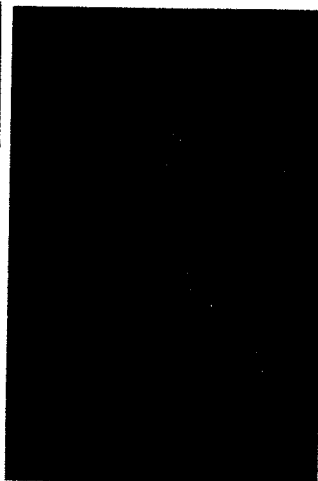
- Gambar. 3. Profil Kromatografi Lapis Tipis infusa buah Mahkota dewa dengan eluen n-Butanol:Asam asetat:Water (4:1:5 v/v) dengan fase diam silika gel 254 GF dan dengan pereaksi berturut-turut : a.pereaksi Anisaldehyda-asam sulfat, b.pereaksi FeCl_3 , c. pereaksi Dragendorff.
- Gambar. 4. Profil Kromatografi Lapis Tipis Mahkota dewa dibawah sinar UV 254 dengan fase gerak n-Butanol;Asam asetat;Air (4;1;5v/v)dan dengan fase diam silika gel GF 254.
- Gambar. 5. Profil Kromatografi Lapis Tipis Mahkota dewa dibawah sinar UV 366 dengan fase gerak n-Butanol;Asam asetat;Air (4;1;5v/v)dan dengan fase diam silika gel GF 254.



Gambar 6



Gambar 7



Gambar 8

- Gambar .6. Profil Kromatografi Lapis Tipis infusa buah Mahkota dewa murni dengan eluen n-Butanol:Asam asetat:Water (4:1:5 v/v) dengan fase diam silika gel 254 GF dan dengan pereaksi berturut-turut : a.pereaksi Dragendorff, b.pereaksi Anisaldehydam-asam sulfat c. pereaksi FeCl_3
- Gambar. 7. Profil Kromatografi Lapis Tipis infusa buah Mahkota dewa murni dibawah sinar UV 254 dengan fase gerak n-Butanol;Asam asetat;Air (4;1;5v/v)dan dengan fase diam silika gel GF
- Gambar. 8. Profil Kromatografi Lapis Tipis infusa buah Mahkota dewa murni dibawah sinar UV 366 dengan fase gerak n-Butanol;Asam asetat;Air (4;1;5v/v)dan dengan fase diam silika gel GF 254

B. Penetapan Dosis

Peringkat dosis yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh dengan melakukan percobaan pendahuluan atau orientasi, yaitu dengan cara pemberian sediaan uji infusa buah mahkota dewa dengan dosis yang setara dengan dosis terapi yang biasa digunakan pada manusia dengan tetap memperhatikan volume maksimum yang masih boleh diberikan kepada tikus yaitu 800 mg/kg BB. Pemberian sediaan dengan dosis 800 mg/kg BB ternyata tidak menimbulkan kematian pada hewan uji. Dari peringkat dosis terapi tadi maka dibuat satu peringkat di atasnya dengan faktor pembagian tetap yaitu 2. Hasil dari orientasi diperoleh tiga kelompok peringkat dosis yaitu 400, 800, dan 1600 mg/kg BB. Untuk kelompok kontrol negatif, hewan uji diberi infusa buah mahkota dewa dosis tertinggi yaitu 1600 mg/kg BB tanpa pemberian suspensi teofilin. Dilakukan juga percobaan pendahuluan untuk mencari dosis subtoksik dan dosis toksik teofilin, dari hasil orientasi didapatkan dosis subtoksik teofilin adalah 190 mg/kg BB dan dosis toksik teofilin adalah 250 mg/kg BB.

C. Potensi Ketoksikan Akut

Seperti tersaji pada tabel I, infusa buah mahkota dewa dosis 1600 mg/kg BB tidak menyebabkan kematian pada hewan uji (persen kematian 0 %) berarti infusa yang digunakan sampai peringkat dosis tertinggi tidak menunjukkan ketoksikan akut yang berarti.

Angka kematian tikus setelah pemberian suspensi teofilin dalam CMC 5 % dengan dosis 190 mg/kg BB, ditemukan sebesar 40 %. Berarti pemberian teofilin

sendiri dengan dosis yang dicoba mampu menunjukkan ketoksikan akut yang berarti. Dosis teofilin tersebut kemudian diacu sebagai dosis teofilin subtoksik.

Selanjutnya 6 hari sebelum pemberian teofilin dosis subtoksik, tikus diberi pra perlakuan infusa buah mahkota dewa dosis 400; 800; 1600 mg/kg BB berturut-turut angka kematian menjadi 0 %; 20 %; dan 30 %, relatif terhadap angka kematian tikus setelah pemberian teofilin saja. Temuan ini menunjukkan bahwa praperlakuan infusa buah mahkota dewa dosis 400 mg/kg BB sampai dengan 1600 mg/kg BB mampu menghambat atau menurunkan toksisitas teofilina. Angka kematian tikus terngsang teofilin setelah praperlakuan infusa buah Mahkota Dewa dosis 400 – 1600 mg/kg BB menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($P > 0,05$; $r = 0,929$) Berarti kinerja infusa buah Mahkota Dewa menurunkan ketoksikan akut teofilin kemungkinan besar tidak memperlihatkan fenomena bergantung dosis.

Tabel I. Angka kematian tikus karena teofilin dosis subtoksik setelah pra perlakuan infusa buah mahkota dewa

Kelompok	Perlakuan		Jumlah		Persen kematian
	Infusa buah MD (mg/kgBB)	Teofilin (mg/kgBB)	Tikus	Mati	
I	1600	—	10	0	0
II	—	190	10	4	40
III	400	190	10	0	0
IV	800	190	10	2	20
V	1600	190	10	3	30

Demikian pula pada pemberian suspensi teofilin dalam CMC 5 % dengan dosis 250 mg/kg BB yang diacu sebagai dosis toksik atau dosis letal teofilin

karena menyebabkan kematian pada seluruh hewan uji (angka kematian 100 %). Pra perlakuan infusa mahkota dewa dosis 400 mg/kg BB sampai dengan 1600 mg/kg BB selama 6 hari berturut-turut menyebabkan angka kematian tikus turun menjadi 30 %; 30 %; 50 %. Dari hasil analisis korelasi-regresi antara peringkat dosis praperlakuan infusa buah Mahkota Dewa dan angka kematian tikus terangsang teofilin juga menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($P > 0,05$; $r : 945$). Berarti kinerja infusa buah Mahkota Dewa menurunkan ketoksikan akut teofilin kemungkinan besar tidak memperlihatkan fenomena bergantung dosis. Hasil pengamatan terhadap hewan uji dapat dilihat pada tabel II sebagai berikut

Tabel II. Angka kematian tikus karena teofilin dosis toksik setelah pra perlakuan infusa buah mahkota dewa

Kelompok	Perlakuan		Jumlah		Persen Kematian
	Infusa buah MD (mg/kgBB)	Teofilin (mg/kgBB)	Tikus	Mati	
I	1600	—	10	0	0
II	—	250	10	10	100
III	400	250	10	3	30
IV	800	250	10	3	30
V	1600	250	10	5	50

Penurunan toksisitas teofilin setelah praperlakuan ekstrak mengkudu kemungkinan disebabkan karena adanya induksi produksi enzim sitokrom P-450 oleh senyawa yang terdapat dalam infusa buah mahkota dewa. Dimana keefektifan sistem perubahan hayati teofilin (oksidasi sitokrom P-450), sangat menentukan potensi ketoksikan akut teofilin. Dengan demikian, pemberian infusa

buah mahkota dewa sebelum pemberian teofilin kemungkinan besar akan meningkatkan keefektifan sistem perubahan hayati teofilin, sehingga akan mengakibatkan meningkatnya laju eliminasi teofilin (bersih hati : hepatic clearance) dalam bentuk metabolik ke dalam air kencing. Lebih lanjut hal ini menyebabkan menurunnya keberadaan teofilin utuh di dalam darah sehingga akan terjadi penurunan potensi ketoksikan akutnya.

C. Pengamatan Gejala Toksik

Pengamatan kualitatif terhadap gejala-gejala toksik yang mungkin timbul dilakukan terus-menerus pada 3 jam pertama dan sesering mungkin selama 24 jam setelah pemberian sediaan uji. Hasil pemeriksaan kualitatif gejala-gejala toksik hewan uji teringkas pada tabel berikut :

Tabel III. Hasil pemeriksaan kualitatif gejala-gejala toksik tikus jantan setelah pemberian praperlakuan sediaan infusa buah Mahkota dewa dan suspensi teofilin secara oral

Kelompok	Perlakuan	n	Gejala Toksik
I	kontrol infusa buah Mahkota dewa dosis 1600mg/kgBB	10	—
II	Kontrol teofilin dosis 190 mg/kgBB	10	+
III	Kontrol teofilin dosis 250 mg/kg BB	10	+
IV	Infusa buah Mahkota dewa dosis 400 mg/kgBB + teofilin dosis 190 mg/kgBB	10	+
V	Infusa buah Mahkota dewa dosis 800 mg/kgBB + teofilin dosis 190 mg/kgBB	10	+
VI	Infusa buah Mahkota dewa dosis 1600 mg/kgBB + teofilin dosis 190 mg/kgBB	10	+

Kelompok	Perlakuan	n	Gejala Toksik
VII	Infusa buah Mahkota dewa dosis 400 mg/kgBB + teofilin dosis 250 mg/kgBB	10	+
VIII	Infusa buah Mahkota dewa dosis 800 mg/kgBB + teofilin dosis 250 mg/kgBB	10	+
IX	Infusa buah Mahkota dewa dosis 1600 mg/kgBB + teofilin dosis 250 mg/kgBB	10	+

Keterangan : (-) tidak menunjukkan gejala toksik
(+) menunjukkan gejala toksik

Pengamatan terlebih dahulu mempelajari kebiasaan hewan uji untuk menghindari subyektivitas dalam pengamatan sehingga dapat mengenali adanya perubahan atau gejala toksik yang muncul setelah pemberian sediaan uji. Gejala toksik yang diamati meliputi perilaku, gerakan (menjilat, menggaruk, kedutan, tremor, menggeliat, konvulsi keterpaksaan gerak), kereaktifan terhadap rangsang (keberangasan, kepasifan, anestasia), pernafasan, bulu dan kondisi umum (makan, minum dan kematian).

Dari tabel III memperlihatkan bahwa pada kelompok I (kontrol Mahkota dewa) tidak menunjukkan gejala toksik yang berarti, sedangkan pada kelompok II (kontrol teofilin dosis 190 mg/kgBB) menunjukkan adanya gejala-gejala toksik yang mempengaruhi perubahan perilaku hewan uji tetapi intensitas gejala yang timbul tidak sesering seperti yang terjadi pada kelompok III (kontrol teofilin dosis 250 mg/kgBB). Kemudian pengamatan yang sama juga dilakukan terhadap kelompok IV, V, dan VI, dimana pada ketiga kelompok ini diberikan suspensi teofilin dengan dosis yang sama yaitu 190 mg/kgBB dan diberi praperlakuan infusa buah Mahkota dewa dengan peringkat dosis yang berbeda, dari hasil

pengamatan diperoleh hasil, semakin tinggi peringkat dosis infusa buah Mahkota dewa maka semakin tinggi pula intensitas gejala toksik yang timbul sehingga akan mempengaruhi jumlah kematian pada masing-masing kelompok (Semakin besar peringkat dosis infusa buah Mahkota dewa maka semakin besar pula jumlah kematian hewan uji), hal ini dapat dilihat pada tabel I. Hasil yang sama juga diperoleh pada pengamatan kelompok VII, VIII, dan IX, dimana pada ketiga kelompok ini diberikan suspensi teofilin dengan dosis 250 mg/kgBB dan diberi praperlakuan infusa buah Mahkota dewa dengan peringkat dosis yang berbeda, dari hasil pengamatan diperoleh hasil bahwa semakin tinggi peringkat dosis infusa buah Mahkota dewa maka semakin tinggi pula intensitas gejala toksik yang timbul sehingga akan mempengaruhi jumlah kematian pada masing-masing kelompok (Semakin besar peringkat dosis infusa buah Mahkota dewa maka semakin besar pula jumlah kematian hewan uji), hal ini dapat dilihat pada tabel II.

D. Pemeriksaan Histopatologi

Pemeriksaan histopatologi terhadap organ-organ vital (jantung, paru-paru, hati, ginjal, testis, lambung dan usus) dilakukan untuk melihat adanya kerusakan tingkat seluler yang tidak tampak oleh pengamatan makroskopik. Hal ini bermanfaat untuk memperkirakan spektrum efek toksik yang timbul akibat pemberian sediaan larutan infusa buah mahkota dewa.

Dari hasil pemeriksaan histopatologi yang dilakukan terhadap organ jantung, paru-paru, hati, ginjal, testis, lambung dan usus dalam waktu 7 hari setelah pemejaman mulai dari dosis terendah, yaitu 400 mg/kg BB, sampai dosis

tertinggi, yaitu 1600 mg/kg BB, ternyata tidak menunjukkan adanya perubahan yang bermakna dibandingkan dengan kontrol. Hasil pemeriksaan histopatologi dapat dilihat pada tabel IV dan V.

Tabel IV dan V menunjukkan bahwa pemberian praperlakuan infusa buah mahkota dewa selama 6 hari yang kemudian dilanjutkan pemberian suspensi teofilin pada hari ke-7 tidak menyebabkan perubahan histopatologi organ yang berarti dibandingkan dengan kontrol. Dari hasil pemeriksaan histopatologi terhadap organ tikus jantan pada hari ke-8 ternyata tidak menunjukkan kerusakan, semua organ normal, kecuali pada kelompok Mahkota dewa dosis 1600 mg/kg BB dan teofilin dosis 250 mg/kgBB yaitu terdapat Degenerasi hidropik dan Kongesti pada organ hati. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa pemberian sediaan infusa buah mahkota dewa tidak menimbulkan efek toksik yang merusak jantung, paru-paru, ginjal, testis, lambung dan usus, karena tidak memperlihatkan adanya spektrum efek toksik yang berarti setelah dibandingkan dengan kontrol.

Tabel IV. Hasil pemeriksaan histopatologi organ tikus jantan pra perlakuan mahkota dewa dan perlakuan teofilin dengan dosis 190 mg/kg BB.

No	Kelompok	n	Organ						
			Jantung	Testis	Paru ²	Ginjal	Hati	Lambung	Usus
1	Kontrol Mahkota dewa 1600 mg/kg BB	2	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
2	Kontrol teofilin 190 mg/kg BB	2	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
3	Infusa Mahkota dewa 400 mg/kg BB + Teofilin	2	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
4	Infusa Mahkota dewa 800 mg/kg BB + Teofilin	2	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
5	Infusa Mahkota dewa 1600 mg/kg BB + Teofilin	2	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p

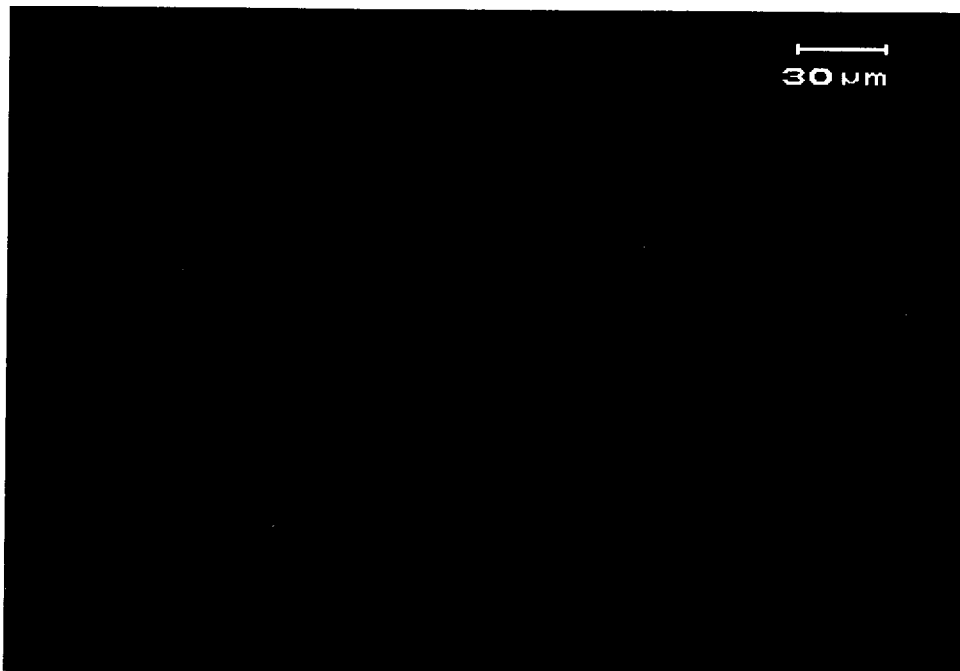
Tabel VI. Hasil pemeriksaan histopatologi organ tikus jantan pra perlakuan mahkota dewa dan perlakuan teofilin dengan dosis 250 mg/kg BB.

No	Kelompok	n	Organ						
			Jantung	Testis	Paru ²	Ginjal	Hati	Lambung	Usus
1	Kontrol Mahkota dewa 1600 mg/kg BB	2	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
2	Kontrol teofilin 190 mg/kg BB	2	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
3	Infusa Mahkota dewa 400 mg/kg BB + Teofilin	2	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
4	Infusa Mahkota dewa 800 mg/kg BB + Teofilin	2	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p
5	Infusa Mahkota dewa 1600 mg/kg BB + Teofilin	2	t.a.p	t.a.p	t.a.p	t.a.p	D K	t.a.p	t.a.p

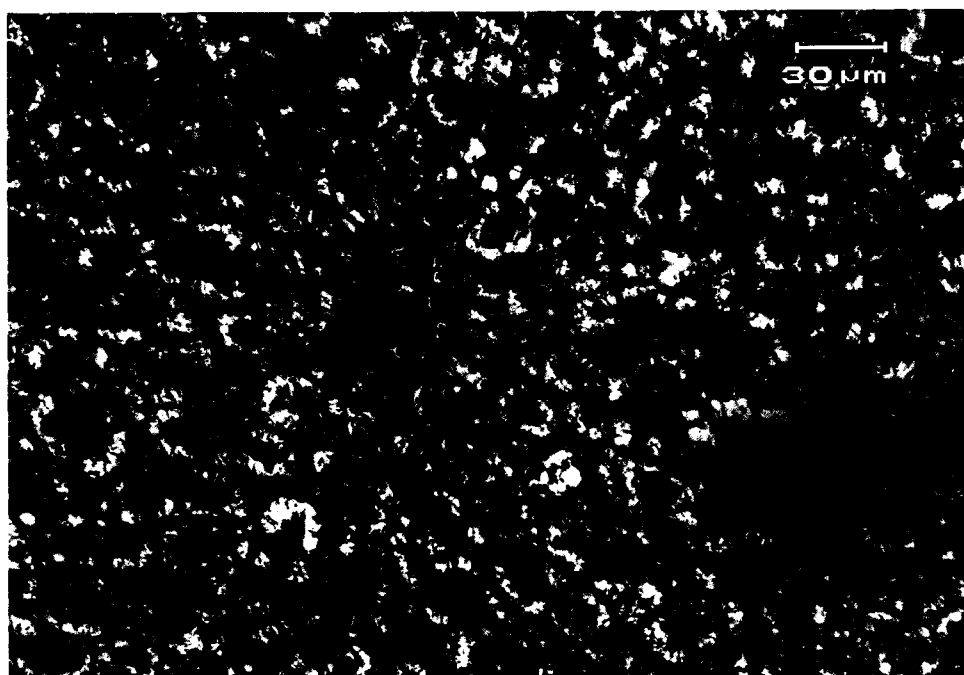
Keterangan : t.a.p : tidak ada perubahan

D : Degenerasi hidropik

K : Kongesti

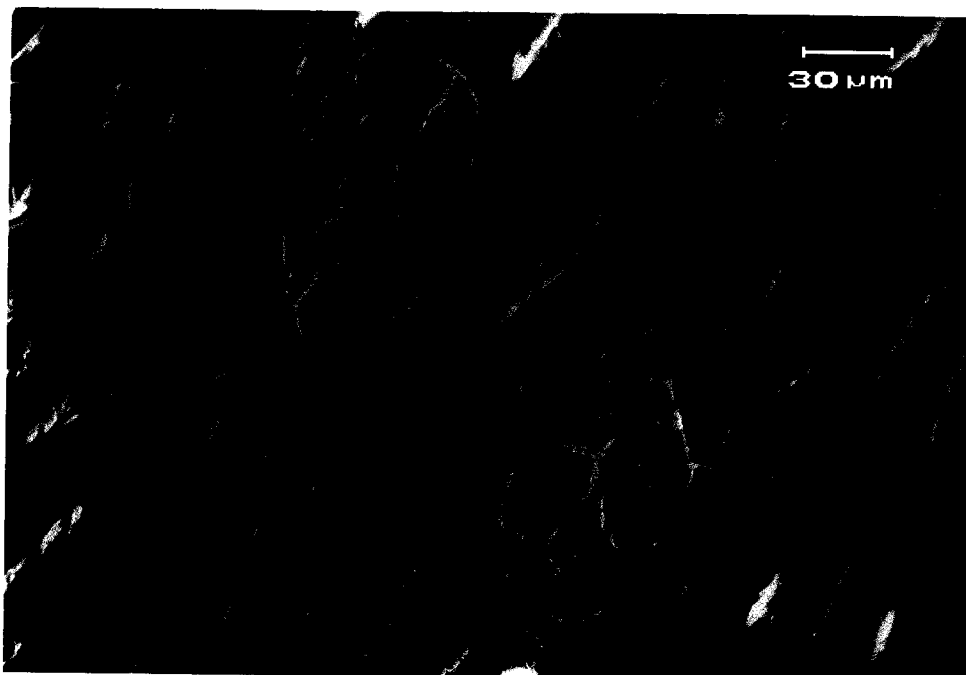


Gambar 9. Irisan melintang jaringan hati tikus jantan normal setelah pemberian infusa Mahkota dewa dosis 1600 mg/kg BB selama 6 hari berturut-turut, pengecatan dengan hematoksin dan eosin, perbesaran 10x20 kali. a. sel hati, b. vena centralis.

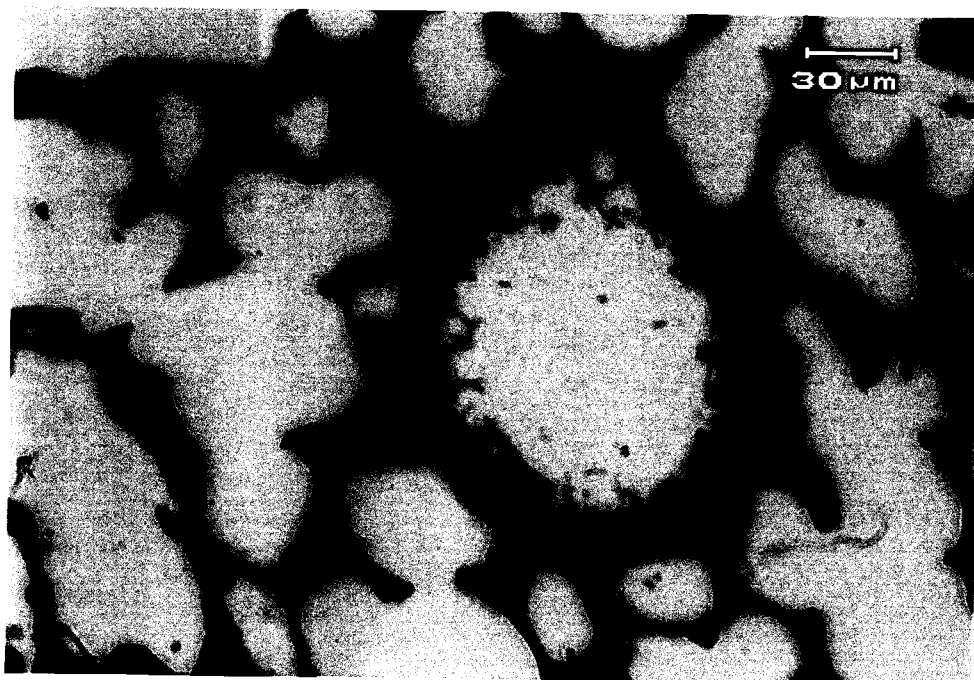


Gambar 10. Irisan melintang jaringan hati tikus jantan setelah pemberian infusa Mahkota dewa selama 6 hari berturut-turut dosis 1600 mg/kg BB dan suspensi teofilin dosis 250 mg/Kg BB pada hari ke-7, pengecatan dengan hematoksin dan eosin, perbesaran 10x20 kali. a. Kongesti, b. Degenerasi hidropik.

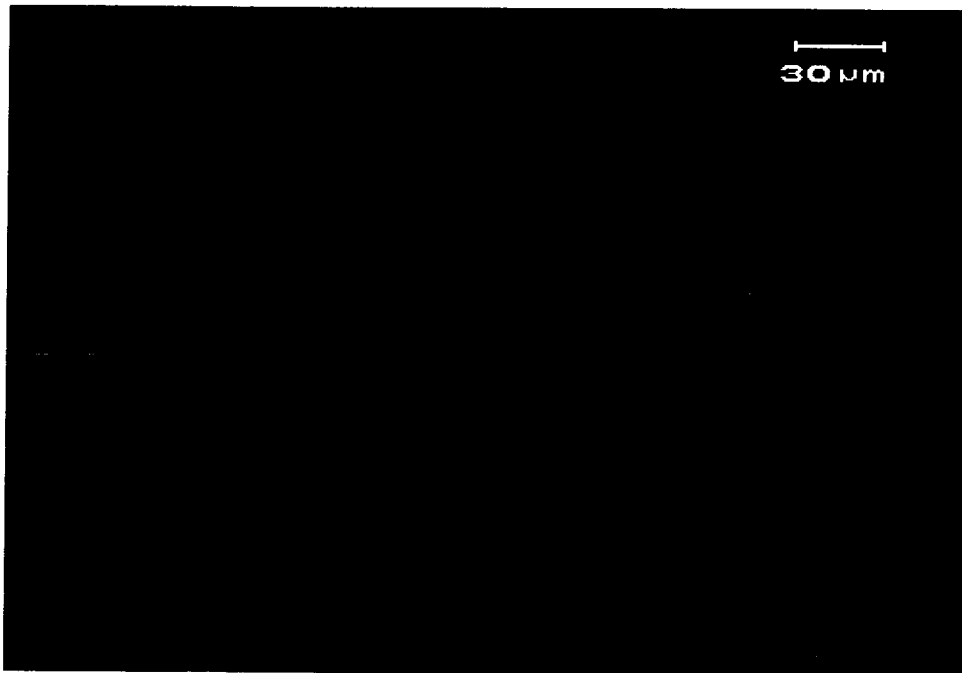




Gambar 11. Irisan melintang jaringan ginjal tikus jantan normal setelah pemberian infusa Mahkota dewa dosis 1600 mg/kg BB selama 6 hari berturut-turut, pengecatan dengan hematoksilin dan eosin, perbesaran 10x20 kali. a. glomerulus, b. tubulus, c. pembuluh darah.



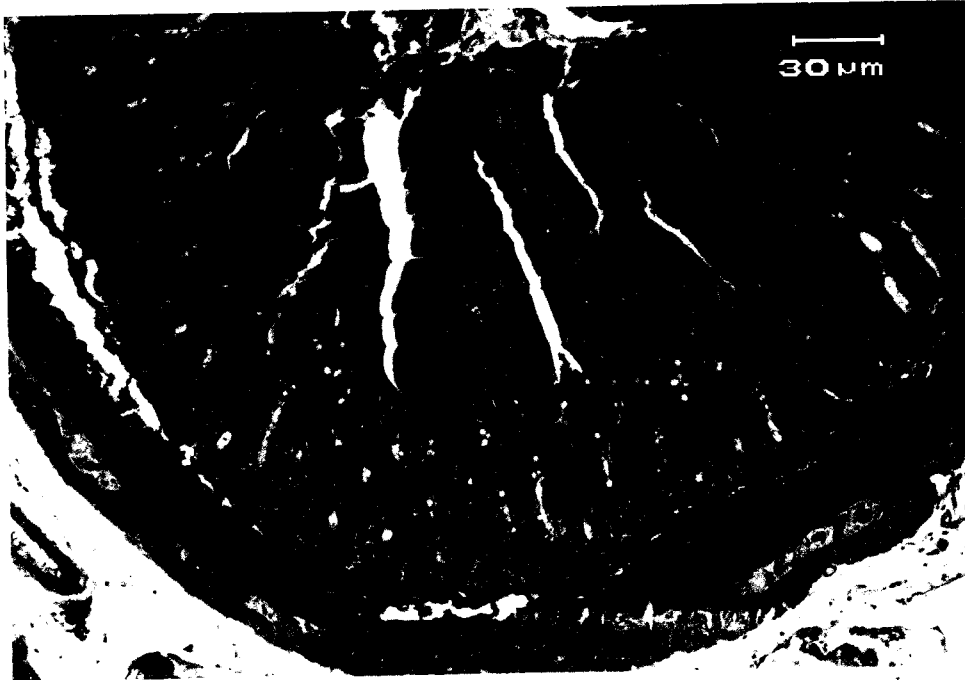
Gambar 12. Irisan melintang jaringan paru-paru tikus jantan normal setelah pemberian infusa Mahkota dewa dosis 1600 mg/kg BB selama 6 hari berturut-turut, pengecatan dengan hematoksilin dan eosin, perbesaran 10x20 kali. a. alveolus, b. bronkheolus



Gambar 13. Irisan melintang jaringan jantung tikus jantan normal setelah pemberian infusa Mahkota dewa dosis 1600 mg/kg BB selama 6 hari berturut-turut, pengecatan dengan hematoksilin dan eosin, perbesaran 10x20 kali. a. serabut otot jantung



Gambar 14. Irisan melintang jaringan lambung tikus jantan normal setelah pemberian infusa Mahkota dewa dosis 1600 mg/kg BB selama 6 hari berturut-turut, pengecatan dengan hematoksilin dan eosin, perbesaran 10x20 kali. a. tunika mukosa, b. tunika submukosa.



Gambar 15. Irisan melintang jaringan usus tikus jantan normal setelah pemberian infusa Mahkota dewa dosis 1600 mg/kg BB selama 6 hari berturut-turut, pengecatan dengan hematoksilin dan eosin, perbesaran 10x20 kali.



Gambar 16. Irisan melintang jaringan testis tikus jantan normal setelah pemberian infusa Mahkota dewa dosis 1600 mg/kg BB selama 6 hari berturut-turut dan, pengecatan dengan hematoksilin dan eosin, perbesaran 10x20 kali

BAB IV

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Berdasarkan atas data yang dikumpulkan, disimpulkan bahwa :

1. pemberian infusa buah Mahkota dewa dapat menurunkan ketoksikan akut teofilin pada tikus.
2. semakin tinggi dosis infusa buah Mahkota dewa, semakin tinggi pula persen kematian hewan uji.
3. hubungan antara dosis infusa buah Mahkota Dewa dan ketoksikan akut teofilin memperlihatkan hubungan yang linier.

B. Saran

Perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk mengetahui

1. bagaimana mekanisme infusa buah Mahkota dewa tersebut menurunkan toksisitas teofilin.
2. bagaimana absorpsi teofilin setelah praperlakuan infusa buah Mahkota dewa.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia* Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 90.
- AHFS DRUG INFORMATION, 2002, Book 8, American Society of Health-System Pharmacist, 3515–3522.
- Backer, A., dan Brink, 1996, *Flora of Java*, Vol. I, N.V.P Noordhoof, Groningen.
- Dollery, S.C. 1991. *Therapeutic Drugs*. Vol . 1. Churchill Livingstone: Edinburgh.
- Donatus, I. A., 1990, *Toksikologi Pangan*, Edisi I, PAU Pangan dan Gizi, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta, 4–11, 201.
- Eaton, D.L. and Klaassen C.D. 2001, Principles of Toxicology, In Klaassen C.D. (Ed), Cassarett dan Doull's toxicology : *The Basic Science of Poisons*, 6th . Ed, 25-26, Mc Graw-Hill, New York
- Ganiswara, S. G., 1995, *Farmakologi dan Terapi* Edisi IV, Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran. Universitas Indonesia, Jakarta, 226–233.
- Gibson, G. & Skett, P., 1991, *Pengantar Metabolisme Obat* Edisi I, UI Press, Jakarta, 87–88.
- Grygiel, J.J., Miners, J.O., Drew, R., and Bierkett, D.J. 1984. *Differential effects of Cimetidine on Theophylline metabolic pathway*. Eur.J Clin. Pharmacol.
- Harmanto, N., 2001, *Mahkota Dewa Obat Pusaka Para Dewa*, Agro Media Pustaka, Jakarta, 7–13.
- Hodgson, E., Levi, P.P., 2000, *A Text Book of Modern Toxicology*, Toxicologi Program North Caroline State University Raleigh, MC Graw Higher Education, North Caroline, 161.
- Hubeis, A. A., 1983, *Teofilin Studi Eksperimental Profil Farmakokinetik*, Airlangga University Press, Surabaya.
- Jokosuyono, Y.P., 1979, *Obat dan Masalahnya*, Penerbit Yayasan Kanisius, Yogyakarta.

- Lisdawati, V., 2002 Buah Makutadewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff) Boerl.) Toksisitas, efek antioksidan dan efek antikanker Berdasarkan Uji Penapisan Farmakologi, www.mahkotadewa.com
- Loomis, T.A., 1978, *Toksikologi Dasar*, diterjemahkan oleh Donatus, I.A., Edisi III, IKIP Semarang Press, Semarang, 22, 225–226, 228, 233.
- Mardisiswojo, S., dan Rajakmangunsudarso, H., 1985, *Cabe Puyang Warisan Nenek Moyang*, cetakan I, PN Balai Pustaka, Jakarta, 160–161.
- Notari, P. E., 1986, *Pharmacokinetics Applications in Clinical Practice (Biopharmaceutic and Clinical Pharmacokinetics)* 4th ed, Marcel and Dekker Inc, New York.
- Primsa, E., 2002, *Efek Hipoglikemik Infusa Simplisa Daging Buah Mahkota Dewa (phaleria macrocarpa (Scheff) Boerl.) pada Tikus Putih Jantan*, Skripsi, Fakultas Farmasi, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta.
- Saptari, D., 2003, *Toksisitas Akut Oral Isolat X Daun Mahkota Dewa (phaleria macrocarpa (Scheff) Boerl.) pada Mencit Betina (mus musculus) Galur Balb/C*, Skripsi, Fakultas Farmasi, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta.
- Sutanti, E., 2002. Buah dan daun (*Phaleria macrocarpa* (Scheff) Boerl.) : *Brine Shrimp Lethality Test dan profil kromatogram infus serta Pemeriksaan Identitas Mikroskopi*, 59, Skripsi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.SS
- Syamsuhidayat, S.S., Hutapea, J.P., 1991 *Inventaris Tanaman Obat Indonesia* Edisi I, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, DEPKES RI, Jakarta, 390–391.
- Wahyuningsih, T., 2003, *Profil Disolusi Teofilin dari Tablet Lepas Lambat Teofilin dengan Matriks Intragranular Methocel K₄M Premium*, Skripsi, Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta.
- Van Steenis, C.G.G.J, 1975, *Flora Untuk Sekolah Di Indonesia*, PT. Pradnya Paramita, Jakarta, 398–399.
- Wijayakusuma, H., dan Dalimarta, S., 1995, *Ramuan Tradisional Untuk Pengobatan Darah Tinggi*, Penebar Swadaya, Jakarta, 62.
- Wijayakusuma, H., Dalimarta S, Wirian A.S., 1996, *Tanaman Berkhasiat Obat di Indonesia* Jilid IV, Pustaka Kartini, Jakarta, 108–112, 118–121.

Lampiran 1. Perhitungan dosis Mahkota dewa

Nama sediaan	: TEH RACIK MAHKOTA DEWA IBOE TJIPTO
Bentuk Sediaan	: Simplisia kering
Dosis Terapi	: 2 sendok makan simplisia direbus dalam 2 gelas air, dalam penelitian ini simplisia kering tersebut diberikan dalam bentuk infusa sehingga dosisnya sebagai berikut: 10 bagian simplisia direbus dalam 100 bagian air pada suhu 90° selama 15 menit. Dari orientasi diperoleh dosis terapi 800 mg/kg BB
Faktor Perkalian	: 2
Peringkat Dosis	: Kelompok I : 400 mg/kg BB Kelompok II : 800 mg/kg BB Kelompok III : 1600 mg/kg BB

Lampiran 2.a Regresi-korelasi antara Mahkota dewa dengan teofilin 190 mg/kg BB

Regression

Variables Entered/Removed^a

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	DOSISMD ^a	.	Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: ANGKMATI

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,929 ^a	,862	,724	8,018

a. Predictors: (Constant), DOSISMD

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	402,381	1	402,381	6,259	,242 ^a
	Residual	64,286	1	64,286		
	Total	466,667	2			

a. Predictors: (Constant), DOSISMD

b. Dependent Variable: ANGKMATI

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	-5,000	9,820		-,509	,700
	DOSISMD	2,321E-02	,009	,929	2,502	,242

a. Dependent Variable: ANGKMATI

Lampiran 2.b. Regresi-korelasi antara Mahkota dewa dengan teofilin 190 mg/kg BB

Regression

Variables Entered/Removed^a

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	DOSISMD ^b		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: ANGKMATI

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,982 ^a	,964	,929	5,345

a. Predictors: (Constant), DOSISMD

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	771,429	1	771,429	27,000	,121 ^a
	Residual	28,571	1	28,571		
	Total	800,000	2			

a. Predictors: (Constant), DOSISMD

b. Dependent Variable: ANGKMATI

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1,742E-15	6,547		,000	1,000
	DOSISMD	3,214E-02	,006	,982	5,196	,121

a. Dependent Variable: ANGKMATI

Lampiran 3.a. Hasil pengamatan kualitatif gejala-gejala toksik tikus jantan kelompok praperlakuan infusa Mahkota dewa dosis 400 mg/kg BB dan suspensi teofilin dosis 190 mg/kg BB.

Pengamatan	Perilaku	Hari ke (+ / -)						
		1	2	3	4	5	6	7
Perilaku	Perubahan sikap	-	-	-	-	-	-	+
	Vokalisasi	-	-	-	-	-	-	-
Gerakan	Gelisah	-	-	-	-	-	-	+
	Menjilat	-	-	-	-	-	-	+
	Menggaruk	-	-	-	-	-	-	+
	Kedutan	-	-	-	-	-	-	-
	Termor	-	-	-	-	-	-	-
	Menggeliat	-	-	-	-	-	-	+
	Ataksia	-	-	-	-	-	-	-
	Paralisis	-	-	-	-	-	-	-
Kereaktifan terhadap rangsang	Konvulsi	-	-	-	-	-	-	-
	Keterpaksaan gerak	-	-	-	-	-	-	-
	Keberangkatan	-	-	-	-	-	-	-
	Kepasifan	-	-	-	-	-	-	+
Refleks serebral dan spinal	Anestesia	-	-	-	-	-	-	+
	Hiperestesia	-	-	-	-	-	-	-
	Lemah/tidak ada	-	-	-	-	-	-	-
Ukuran pupil	Mosis	-	-	-	-	-	-	-
	Midriasis	-	-	-	-	-	-	-
Sekresi	Salivasi	-	-	-	-	-	-	-
	Lakrimasi	-	-	-	-	-	-	-
Napas	Bradipnea	-	-	-	-	-	-	-
	Dipsnea	-	-	-	-	-	-	-
Palpitasi kardiak	Bradikardia	-	-	-	-	-	-	-
	Aritmia	-	-	-	-	-	-	-
	Takikardia	-	-	-	-	-	-	-
Kulit	Pucat	-	-	-	-	-	-	-
	Kemerahan	-	-	-	-	-	-	-
	Eritema	-	-	-	-	-	-	-
	Oedem	-	-	-	-	-	-	-
	Melepuh	-	-	-	-	-	-	-
Rambut	Rontok	-	-	-	-	-	-	+
Kondisi umum	Makan sedikit	-	-	-	-	-	-	+
	Tidak makan	-	-	-	-	-	-	-
	Kematian	-	-	-	-	-	-	+

Lampiran 3.b. Hasil pengamatan kualitatif gejala-gejala toksik tikus jantan kelompok praperlakuan infusa Mahkota dewa dosis 800 mg/kg BB dan suspensi teofilin dosis 190 mg/kg BB.

Pengamatan	Perilaku	Hari ke (+ / -)						
		1	2	3	4	5	6	7
Perilaku	Perubahan sikap	-	-	-	-	-	-	+
	Vokalisasi	-	-	-	-	-	-	-
Gerakan	Gelisah	-	-	-	-	-	-	+
	Menjilat	-	-	-	-	-	-	+
	Menggaruk	-	-	-	-	-	-	+
	Kedutan	-	-	-	-	-	-	-
	Termor	-	-	-	-	-	-	-
	Menggeliat	-	-	-	-	-	-	+
	Ataksia	-	-	-	-	-	-	-
	Paralisis	-	-	-	-	-	-	-
Kereaktifan terhadap	Konvulsi	-	-	-	-	-	-	-
Rangsang	Keterpaksaan gerak	-	-	-	-	-	-	-
	Keberangkatan	-	-	-	-	-	-	-
	Kepasifan	-	-	-	-	-	-	+
Refleks serebral dan	Anestesia	-	-	-	-	-	-	+
Spinal	Hiperestesia	-	-	-	-	-	-	-
	Lemah/tidak ada	-	-	-	-	-	-	-
Ukuran pupil	Mosis	-	-	-	-	-	-	-
	Midriasis	-	-	-	-	-	-	-
Sekresi	Salivasi	-	-	-	-	-	-	-
	Lakrimasi	-	-	-	-	-	-	-
Napas	Bradipnea	-	-	-	-	-	-	-
	Dipsnea	-	-	-	-	-	-	-
Palpitasi kardiak	Bradikardia	-	-	-	-	-	-	-
	Aritmia	-	-	-	-	-	-	-
	Takikardia	-	-	-	-	-	-	-
Kulit	Pucat	-	-	-	-	-	-	-
	Kemerahan	-	-	-	-	-	-	-
	Eritema	-	-	-	-	-	-	-
	Oedem	-	-	-	-	-	-	-
	Melepuh	-	-	-	-	-	-	-
Rambut	Rontok	-	-	-	-	-	-	+
Kondisi umum	Makan sedikit	-	-	-	-	-	-	+
	Tidak makan	-	-	-	-	-	-	-
	Kematian	-	-	-	-	-	-	+

Lampiran 3.c. Hasil pengamatan kualitatif gejala-gejala toksik tikus jantan kelompok praperlakuan infusa Mahkota dewa dosis 1600 mg/kg BB dan suspensi teofilin dosis 190 mg/kg BB.

Pengamatan	Perilaku	Hari ke (+ / -)						
		1	2	3	4	5	6	7
Perilaku	Perubahan sikap	-	-	-	-	-	-	+
	Vokalisasi	-	-	-	-	-	-	-
Gerakan	Gelisah	-	-	-	-	-	-	+
	Menjilat	-	-	-	-	-	-	+
	Menggaruk	-	-	-	-	-	-	+
	Kedutan	-	-	-	-	-	-	-
	Termor	-	-	-	-	-	-	-
	Menggeliat	-	-	-	-	-	-	+
	Ataksia	-	-	-	-	-	-	-
	Paralisis	-	-	-	-	-	-	-
Kereaktifan terhadap	Konvulsi	-	-	-	-	-	-	-
Rangsang	Keterpaksaan gerak	-	-	-	-	-	-	-
	Keberangkatan	-	-	-	-	-	-	-
	Kepasifan	-	-	-	-	-	-	+
Refleks serebral dan	Anestesia	-	-	-	-	-	-	+
Spinal	Hiperestesia	-	-	-	-	-	-	-
	Lemah/tidak ada	-	-	-	-	-	-	-
Ukuran pupil	Mosis	-	-	-	-	-	-	-
	Midriasis	-	-	-	-	-	-	-
Sekresi	Salivasi	-	-	-	-	-	-	-
	Lakrimasi	-	-	-	-	-	-	-
Napas	Bradipnea	-	-	-	-	-	-	-
	Dipsnea	-	-	-	-	-	-	-
Palpitasi kardiak	Bradikardia	-	-	-	-	-	-	-
	Aritmia	-	-	-	-	-	-	-
	Takikardia	-	-	-	-	-	-	-
Kulit	Pucat	-	-	-	-	-	-	-
	Kemerahan	-	-	-	-	-	-	-
	Eritema	-	-	-	-	-	-	-
	Oedem	-	-	-	-	-	-	-
	Melepuh	-	-	-	-	-	-	-
Rambut	Rontok	-	-	-	-	-	-	+
Kondisi umum	Makan sedikit	-	-	-	-	-	-	+
	Tidak makan	-	-	-	-	-	-	-
	Kematian	-	-	-	-	-	-	+

Lampiran 3.d. Hasil pengamatan kualitatif gejala-gejala toksik tikus jantan kelompok praperlakuan infusa Mahkota dewa dosis 400 mg/kg BB dan suspensi teofilin dosis 250 mg/kg BB.

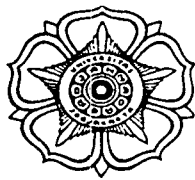
Pengamatan	Perilaku	Hari ke (+ / -)						
		1	2	3	4	5	6	7
Perilaku	Perubahan sikap	-	-	-	-	-	-	+
	Vokalisasi	-	-	-	-	-	-	-
Gerakan	Gelisah	-	-	-	-	-	-	+
	Menjilat	-	-	-	-	-	-	+
	Menggaruk	-	-	-	-	-	-	+
	Kedutan	-	-	-	-	-	-	-
	Termor	-	-	-	-	-	-	-
	Menggeliat	-	-	-	-	-	-	+
	Ataksia	-	-	-	-	-	-	-
	Paralisis	-	-	-	-	-	-	-
Kereaktifan terhadap	Konvulsi	-	-	-	-	-	-	-
Rangsang	Keterpaksaan gerak	-	-	-	-	-	-	-
	Keberangkatan	-	-	-	-	-	-	-
	Kepasifan	-	-	-	-	-	-	+
Refleks serebral dan	Anestesia	-	-	-	-	-	-	+
Spinal	Hiperestesia	-	-	-	-	-	-	-
	Lemah/tidak ada	-	-	-	-	-	-	-
Ukuran pupil	Mosis	-	-	-	-	-	-	-
	Midriasis	-	-	-	-	-	-	-
Sekresi	Salivasi	-	-	-	-	-	-	-
	Lakrimasi	-	-	-	-	-	-	-
Napas	Brapdipnea	-	-	-	-	-	-	-
	Dipsnea	-	-	-	-	-	-	-
Palpitasi kardiak	Bradikardia	-	-	-	-	-	-	-
	Aritmia	-	-	-	-	-	-	-
	Takikardia	-	-	-	-	-	-	-
Kulit	Pucat	-	-	-	-	-	-	-
	Kemerahan	-	-	-	-	-	-	-
	Eritema	-	-	-	-	-	-	-
	Oedem	-	-	-	-	-	-	-
	Melepuh	-	-	-	-	-	-	-
Rambut	Rontok	-	-	-	-	-	-	+
Kondisi umum	Makan sedikit	-	-	-	-	-	-	+
	Tidak makan	-	-	-	-	-	-	-
	Kematian	-	-	-	-	-	-	+

Lampiran 3.e. Hasil pengamatan kualitatif gejala-gejala toksik tikus jantan kelompok praperlakuan infusa Mahkota dewa dosis 800 mg/kg BB dan suspensi teofilin dosis 250 mg/kg BB.

Pengamatan	Perilaku	Hari ke (+ / -)						
		1	2	3	4	5	6	7
Perilaku	Perubahan sikap	-	-	-	-	-	-	+
	Vokalisasi	-	-	-	-	-	-	-
Gerakan	Gelisah	-	-	-	-	-	-	+
	Menjilat	-	-	-	-	-	-	+
	Menggaruk	-	-	-	-	-	-	+
	Kedutan	-	-	-	-	-	-	-
	Termor	-	-	-	-	-	-	-
	Menggeliat	-	-	-	-	-	-	+
	Ataksia	-	-	-	-	-	-	-
	Paralisis	-	-	-	-	-	-	-
Kereaktifan terhadap	Konvulsi	-	-	-	-	-	-	-
Rangsang	Keterpaksaan gerak	-	-	-	-	-	-	-
	Keberangkatan	-	-	-	-	-	-	-
	Kepasifan	-	-	-	-	-	-	+
Refleks serebral dan	Anestesia	-	-	-	-	-	-	+
Spinal	Hiperestesia	-	-	-	-	-	-	-
	Lemah/tidak ada	-	-	-	-	-	-	-
Ukuran pupil	Mosis	-	-	-	-	-	-	-
	Midriasis	-	-	-	-	-	-	-
Sekresi	Salivasi	-	-	-	-	-	-	-
	Lakrimasi	-	-	-	-	-	-	-
Napas	Bradipnea	-	-	-	-	-	-	-
	Dipsnea	-	-	-	-	-	-	-
Palpitasi kardiak	Bradikardia	-	-	-	-	-	-	-
	Aritmia	-	-	-	-	-	-	-
	Takikardia	-	-	-	-	-	-	-
Kulit	Pucat	-	-	-	-	-	-	-
	Kemerahan	-	-	-	-	-	-	-
	Eritema	-	-	-	-	-	-	-
	Oedem	-	-	-	-	-	-	-
	Melepuh	-	-	-	-	-	-	-
Rambut	Rontok	-	-	-	-	-	-	+
Kondisi umum	Makan sedikit	-	-	-	-	-	-	+
	Tidak makan	-	-	-	-	-	-	-
	Kematian	-	-	-	-	-	-	+

Lampiran 3.f. Hasil pengamatan kualitatif gejala-gejala toksik tikus jantan kelompok praperlakuan infusa Mahkota dewa dosis 1600 mg/kg BB dan suspensi teofilin dosis 250 mg/kg BB.

Pengamatan	Perilaku	Hari ke (+ / -)						
		1	2	3	4	5	6	7
Perilaku	Perubahan sikap	-	-	-	-	-	-	+
	Vokalisasi	-	-	-	-	-	-	-
Gerakan	Gelisah	-	-	-	-	-	-	+
	Menjilat	-	-	-	-	-	-	+
	Menggaruk	-	-	-	-	-	-	+
	Kedutan	-	-	-	-	-	-	-
	Termor	-	-	-	-	-	-	-
	Menggeliat	-	-	-	-	-	-	+
	Ataksia	-	-	-	-	-	-	-
	Paralisis	-	-	-	-	-	-	-
Kereaktifan terhadap	Konvulsi	-	-	-	-	-	-	-
Rangsang	Keterpaksaan gerak	-	-	-	-	-	-	-
	Keberangkatan	-	-	-	-	-	-	-
	Kepasifan	-	-	-	-	-	-	+
Refleks serebral dan	Anestesia	-	-	-	-	-	-	+
Spinal	Hiperestesia	-	-	-	-	-	-	-
	Lemah/tidak ada	-	-	-	-	-	-	-
Ukuran pupil	Mosis	-	-	-	-	-	-	-
	Midriasis	-	-	-	-	-	-	-
Sekresi	Salivasi	-	-	-	-	-	-	-
	Lakrimasi	-	-	-	-	-	-	-
Napas	Bradipnea	-	-	-	-	-	-	-
	Dipsnea	-	-	-	-	-	-	-
Palpitasi kardiak	Bradikardia	-	-	-	-	-	-	-
	Aritmia	-	-	-	-	-	-	-
	Takikardia	-	-	-	-	-	-	-
Kulit	Pucat	-	-	-	-	-	-	-
	Kemerahan	-	-	-	-	-	-	-
	Eritema	-	-	-	-	-	-	-
	Oedem	-	-	-	-	-	-	-
	Melepuh	-	-	-	-	-	-	-
Rambut	Rontok	-	-	-	-	-	-	+
Kondisi umum	Makan sedikit	-	-	-	-	-	-	+
	Tidak makan	-	-	-	-	-	-	-
	Kematian	-	-	-	-	-	-	+



Bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik
Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada
Sekip Utara Yogyakarta 55281
Telp. (0274) 902660 Fax (0274) 543120

Nomor:

Lamp.: Laporan Hasil Pemeriksaan Histopatologi

Kepada :

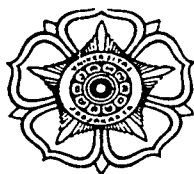
Yth M. Fairuz Aziz NIM.613082
Fakultas MIPA, jur. Farmasi, UII
DIY

Bersama ini kami sampaikan hasil pemeriksaan histopatologi organ mencit hasil
pemeriksaan penelitian dengan judul "Pengaruh Pra perlakuan Infusa Mahkota Dewa
Terhadap Ketoksikan Akut Teofilin"

Hasil pemeriksaan terlampir.

Yogyakarta, 28 Agustus 2004

Drh. Retno Murwanti MP
NIP. 132232744



Bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik
Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

Sekip Utara Yogyakarta 55281
Telp. (0274) 902660 Fax (0274) 543120

LAPORAN HASIL PEMERIKSAAN HISTOPATOLOGI

Judul Penelitian : Pengaruh Pra perlakuan Infusa Mahkota Dewa Terhadap Ketoksikan Akut Teofilin

Patologist : drh. Retno Murwanti MP.

Hasil :

No.	Kode	Ket.	Organ						
			Paru	Jantung	Hati	Lambung	Usus	Ginjal	Testis
1.	41	MDT 1600,250	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.
2.	42	MDT 1600,250	t.a.p.	t.a.p.	K, DH	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.
3.	43	MDT 400,250	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.
4.	44	MDT 400,250	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.
5.	45	MDT 800,250	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.
6.	46	MDT 800,250	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.
7.	47	MDT 800,190	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.
8.	48	MDT 800,190	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.
9.	49	MDT 400,190	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.
10.	50	MDT 400,190	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.
11.	51	MDT 1600,190	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.
12.	52	MD 1600	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.
13.	53	MD 1600	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.
14.	67	T 250	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.
15.	68	T 250	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.
16.	69	T 190	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.
17.	70	T 190	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.	t.a.p.

Keterangan:

t.a.p. = tidak ada perubahan

K = kongesti

DH = degenerasi hidropik

Yogyakarta, 28 Agustus 2004

Drh. Retno Murwanti, MP