

TESIS

PROFIL TOKSISITAS ORAL AKUT DAN SUBKRONIS 90 HARI

EKSTRAK ETANOL 70% DAUN GANDARUSA

(Justicia gendarussa Burm. f.)



MABLUHATUS SOLEHAH

051314153015

PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU FARMASI

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2018

TESIS

PROFIL TOKSISITAS ORAL AKUT DAN SUBKRONIS 90 HARI

EKSTRAK ETANOL 70% DAUN GANDARUSA

(*Justicia gendarussa* Burm. f.)

MABLUHATUS SOLEHAH

051314153015

**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU FARMASI
FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2018

**PROFIL TOKSISITAS ORAL AKUT DAN SUBKRONIS 90 HARI
EKSTRAK ETANOL 70% DAUN GANDARUSA
(*Justicia gendarussa* Burm. f.)**

TESIS

**Untuk Memperoleh Gelar Magister
dalam Program Studi Magister Ilmu Farmasi
di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga**

MABLUHATUS SOLEHAH

051314153015

**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU FARMASI
FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2018

Lembar Pengesahan

TESIS INI TELAH DISETUJUI
PADA TANGGAL 20 APRIL 2018

Oleh:

Pembimbing Ketua



Prof. Dr. Bambang Prajogo, EW., MS., Apt.,

NIP.195612171985031004

Pembimbing Kedua



Dr. Hani Plumeriastuti, Drh., M.Kes.

NIP.195908081987012001

Mengetahui

Koordinator Program Magister
Program Studi Ilmu Farmasi



Prof. Dr. Bambang Prajogo, EW., MS., Apt.,

NIP.195612171985031004

Lembar Penetapan Panitia Penguji

Telah diuji pada

tanggal 5 Maret 2018

PANITIA PENGUJI TESIS

Ketua : Prof. Dr. rer. nat. Gunawan Indrayanto, Apt

Anggota :

1. Prof. Dr. Bambang Prajogo E.W., MS., Apt.
2. Dr. Hani Plumeriastuti, Drh., M.Kes.
3. Prof. Dr. rer. nat. Gunawan Indrayanto, Apt.
4. Chrismawan Ardianto, S.Farm., M.Sc., Ph.D., Apt.
5. Prof. Dr. Jusak Nugraha, dr., MS., SpPK (K).

PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA ILMIAH

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah ide asli atau murni dari saya yang diarahkan oleh komisi pembimbing dan saya membuat proposal penelitian, melakukan penelitian, menuliskan laporan dalam bentuk naskah tesis dengan pikiran saya dan tangan saya sendiri dengan arahan sepenuhnya dari komisi pembimbing saya. Jika di kemudian hari ternyata tesis ini merupakan hasil plagiat atau menggunakan jasa orang lain secara komersil, baik itu keseluruhan maupun sebagian aspek terpenting, mulai dari pembuatan proposal, pelaksanaan penelitian, penulisan naskah tesis, maka saya bersedia menerima sanksi apapun sesuai dengan peraturan yang berlaku pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga termasuk pencabutan gelar magister yang saya peroleh dan jika kemudian hari kesalahan saya tidak terungkap oleh pihak Fakultas Farmasi Universitas Airlangga meskipun kesalahan tersebut adalah benar terjadi, maka saya mempertanggungjawabkan kepada Tuhan Yang Maha Esa.

Surabaya, 20 April 2018

Yang membuat pernyataan,



Mabluhatus Solehah

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kehadirat Allah SWT karena atas segala kuasa, rahmat dan karunia-Nya, maka tesis ini dapat diselesaikan.

Penelitian tesis ini dapat terselesaikan dengan baik berkat bantuan berbagai pihak, karena itu perkenankan saya menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada :

1. Prof. Dr. Moh. Nasih, M.T., Ak.. selaku Rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan sarana dan prasarana selama menempuh program magister pada Program Studi Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
2. Dra. Umi Athiyah, M.S., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang memperkenankan saya menempuh program magister pada Program Studi Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
3. Prof. Dr. Bambang Prajogo Eko Wardoyo, MS., Apt dan Dr. Hadi Poerwono, M.Sc., Apt. selaku Ketua dan Sekretaris Program Studi Magister Ilmu Farmasi Universitas Airlangga, yang telah memberikan dorongan dan semangat bagi terselesaikannya tesis ini.
4. Prof. Dr. Bambang Prajogo, E.W., M.S., Apt. selaku dosen pembimbing utama yang telah memberikan saran, masukan, bantuan finansial serta semangat yang luar biasa dalam penyelesaian tesis ini.
5. Dr. Hani Plumeriastuti, Drh., M.Kes selaku dosen pembimbing serta yang banyak memberikan bimbingan, saran, masukan, bantuan fasilitas dalam penyelesaian tesis ini serta semangat yang luar biasa dalam penyelesaian tesis ini.
6. Prof. Dr. Rer. Nat. Gunawan Indrayanto, Apt. selaku dosen konsultan dan penguji yang banyak memberikan bimbingan, saran, masukan, bantuan dalam penyelesaian tesis ini, serta semangat yang luar biasa dalam penyelesaian tesis ini.
7. Prof. Dr. Jusak Nugraha, dr., MS., SpPK (K), dan Chismawan Ardianta, S.Farm., M.Sc., PhD., Apt selaku dosen penguji yang telah memberikan dorongan, semangat, masukan, saran dan kritik demi sempurnanya tesis ini.
8. Dr. Aty Widyawaruyanti, M.si., Apt selaku ketua Departemen Farmakognosi dan Fitokimia Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan saran, masukan dan memberikan semangat.
9. Para dosen pengajar Program Magister Ilmu Farmasi Universitas Airlangga yang dengan sabar telah mendidik dan mengajarkan ilmunya.
10. Para laboran, Pak Iwan, Pak Jarwo, Mas Eko, Mba Aini; staf ULP, mba Ria, mba Etik, mba Elsy, Pak Sunar, Mas Gun, Mba Okta; dan staf sekretariat Magister Ilmu Farmasi Universitas Airlangga, Mas Ari; serta Pak Mansur yang telah membantu dan selalu memberikan semangat.

11. Kedua orang tua saya, Rabiatal dan Jamaludin, terima kasih banyak atas semua doa, semangat yang tidak ada hentinya, kesabaran yang luar biasa, serta dukungan penuhnya selama ini.
12. Anakku tercinta Mohammad Raisul Fathoni yang membuat saya terus berjuang dan tidak menyerah.
13. Adik-adik saya, Syahrus Shiddiq dan Qomarul Kholiq yang selalu memberiksan dukungan penuh. Kakak saya, Ahmad Maimun yang selalu memberikan nasihat.
14. Pak Suami yang selalu mendoakan kelulusan saya.
15. Teman-teman S2 Ilmu Farmasi dan/atau semua tim gandarusa khususnya Mba Farizah, Mas Surya, dan adik-adik S1 tim gandarusa Khusnul, Sofyan, Adinaya, Gita, Lolita, Riswandi, Endri, Intan, serta staf gandarusa Mas Isa atas semua bantuan dan waktu yang luar biasa dalam membantu menyelesaikan tesis ini.
16. Semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu, saya mengucapkan terima kasih atas dukungan yang saya terima.

Semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi masyarakat dan memberikan sumbangan demi perkembangan keilmuan masa depan.

Surabaya, 1 Maret 2018

Penyusun

RINGKASAN

**PROFIL TOKSISITAS ORAL AKUT DAN SUBKRONIS 90 HARI
EKSTRAK ETANOL 70% DAUN GANDARUSA (*Justicia gendarussa*
Burm. f.)**

Oleh: Mabluhatus Solehah

Justicia gendarussa memiliki potensi sebagai obat kontrasepsi pria (Prajogo, 2014). Uji toksisitas yang telah dilakukan, antara lain uji toksisitas akut (LD_{50}) pada pemberian oral ekstrak daun *J. gendarussa* pada mencit adalah ekstrak etanol 60% 17,82630 g/kgBB dan pada fase air 15,63389 g/kgBB (Supriatin, 2003). Uji toksisitas fraksi air daun *J. gendarussa* per oral dengan dosis 579,48 ; 482,90 dan 340,87 mg/kgBB pada kelinci jantan tidak mempengaruhi kadar Na^+ , K^+ , Cl^- , kalsium, glukosa (Nutyantie, 2006), SGPT, SGOT, phosphatase, alkali, BUN, dan kreatinin dalam darah (Febriyanti, 2006). Uji klinik yang pernah dilakukan adalah klinik fase 1 dengan desain penelitian single blind, dosis ekstrak etanol 70% daun *J. gendarussa* sebesar 284,5 mg (setara 1,138 mg gendarusin A), dan 213,4 mg (setara 0,856 mg gendarusin A) dan plasebo masing-masing kelompok terdiri dari 40 subyek dengan lama paparan selama satu siklus spermatogenesis (108 hari).

Uji toksisitas yang pernah dilakukan hanya dengan menggunakan ekstrak etanol 60% % daun *J. gendarussa* dan fase air daun *J. gendarussa*, sedangkan pada uji klinik dilakukan dengan ekstrak etanol 70% daun *J. gendarussa*. Sesuai dengan konsep fitoekuivalen obat dikatakan mempunyai safety dan efficacy jika mengandung komponen dengan kuantitas yang hampir sama dalam rentang yang telah ditetapkan (Gaedcke et al, 2003). Perbedaan pelarut tersebut menyebabkan perbedaan komposisi senyawa yang terekstraksi berbeda, sehingga prediksi toksisitas pada ekstrak 60% etanol dan fase air *J. gendarussa* berbeda dengan ekstrak etanol 70% daun *J. gendarussa*. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui keamanan ekstrak etanol 70% daun gandarusa berdasarkan toksisitas akutnya. Penelitian ini juga untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol 70% daun gandarusa terhadap SGOT, SGPT, BUN, dan kreatinin tikus, untuk mengetahui efek toksik ekstrak etanol 70% daun gandarusa terhadap histologi organ hati dan ginjal tikus. Penelitian ini dilakukan untuk memprediksi keamanan penggunaan ekstrak etanol 70 % daun *Justicia gendarussa* pada manusia dan hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan untuk membantu mengidentifikasi efek toksik bila terjadi paparan pada manusia.

Pada studi toksisitas akut, digunakan fixed dose method dengan dosis uji 2000 mg/kgBB pada mencit jantan (*Mus musculus*) Balb/c. Pada studi ini terdapat 2 kelompok mencit jantan (kelompok kontrol dan kelompok perlakuan) yang masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor mencit. Untuk kelompok perlakuan, tiap hewan coba diberi ekstrak gandarusa sesuai dengan berat masing-masing.

Pemberian dilakukan secara per oral sebanyak satu kali kemudian dilakukan pengamatan selama 24 jam dan dilanjutkan sampai 14 hari. Pada akhir uji, tidak ditemukan adanya gejala toksisitas yang terjadi pada mencit (NOAEL) dan termasuk kategori 5 (OECD).

Pada studi toksisitas subkronis, tikus jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar usia 6-7 minggu dengan berat badan 140-160 gram dibagi dalam 4 kelompok. Kelompok kontrol mendapatkan CMC-Na 0,5 %. Kelompok dosis I mendapatkan 40 mg/kg BB ekstrak etanol 70 % daun *Justicia gendarussa*. Kelompok dosis II mendapatkan 200 mg/kg BB ekstrak etanol 70 % daun *Justicia gendarussa*. Kelompok dosis III mendapatkan 1000 mg/kg BB ekstrak etanol 70 % daun *Justicia gendarussa*. Pemberian sediaan uji dilakukan secara peroral selama 90 hari. Pada hari ke 91 perlakuan tikus diterminasi, darah diambil untuk uji hematologi dan biokimia, sedangkan organ diambil untuk preparat histopatologi.

Hasil penelitian berdasarkan parameter biokimia yaitu diketahui bahwa pada dosis 40 mg/Kg BB, ekstrak etanol 70 % daun *J. gendarussa* tidak mempengaruhi SGOT, SGPT, dan Kreatinin, tetapi mempengaruhi BUN. Akan tetapi dosis 200mg/kg BB mempengaruhi SGPT dan untuk parameter BUN dipengaruhi oleh dosis 40 g/kgBB dan 1000 mg/kg BB. Pada gambaran mikroskopis hati dan ginjal, dosis 40 mg/kg BB ekstrak etanol 70 % daun *J. gendarussa* tidak mempengaruhi semua parameter histopatologi hati dan ginjal. Sedangkan pada kedua dosis tertinggi terakhir yaitu dosis 200 mg/kgBB, dan dosis 1000 mg/kgBB tampak perubahan hati dan ginjal dari semua parameter histopatologi.

Selain dengan parameter biokimia, hematologi, dan histopatologi, di dalam penelitian ini dilakukan pula pendekatan secara kromatografi lapis tipis untuk mengetahui toksisitas melalui profil metabolitnya. Serum tikus yang sudah diendapkan proteinnya dengan metanol, dipreparasi dengan KLT dan dieluasi menggunakan eluen BAW (butanol/asam asetat/air, 3:1:1). Karena keterbatasan KLT, maka profil yang dianalisis adalah profil asam amino. Plat KLT hasil eluasi dengan BAW diberi penampak noda ninhidrin agar dapat discan pada panjang gelombang 480nm. Data yang diperoleh dari KLT ini dianalisis lebih lanjut dengan program analisis multivariat SIMCA.

ABSTRACT

ACUTE AND 90-DAY SUBCHRONIC ORAL TOXICITY PROFILES OF THE 70% ETHANOL EXTRACT OF GANDARUSA LEAVES (*Justicia gendarussa* Burm f.)

Mabluhatus Solehah

Ethnopharmacological relevance: *Justicia gendarussa* Burm.f. has been traditionally used as male contraception in Indonesia.

Aim of the study: Acute and subchronic oral toxicity studies of *Justicia gendarussa* Burm.f. in rodents were performed in the present study in order to evaluate its safety.

Materials and methods: In acute toxicity study, 70% ethanol extract of gandarusa leaves was administered by oral gavage to Balb/c mice (5 control and 5 treatment) at a dose of 2000 mg/kg. In subchronic toxicity study, the extract at doses of 40, 200, and 1000 mg/kg/day were given orally to groups of male rats (10 rats/dose) for 90 consecutive days.

Results: The extract at a dose of 2000 mg/kg produced no treatment-related signs of toxicity or mortality in any of the animals tested during 14 days of the study. In the repeated dose 90-day oral toxicity study, there was no significant difference in body weight between the control and all treatment groups. At dose 40 mg/kg BW, ethanol extract 70% *J. gendarussa* leaves did not affect SGOT, SGPT, and Creatinin, but affect BUN. At a dose of 40 mg/kg BW of ethanol extract 70% of *J. gendarussa* leaves did not affect all histopathological parameters of the liver and kidneys.

Conclusions: These results suggest that further research is needed to ensure its safety for clinical study.

Key word ; *Justicia gendarussa*, 70% ethanolic extract, subchronic toxicity, TLC, PCA, SIMCA

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Sampul Depan.....	i
Halaman Sampul Dalam	ii
Prasyarat Gelar	iii
Lembar Pengesahan	iv
Lembar Penetapan Panitia Penguji.....	v
Pernyataan Orisinalitas Karya Ilmiah	vi
Ucaapan Terima Kasih.....	vii
Ringkasan.....	ix
Abstract	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xix
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Tinjauan Justicia gendarussa Burm. f.	7
2.1.1 Sistematika Tanaman	7
2.1.2 Sinonim	8
2.1.3 Nama Daerah	8
2.1.4 Kandungan Kimia	8
2.1.5 Sifat dan Kegunaan	12
2.1.6 Deskripsi Tanaman	13
2.1.7 Aktivitas Farmakologi	14
2.1.8 Toksisitas Tanaman	16
2.2 Tinjauan Toksisitas	18
2.2.1 Tujuan Studi Toksisitas	19
2.2.2 Macam Studi Toksisitas	19
2.2.2.1 Toksisitas Akut	20
2.2.2.2 Toksisitas Subkronis	23
2.2.3 Ketentuan Umum pada Uji Toksisitas	24
2.2.3.1 Sediaan Uji	24
2.2.3.2 Penyiapan Sediaan Uji	24
2.2.3.3 Dosis Uji	26
2.2.3.4 Kelompok Kontrol	27
2.2.3.5 Cara Pemberian Sediaan Uji	27
2.2.3.6 Hewan Uji	27
2.2.3.7 Pemeliharaan Hewan Uji	28
2.2.3.8 Cara Mengorbankan Hewan Uji	29
2.3 Tinjauan tentang Hati	30
2.3.1 Gambaran Umum.....	30

	2.3.2 Fungsi Hati	32
	2.3.3 Tes Gangguan Fungsi Hati	33
	2.3.4 Histopatologi Hati	33
	2.3.5 Enzim Alanin Aminotransferase (ALT/GPT)	35
	2.3.6 Enzim Aspartat Aminotransferase (AST/GOT)	36
	2.4 Tinjauan tentang Ginjal	39
	2.4.1 Gambaran Umum	39
	2.4.2 Fungsi Ginjal	42
	2.4.3 Histopatologi Ginjal.....	43
	2.4.4 Nitrogen Urea Darah (BUN)	44
	2.4.5 Kreatinin	44
	2.5 Tinjauan Hewan Coba Mencit dan Tikus	45
	2.6 Penerapan Metabolite Profiling pada Uji Toksisitas	48
	2.7 Tinjauan Kromatografi Lapis Tipis (KLT-Densitometer)	49
BAB	3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	52
	3.1 Kerangka Konseptual	52
	3.2 Skema Kerangka Konseptual	56
	3.3 Hipotesis.....	57
BAB	4 METODE PENELITIAN.....	58
	4.1 Rancangan Penelitian	58
	4.2 Variabel Penelitian	58
	4.3 Lokasi Penelitian	59
	4.4 Bahan	59
	4.4.1 Bahan Uji	57
	4.4.2 Bahan Kimia	57
	4.4.3 Hewan Coba	57
	4.5 Alat	60
	4.6 Metode Penelitian	60
	4.6.1 Pembuatan Simplisia	60
	4.6.2 Pembuatan Simplisia Bebas Alkaloid	60
	4.6.3 Pembuatan Ekstrak Etanol 70% Daun Gandarusa	61
	4.6.4 Penyiapan Hewan Coba	61
	4.6.5 Penyiapan Bahan Uji	62
	4.6.6 Uji Toksisitas Akut	62
	4.6.7 Uji Toksisitas Subkronis	65
	4.6.8 Profil Metabolit dengan KLT-Densitometri	71
	4.7 Skema Kerja	72
BAB	5 HASIL PENELITIAN	74
	5.1 Uji Toksisitas Akut	74
	5.2 Uji Toksisitas Subkronis	75
	5.3.1 Monitoring Gejala Klinik dan Berat Badan	75
	5.3.2 Pemeriksaan Fungsi Hati dan Ginjal	75
	5.3.3 Hasil Pemeriksaan Hematologi	77
	5.3.4 Pengamatan Histopatologi Hati dan Ginjal	77
	5.3 Metabolite Profiling Serum dengan KLT-Densitometri	84
	5.3.1 Hasil Kromatogram KLT-Densitometri	86
	5.3.2 Purity dan Faktor Korelasi	95
	5.3.3 Analisis KLT dengan Simca	103

5.4	Analisis Multivariat Biokimia	105
5.5	Analisis Multivariat Hematologi	108
5.6	Analisis Multivariat Histopatologi.....	110
5.6.1	Histopatologi Hati	110
5.6.2	Histopatologi Ginjal	113
BAB 6	PEMBAHASAN.....	115
BAB 7	SARAN DAN KESIMPULAN.....	122
	DAFTAR PUSTAKA	123
	LAMPIRAN	129

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Kriteria penggolongan sediaan uji menurut OECD pada tikus ..	22
Tabel 2.2 Kriteria penggolongan sediaan uji menurut Hodge dan Sterner .	23
Tabel 2.3 Kriteria hewan uji yang digunakan dalam uji toksisitas	28
Tabel 2.4 Sifat-sifat biologis mencit	46
Tabel 2.5 Data fisiologis tikus	47
Tabel 5.1 Berat badan mencit pada uji toksisitas akut	74
Tabel 5.2 Berat badan tikus pada uji toksisitas subkronis	75
Tabel 5.3 Hasil olah data statistik biokimia darah tikus dengan SPSS	76
Tabel 5.4 Hasil olah data statistik hematologi tikus dengan SPSS	77
Tabel 5.5 Hasil olah data statistik histopatologi hati tikus dengan SPSS ...	78
Tabel 5.6 Hasil olah data statistik histopatologi ginjal tikus dengan SPSS	81
Tabel 5.7 Purity gandrausa Rf pertama	96
Tabel 5.8 Identity gandrausa Rf pertama	96
Tabel 5.9 Purity gandrausa Rf kedua	97
Tabel 5.10 Identity gandrausa Rf kedua	97
Tabel 5.11 Purity gandrausa Rf ketiga	98
Tabel 5.12 Identity gandrausa Rf ketiga	98
Tabel 5.13 Purity gandrausa Rf keempat	99
Tabel 5.14 Identity gandrausa Rf keempat	99
Tabel 5.15 Purity gandrausa Rf kelima	100
Tabel 5.16 Identity gandrausa Rf kelima	100
Tabel 5.17 Purity gandrausa Rf keenam	101
Tabel 5.18 Identity gandrausa Rf keenam.....	101
Tabel 5.19 Purity gandrausa Rf ketujuh	102
Tabel 5.20 Identity gandrausa Rf ketujuh	102

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Struktur 4 macam amin aromatis tersubsitusi yang telah di isolasi dari daun <i>Justicia gendarussa</i> Burm. f.	9
Gambar 2.2 Struktur alkaloid daun <i>Justicia gendarussa</i> Burm.f.	9
Gambar 2.3 Beberapa senyawa Gendarusin yang termasuk kelompok flavonoid yang ditemukan pada daun <i>Justicia gendarussa</i> Burm.f.	11
Gambar 2.4 Bagian tanaman <i>Justicia gendarussa</i> Burm.f.	14
Gambar 2.5 Histologi jaringan hati	35
Gambar 2.6 Reaksi enzimatis SGPT	37
Gambar 2.7 Reaksi enzimatis SGOT	38
Gambar 2.8 Histologi jaringan ginjal	43
Gambar 3.1 Skema kerangka konseptual	56
Gambar 4.1 Skema kerja pembuatan ekstrak etanol 70% daun <i>J. gendarussa</i>	72
Gambar 4.2 Skema kerja uji toksisitas.....	73
Gambar 5.1 Gambaran histopatologi hati pada kelompok kontrol	80
Gambar 5.2 Parameter perubahan histopatologi hati	81
Gambar 5.3 Gambaran histopatologi ginjal pada kelompok kontrol	83
Gambar 5.4 Parameter perubahan histopatologi ginjal	84
Gambar 5.5 Penampakan noda hasil eluasi serum pada plat KLT-Densitometri menggunakan eluen BAW (3:1:1) dan penampak noda ninhidrin	84
Gambar 5.6 Hasil kromatogram KLT-Densitometri standart asam amino pada Track 1	86
Gambar 5.7 Hasil kromatogram KLT-Densitometri serum kontrol pada Track 2	86
Gambar 5.8 Hasil kromatogram KLT-Densitometri serum dosis 1 pada Track 3	87
Gambar 5.9 Hasil kromatogram KLT-Densitometri serum dosis 2 pada Track 4	87
Gambar 5.10 Hasil kromatogram KLT-Densitometri serum dosis 3 pada Track 5.....	88
Gambar 5.11 Hasil kromatogram KLT-Densitometri QC pada Track 6	88
Gambar 5.12 Hasil kromatogram KLT-Densitometri standart asam amino pada Track 7	89

Gambar 5.13 Hasil kromatogram KLT-Densitometri Ekstrak gandarusa pada Track 8	89
Gambar 5.14 Hasil kromatogram KLT-Densitometri gabungan serum dengan ekstrak pada Track 9	90
Gambar 5.15 Hasil kromatogram KLT-Densitometri standard asam amino pada Track 10	90
Gambar 5.16 Hasil kromatogram KLT-Densitometri serum kontrol R pada Track 11	91
Gambar 5.17 Hasil kromatogram KLT-Densitometri serum dosis 1R pada Track 12	91
Gambar 5.18 Hasil kromatogram KLT-Densitometri serum dosis 2R pada Track 13	92
Gambar 5.19 Hasil kromatogram KLT-Densitometri serum dosis 3R pada Track 14	92
Gambar 5.20 Hasil kromatogram KLT-Densitometri QC R pada Track 15	93
Gambar 5.21 Hasil kromatogram KLT-Densitometri standard asam amino pada Track 16	93
Gambar 5.22 Hasil kromatogram KLT-Densitometri gabungan ekstrak dengan serum pada Track 17	94
Gambar 5.23 Hasil kromatogram KLT-Densitometri standrd asam amino pada Track 18	94
Gambar 5.24 Tampilan spektra 3D semua Track.....	95
Gambar 5.25 Spektra overlay gandarusa Rf pertama	96
Gambar 5.26 Spektra overlay gandarusa Rf kedua	97
Gambar 5.27 Spektra overlay gandarusa Rf ketiga	98
Gambar 5.28 Spektra overlay gandarusa Rf keempat	99
Gambar 5.29 Spektra overlay gandarusa Rf kelima	100
Gambar 5.30 Spektra overlay gandarusa Rf keenam	101
Gambar 5.31 Spektra overlay gandarusa Rf ketujuh	102
Gambar 5.32 Hasil PCA Score Plot (PC1 dan PC2) KLT-Densitometri ...	103
Gambar 5.33 Hasil PCA Score Plot (PC1 dan PC3) KLT-Densitometri ...	104
Gambar 5.34 Hasil PCA Loading Plot (PC1 dan PC2) KLT-Densitometri	104

Gambar 5.35 Hasil Bi plot KLT-Densitometri.....	105
Gambar 5.36 Score Plot PC1 dan PC2 profil biokimia darah tikus.....	105
Gambar 5.37 Score Plot PC1 dan PC3 profil biokimia darah tikus	106
Gambar 5.38 Bi Plot profil biokimia darah tikus.....	106
Gambar 5.39 HCA profil biokimia darah tikus	106
Gambar 5.40 PLS-DA profil biokimia darah tikus	107
Gambar 5.41 S Plot profil biokimia darah tikus	107
Gambar 5.42 X-Var profil biokimia darah tikus	107
Gambar 5.43 Score Plot PC1 dan PC2 profil hematologi tikus	108
Gambar 5.44 Score Plot PC1 Dan PC3 profil hematologi tikus	108
Gambar 5.45 Bi Plot profil hematologi tikus	108
Gambar 5.46 HCA profil hematologi tikus	109
Gambar 5.47 PLS-DA profil hematologi tikus	109
Gambar 5.48 S Plot profil hematologi tikus	109
Gambar 5.49 X-Var profil hematologi tikus	110
Gambar 5.50 Score Plot PC1 dan PC2 histopatologi hati tikus	110
Gambar 5.51 Bi Plot histopatologi hati tikus	111
Gambar 5.52 HCA histopatologi hati tikus	111
Gambar 5.53 PLS-DA histopatologi hati tikus	111
Gambar 5.54 S Plot histopatologi hati tikus	112
Gambar 5.55 X-Var histopatologi hati tikus	112
Gambar 5.56 Score Plot histopatologi ginjal tikus	113
Gambar 5.57 Bi Plot histopatologi ginjal tikus	113
Gambar 5.58 HCA histopatologi ginjal tikus	113
Gambar 5.59 PLS-DA histopatologi ginjal tikus	114
Gambar 5.60 S Plot histopatologi ginjal tikus	114
Gambar 5.61 X-Var histopatologi ginjal tikus	114

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Sertifikat Kelikan Etik	129
Lampiran 2. Organoleptik Simplisia.....	130
Lampiran 3. Mikroskopik Simplisia	131
Lampiran 4. Uji Logam Berat Simplisia	132
Lampiran 5. Uji Cemaran Mikroba Simplisia.....	133
Lampiran 6. Uji Residu Pestisida Simplisia	134
Lampiran 7. Hasil Ekstraksi Simplisia	135
Lampiran 8. Certificate of Analysis Extract.....	136
Lampiran 9. Uji Adanya Alkaloid pada Simplisia Sebelum Diasamkan dan Ekstrak.....	137
Lampiran 10. Prosedur Pembuatan Sediaan Uji	138
Lampiran 11. Bagan Uji Pendahuluan dengan Starting Dose 300 mg/kgBB dan 2000 mg/kgBB.....	140
Lampiran 12. Bagan Uji Utama dengan Starting Dose 300 mg/kgBB dan 2000 mg/kgBB.....	141
Lampiran 13. Pengambilan Darah dan Pembuatan Serum	142
Lampiran 14. Penetapan Kadar Nitrogen Urea	143
Lampiran 15. Penetapan Kadar Kreatinin	145
Lampiran 16. Penetapan Kadar GOT (Glutamat Oksaloasetat Transaminase)	147
Lampiran 17. Penetapan Kadar GPT (Glutamat Piruvat Transaminase ..	149
Lampiran 18. Pedoman Pembuatan Preparat Hispatologi	151
Lampiran 19. Hasil Pemeriksaan Hematologi	160
Lampiran 20. Hasil Pemeriksaan Biokimia	162
Lampiran 21. Hasil Skoring Histopatologi Hati	163
Lampiran 22. Hasil Skoring Histopatologi Ginjal	168
Lampiran 23. Hasil Gambar Histopatologi Hati dan Ginjal	173
Lampiran 24. Hasil Uji Statistika Biokimia Darah dan Hematologi	187
Lampiran 25. Hasil Uji Statistika Histopatologi Hati	199
Lampiran 26. Hasil Uji Statistika Histopatologi Ginjal	209
Lampiran 27. Hasil KLT Video-Densitometri Serum	219

