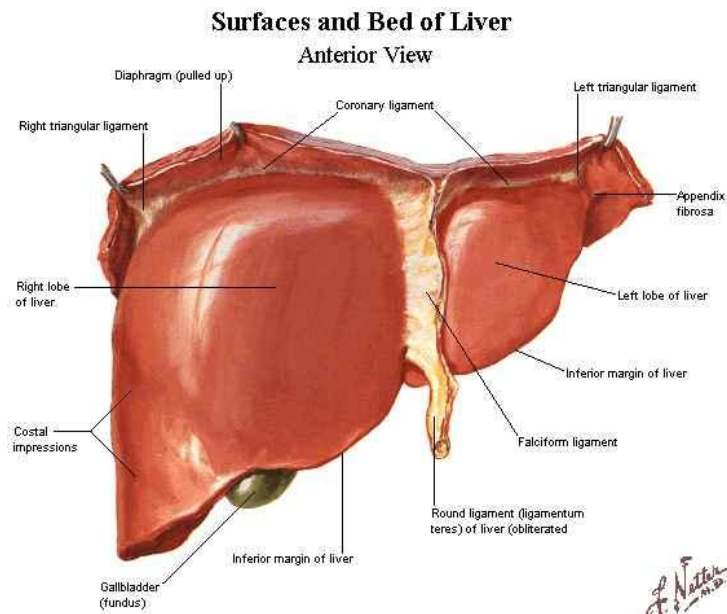


## II. TINJUAN PUSTAKA

### A. Hati

#### 1. Anatomi Hati

Hati merupakan organ terbesar kedua dan kelenjar terbesar di dalam tubuh. Organ ini memiliki berat sekitar 1,5 kg dan terletak di rongga abdomen, di bawah diafragma (Junqueira & Carneiro, 2007).



**Gambar 1.** Gambaran Makroskopik Hati Manusia dari Anterior (Putz & Pabst, 2007).

## 2. Fisiologi Hati

Hati mempunyai beberapa fungsi yaitu:

### a. Fungsi Pembentukan dan Eksresi Empedu

Hati mengekskresikan empedu sebanyak satu liter per hari ke dalam usus halus. Unsur utama empedu adalah air 97%, elektrolit dan garam empedu (Kujovich, 2005).

### b. Fungsi Metabolik

Fungsinya terdapat dalam metabolisme karbohidrat, lemak dan protein (Kujovich, 2005).

### c. Fungsi Pertahanan Tubuh

Hati sebagai fagositosis dan imunitas, yang berperan dalam hal ini sel-sel Kupffer, merupakan saringan penting bagi bakteri dan bahan-bahan asing melalui proses fagositosis (Kujovich, 2005).

### d. Fungsi Detoksifikasi

Hati juga berfungsi sebagai pusat detoksifikasi tubuh terhadap berbagai macam bahan seperti bakteri, virus, parasit, zat racun, logam berat dan obat over dosis. Kemampuan hati untuk melakukan detoksifikasi dari bahan berbahaya tersebut karena hati juga mengandung antioksidan dengan berat molekul rendah dan enzim yang merusak kelompok oksigen reaktif (ROS) yaitu glutathion (GSH), vitamin C, vitamin E, superoksid dismutase (SOD) dan katalase (Arief, 2007).

e. Fungsi Vaskular

Fungsi hati sebagai hemodinamik, hati merupakan organ yang penting untuk mempertahankan aliran darah, hati menerima 25% darah dari *cardiac output*, aliran darah hati yang normal sekitar 1500 cc/menit (Burt & Day, 2002).

3. ALT

Tes fungsi hati merupakan tes yang digunakan sebagai deteksi awal penyakit hati, yang diklasifikasikan menjadi tiga:

- Tes kapasitas hati mengangkut anion organik dan memetabolisme obat. Seperti serum bilirubin, urobilinogen dan lain lain.
- Tes yang mendeteksi kerusakan pada hepatosit (tes enzim serum). Seperti aminotransferase dan lain lain.
- Tes kapasitas biosintesis hati. Seperti, albumin, prealbumin dan lain lain (Thapa & Walia, 2007).

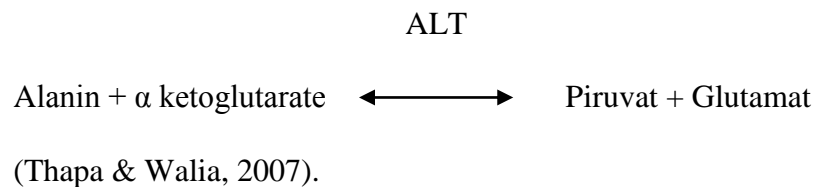
*Aminotransferase* sering digunakan dan merupakan indikator yang spesifik terhadap nekrosis hepatoseluler (Thapa & Walia, 2007).

*AST/aspartat aminotransferase* (SGOT/Serum Glutamat Oksaloastat Transaminase) merupakan enzim hati yang berada dalam sel parenkim hati, sel darah, sel jantung dan sel otot. Oleh karena itu, peningkatan pada AST tidak selalu menunjukkan adanya kelainan di sel hati. *ALT/alanin aminotransferase* (SGPT/Serum Glutamat Piruvat Transaminase) merupakan

enzim dalam sel hati. Jika terjadi kerusakan hati, enzim ALT akan keluar dari sel hati menuju sirkulasi darah. Kadar normal AST darah 5–40 U/L dan kadar normal ALT darah 5–35 U/L (Huang *et al.*, 2006).

ALT terletak di dalam sitoplasma, sedangkan AST terletak di dalam sitoplasma dan mitokondria (Thapa & Walia, 2007). ALT lebih spesifik untuk menilai kerusakan hati (Prihatini dkk, 2005). Aktivitas enzim ALT yang normal pada tikus putih yaitu 17,5–30,2 U/L (Smith & Mangkoewidjojo, 1988).

Kerja enzim ALT:



## B. Radikal Bebas

### 1. Definisi

Radikal bebas adalah sekelompok bahan kimia baik berupa atom maupun molekul yang memiliki elektron tidak berpasangan (elektron bebas) pada lapisan luarnya (Arief, 2007).

### 2. Tipe

Radikal bebas terpenting dalam tubuh adalah radikal derivat dari oksigen yang disebut kelompok oksigen reaktif (*reactive oxygen species/ROS*) (Arief, 2007).

ROS yang paling penting secara biologis antara lain *peroxyl radicals* ( $\text{RO}_2 \cdot$ ) dan *hydrogen peroxide* ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) (Tremallen, 2008). Bentuk radikal bebas yang lain adalah *hydroperoxy* ( $\text{HO}_2 \cdot$ ), *alkoxyl* ( $\text{RO}\cdot$ ), *carbonate* ( $\text{CO}_3 \cdot^-$ ), *carbon dioxide* ( $\text{CO}_2 \cdot^-$ ), *atomic chlorine* ( $\text{Cl}\cdot$ ) dan *nitrogen dioxide* ( $\text{NO}_2 \cdot$ ) (Halliwell & Whiteman, 2004).

### 3. Sumber

#### a. Endogen

- Autooksidasi.

Merupakan produk dari metabolisme aerobik (Arief, 2007).

- Oksidasi enzimatik

Beberapa sistem enzim mampu menghasilkan radikal bebas, meliputi *xanthine oxidase* (teraktifasi saat iskemia), *prostaglandin synthase*, *lipoxygenase*, *aldehyde oxidase* dan *aminoacid oxidase* (Arief, 2007).

- *Respiratory burst*

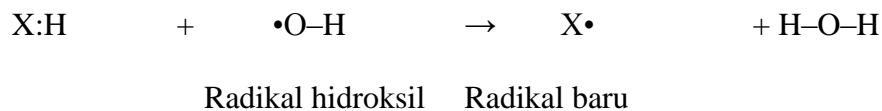
Proses sel fagositik menggunakan oksigen jumlah besar selama fagositosis. Lebih kurang 70–90 % penggunaan oksigen tersebut dapat diperhitungkan dalam produksi superoksida (Arief, 2007).

#### b. Eksogen

- Obat–obatan
- Radiasi
- Asap rokok (Arief, 2007)

#### 4. Cara Kerja

Elektron yang tidak berpasangan dalam senyawa radikal memiliki kecenderungan untuk mencari pasangan. Caranya, menarik atau menyerang elektron dari senyawa lain. Hal ini mengakibatkan terbentuknya senyawa radikal baru (Winarsi, 2007).



Radikal bebas memiliki reaktivitas yang sangat tinggi. Hal ini ditunjukkan oleh sifatnya segera menarik atau menyerang elektron di sekelilingnya. Senyawa radikal bebas juga dapat mengubah suatu molekul menjadi suatu radikal (Winarsi, 2007).

Reaktivitas radikal bebas merupakan upaya untuk mencari pasangan elektron. Sebagai dampak kerja radikal bebas tersebut, akan terbentuk radikal bebas baru yang berasal dari atom atau molekul yang elektronnya diambil untuk berpasangan dengan radikal sebelumnya. Namun, bila dua senyawa radikal bertemu, elektron–elektron yang tidak berpasangan dari kedua senyawa tersebut akan bergabung dan membentuk ikatan kovalen yang stabil. Sebaliknya, bila senyawa radikal bebas bertemu dengan senyawa bukan radikal bebas akan terjadi 3 kemungkinan.

- Radikal bebas akan memberikan elektron yang tidak berpasangan (reduktor) kepada senyawa bukan radikal bebas.
- Radikal bebas menerima elektron (oksidator) dari senyawa bukan radikal bebas.
- Radikal bebas bergabung dengan senyawa bukan radikal bebas (Winarsi, 2007).

#### 5. Mekanisme Perusakan

Target utama radikal bebas adalah protein, asam lemak tak jenuh dan lipoprotein, serta unsur DNA (Winarsi, 2007). Mekanisme kerusakan sel atau jaringan akibat serangan radikal bebas yang paling awal diketahui dan terbanyak diteliti adalah peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid paling banyak terjadi di membran sel, terutama asam lemak tidak jenuh yang merupakan komponen penting penyusun membran sel. Pengukuran tingkat peroksidasi lipid diukur dengan mengukur produk akhirnya, yaitu *malondialdehyde* (MDA). Peroksidasi ini akan mempengaruhi fluiditas membran, struktur dan fungsi membran (Powers and Jackson, 2008).

Radikal bebas dapat merusak sel dengan cara merusak membran sel tersebut. Kerusakan pada membran sel ini dapat terjadi dengan cara: (a) radikal bebas berikatan secara kovalen dengan enzim dan/atau reseptor yang berada di membran sel, sehingga merubah aktivitas komponen-komponen yang terdapat pada membran sel tersebut, (b) radikal bebas berikatan secara kovalen dengan komponen membran sel sehingga merubah struktur membran dan

mengakibatkan perubahan fungsi membran dan/atau mengubah karakter membran menjadi seperti antigen, (c) radikal bebas mengganggu sistem transport membran sel melalui ikatan kovalen, mengoksidasi kelompok *thiol*, atau dengan merubah asam lemak *polyunsaturated*, (d) radikal bebas menginisiasi peroksidasi lipid secara langsung terhadap asam lemak *polyunsaturated* dinding sel. Radikal bebas akan menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid membran sel. Peroksidaperoksida lipid akan terbentuk dalam rantai yang makin panjang dan dapat merusak organisasi membran sel (Agarwal & Sekhlon, 2010).

Bila radikal bebas diproduksi *in vivo* atau *in vitro* di dalam sel melebihi mekanisme pertahanan normal, maka akan terjadi berbagai gangguan metabolik dan seluler. Jika posisi radikal bebas yang terbentuk dekat dengan DNA, maka bisa menyebabkan perubahan struktur DNA sehingga bisa terjadi mutasi atau sitotoksisitas. Radikal bebas juga bisa bereaksi dengan nukleotida sehingga menyebabkan perubahan yang signifikan pada komponen biologi sel. Bila radikal bebas merusak grup *thiol* maka akan terjadi perubahan aktivitas enzim (Powers and Jackson, 2008).



## 6. Penghambatan

Reaktivitas radikal bebas dapat dihambat melalui 3 cara berikut:

- Mecegah atau mengambat pembentukan radikal bebas baru.
- Menginaktivasi atau menangkap radikal dan memotong propagasi (pemutusan rantai).
- Memperbaiki (repair) kerusakan oleh radikal (Winarti, 2007).

## C. Etanol

### 1. Klasifikasi

Menurut Darmono 2005 dalam Rini 2012, jenis alkohol yaitu

- alkohol absolut, alkohol yang hampir alkohol murni dengan kadar alkohol dihitung sebagai  $C_2H_5OH$  sebesar 99,8% dan air 0,2%,
- etanol (*ethyl alcohol*) adalah alkohol berkadar 95 sampai 96,8% v/v,
- metanol (*methyl alcohol*), adalah alkohol yang mempunyai struktur paling sederhana
- isopropanol (*isopropyl alcohol*)

### 2. Definisi

Etanol ( $C_2H_5OH$ ) merupakan alkohol primer yang berwujud cairan jernih, tidak berwarna, mudah menguap dan mudah terbakar, dapat bercampur dengan air, metanol, eter, kloroform dan aseton. Dibentuk dari peragian karbohidrat oleh mikroba atau melalui sintesis dari etilen (Dorland & Newman, 2010).

### 3. Absorpsi

Alkohol yang masuk ke dalam saluran pencernaan akan diabsorpsi melalui mukosa mulut dan epitel gastrointestinal dan sebagian besar diabsorpsi di usus halus, sisanya diabsorpsi di kolon. Kecepatan absorpsi tergantung pada takaran dan konsentrasi alkohol dalam minuman yang mengisi lambung dan usus (Zakhari, 2006). Tingkat absorpsi paling tinggi pada saat lambung kosong. Adanya lemak di dalam lambung menurunkan tingkat absorpsi alkohol (Chandrasoma & Taylor, 2005).

### 4. Distribusi

Setelah minum alkohol dalam keadaan puasa, kadar puncak alkohol di dalam darah dicapai dalam waktu 30 menit. Distribusinya berjalan cepat, dengan kadar obat dalam jaringan mendekati kadar di dalam darah. Volume distribusi dari etanol mendekati volume cairan tubuh total (0,5–0,7 L/Kg) (Masters, 2002).

### 5. Metabolisme

Alkohol yang masuk ke dalam tubuh akan mengalami serangkaian proses biokimia. Metabolisme alkohol melibatkan 3 jalur yaitu:

#### a. Jalur Sitosol/Lintasan *Alkohol Dehidrogenase*

Jalur ini adalah proses oksidasi dengan melibatkan enzim *alkohol dehidrogenase* (ADH). Proses oksidasi dengan menggunakan ADH terutama terjadi di dalam hati (Zakhari, 2006). ADH merupakan enzim

oksidasi yang memiliki afinitas yang tinggi terhadap alkohol dan memecah etanol dalam sitoplasma (Setshedi *et al*, 2010).

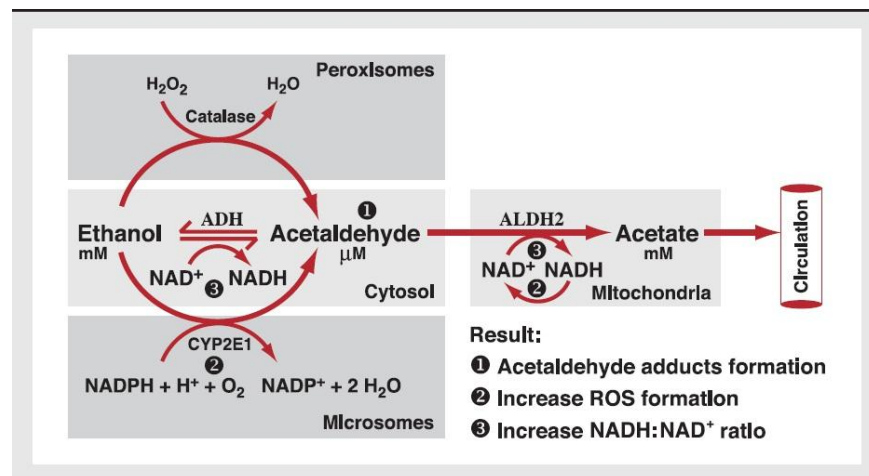
b. Jalur Peroksisom/Sistem Katalase

Sistem ini berlangsung di dalam peroksisom dengan menggunakan katalase. Pada jalur ini diperlukan  $H_2O_2$  (Zakhari, 2006).

c. Jalur Mikrosom

Jalur ini juga sering disebut dengan sistem SOEM (Sistem Oksidasi Etanol Mikrosom), yang terletak dalam retikulum endoplasma. Bisa juga disebut jalur sitokrom P450 2E1 (CYP2E1). Jalur ini diaktifasi pada penggunaan alkohol secara kronis (Zakhari, 2006).

Oleh ketiga jalur tersebut alkohol akan diubah menjadi asetaldehid, kemudian akan diubah menjadi asetat oleh *aldehid dehidrogenase* di dalam mitokondria. (Zakhari, 2006).



**Gambar 2.** Metabolisme Alkohol (Zakhari 2006)

Etanol dapat menimbulkan kerusakan pada hati disebabkan oleh asetaldehid *adduct*, ROS (*reactive oxidative species*) dan rasio NAD: NADH. (Hernawati, 2010).

Asetaldehid dan oksigen radikal dapat berinteraksi dengan protein dan molekul kompleks lainnya di dalam sel, membentuk senyawa hibrida yang dinamakan *adduct*. *Adduct* lainnya dibentuk dari molekul aldehid, yang diproduksi saat interaksi radikal oksigen dengan lipid dalam sel. Pembentukan *adduct* menghambat fungsi asli dari protein yang terlibat *adduct* tersebut. Lebih lanjut, *adduct* dapat menginduksi respon imun (Dean *et al.*, 2003).

Salah satu akibat dari pembentukan *adduct*–asetaldehid adalah menurunnya pembentukan protein yang membentuk partikel lipoprotein hati dan berkurangnya sekresi protein yang *dependent*–tubulin. Sebagai akibat gangguan mekanisme sekretorik terjadi penimbunan trigliserol dan protein di dalam hati. Penimbunan protein menyebabkan influks air ke dalam hepatosit dan pembengkakan hati ikut serta menimbulkan hipertensi porta dan kerusakan arsitektur hati (Marks dkk, 2000).

Etanol menginduksi stress oksidatif merupakan mekanisme utama etanol menyebabkan kerusakan pada hati. Jalur CYP2E1 memetabolisme dan mengaktivasi substrat etanol menjadi toksik. CYP2E1 juga menghasilkan ROS (*reactive oxygen species*), seperti superoksida dan peroksida, dan jika terdapat

ketersediaan katalis, memproduksi oksidan kuat seperti radikal hidroksil (Lu & Cederbaum, 2008).

Selain radikal hidroksietil pada peminum alkohol kronis terjadi peningkatan radikal bebas yang lain yang sumbernya belum jelas. Diperkirakan sumber dari radikal bebas tersebut adalah *xanthin oxidase* dan NADPH sebab penghambatan enzim tersebut dapat menurunkan produksi radikal bebas pada tikus yang diberikan etanol (Kono, *et al.* 2001 dalam Hernawati 2010).

Pemberian alkohol secara kronis menyebabkan peningkatan level endotoksin di sirkulasi portal, demikian mengaktivasi sel *Kupffer* untuk memproduksi mediator toksik yang menyebabkan kerusakan hati (Thurman, 1998).

Transkripsi NF- $\kappa$ B, pengatur gen yang terlibat dalam peradangan, diaktivasi oleh endotoksin atau stress oksidatif (Baeuerle & Baltimore, 1996).

Penelitian yang dilakukan Nanji *et al.* 2001, menyebutkan bahwa tikus yang diberikan etanol terjadi peningkatan endotoksemia dan peroksidasi lipid, menstimulasi NF- $\kappa$ B dan produksi kemokin, meningkatkan kerusakan hati. TNF- $\alpha$  dan COX-2 mungkin penting dalam menyebabkan kerusakan hati tetapi tidak dijelaskan perbedaan yang berkaitan dengan jenis kelamin.

Produksi TNF (Tumor Nekrosis Faktor) penting dalam patogenesis *alcoholic liver injury*. Stress oksidatif dan endotoksin telah terlibat dalam proses alkohol

menginduksi produksi TNF. Bagaimanapun, penyebab dan efek dari faktor tersebut belum sepenuhnya diketahui (Zhou *et al.*, 2003).

Toksikan dapat menyebabkan berbagai jenis efek toksik pada berbagai organel dalam sel hati, seperti perlemakan hati (steatosis), nekrosis, kolestasis dan sirosis (Lu & Cederbaum, 2008).

#### **D. Sistem Pertahanan Antioksidan dan Stres Oksidatif**

Radikal bebas dan senyawa oksigen reaktif yang diproduksi dalam jumlah yang normal, penting untuk fungsi biologis, seperti sel darah putih yang menghasilkan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> untuk membunuh beberapa jenis bakteri dan jamur serta pengaturan pertumbuhan sel. Radikal bebas tidak menyerang sasaran spesifik sehingga akan menyerang asam lemak tidak jenuh ganda dari membran sel, organel sel atau DNA yang dapat menyebabkan kerusakan struktur dan fungsi sel (Winarsi, 2007).

Namun tubuh diperlengkapi oleh seperangkat sistem pertahanan untuk menangkal serangan radikal bebas atau oksidan sehingga dapat membatasi kerusakan yang diakibatkan oleh radikal bebas. Sistem pertahanan antioksidan ini antara lain adalah enzim *superoxide dismutase* (SOD) yang terdapat di mitokondria dan sitosol, *glutathione peroxidase* (GPX), *glutathione reductase* dan *catalase* (Powers & Jackson, 2008).

Selain itu terdapat juga sistem pertahanan atau antioksidan yang berupa mikronutrien yaitu  $\beta$ -karoten, vitamin C dan vitamin E (Hariyatmi, 2004). Sistem

pertahanan ini bekerja dengan beberapa cara antara lain berinteraksi langsung dengan radikal bebas, oksidan atau oksigen tunggal, mencegah pembentukan senyawa oksigen reaktif atau mengubah senyawa reaktif menjadi kurang reaktif (Winarsi, 2007).

Namun dalam keadaan tertentu, produksi radikal bebas atau senyawa oksigen reaktif melebihi sistem pertahanan tubuh, kondisi yang disebut sebagai stres oksidatif (Agarwal & Sekhlon, 2010). Pada kondisi stres oksidatif, imbalan normal antara produksi radikal bebas atau senyawa oksigen reaktif dengan kemampuan antioksidan alami tubuh untuk mengeliminasi mengalami gangguan sehingga menggoyahkan rantai reduksi–oksidasi normal dan menyebabkan kerusakan oksidatif jaringan. Kerusakan jaringan ini juga tergantung pada beberapa faktor antara lain target molekuler, tingkat stres yang terjadi, mekanisme yang terlibat, serta waktu dan sifat alami dari sistem yang diserang (Winarsi, 2007).

#### **E. Tanaman Binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis)**

##### **1. Nama Umum**

Binahong dikenal dengan nama *Heartleaf madeiravine* atau *Madeira vine*, sedangkan di Tiongkok tanaman ini disebut *teng san chi* (Bargumono, 2013).



**Gambar 3.** Tanaman Binahong (*Anredera cordifolia*) (Wikipedia).

## 2. Klasifikasi Taksonomi

Klasifikasi tanaman binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steen)) adalah sebagai berikut (Bargumono, 2013):

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Subkingdom	: <i>Tracheobionta</i>
Superdivisio	: <i>Spermatophyta</i>
Divisio	: <i>Magnoliophyta</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>
Subkelas	: <i>Hamamelidae</i>
Ordo	: <i>Caryophyllales</i>
Familia	: <i>Basellaceae</i>
Genus	: <i>Anredera</i>
Species	: <i>Anredera cordifolia</i> (Tenore) Steenis



### 3. Deskripsi Tumbuhan

Binahong merupakan kelompok tumbuhan menjalar, berumur panjang (*perennial*), bisa mencapai panjang  $\pm 5$  m. Batang binahong bersifat lunak, berbentuk silindris, saling membelit, berwarna merah, permukaan halus, kadang membentuk semacam umbi yang melekat di ketiak daun dengan bentuk tak beraturan dan bertekstur kasar. Daun binahong berjenis tunggal, bertangkai sangat pendek (*subsessile*), tersusun berseling, berwarna hijau, bentuk jantung (*cordata*), panjang 5–10 cm, lebar 3–7 cm, helaian daun tipis lemas, ujung runcing, permukaan licin, bisa dimakan. Binahong mempunyai jenis bunga majemuk berbentuk tandan, bertangkai panjang, muncul di ketiak daun, mahkota berwarna krem keputih–putihan berjumlah lima helai tidak berlekatan, panjang helai mahkota 0,5–1 cm dan berbau harum. Akarnya berbentuk rimpang dan berdaging lunak (Bargumono, 2013).

Tanaman binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) termasuk dalam famili *Basellaceae* merupakan salah satu tanaman obat yang mempunyai potensi besar ke depan untuk diteliti, karena dari tanaman ini masih banyak yang perlu digali sebagai bahan fito farmaka. Tanaman ini sebenarnya berasal dari Cina dan menyebar ke Asia Tenggara. Di negara Eropa maupun Amerika, tanaman ini cukup dikenal, tetapi para ahli di sana belum tertarik untuk meneliti serius dan mendalam, padahal beragam khasiat sebagai obat telah diakui (Manoi, 2009).

#### 4. Kandungan

##### a. Flavonoid

Flavanoid merupakan senyawa polar yang umumnya mudah larut dalam pelarut polar seperti etanol, metanol, butanol, aseton dan lain-lain. Aktivitas farmakologi dari flavanoid sebagai anti-inflamasi, analgesi, anti-oksidan. Flavanoid juga mengobati gangguan fungsi hati. Senyawa-senyawa flavonoid terdapat dalam semua bagian tumbuhan tinggi, seperti bunga, daun, ranting, buah, kayu, kulit kayu dan akar (Bargumono, 2013).

Berdasarkan penelitian Widya Selawa 2013, jenis flavonoid yang diperoleh dari hasil isolasi dan identifikasi serbuk segar dan serbuk kering ekstrak etanol daun binahong ialah flavonol. Flavonoid total pada sampel segar daun binahong sebesar 11,23 mg/kg. Kandungan flavonoid pada sampel segar lebih besar, karena pada proses preparasi sampel segar tidak mengalami pemanasan. Hal tersebut dikarenakan proses pemanasan dapat membuat kadar dari senyawa flavonoid berkurang. Proses pemanasan ini dapat mengakibatkan penurunan kadar total flavonoid sebesar 15–78 % (Selawa, 2013).

##### b. Saponin

Saponin memiliki beberapa aktivitas farmakologis seperti antitumor, penurun kadar kolesterol, *immune potentializing* dan antioksidan serta menurunkan risiko terkena penyakit jantung koroner (Blumert & Liu, 2003).

c. Asam Oleanolik

Asam oleanik merupakan golongan tripentenoid yang merupakan antioksidan pada tanaman. Mekanisme perlindungan oleh asam oleanik adalah dengan mencegah masuknya racun ke dalam sel dan meningkatkan sistem pertahanan sel. Selain itu juga meningkatkan nutrisi yang dibawa dalam darah ke setiap jaringan sehingga merangsang tubuh menghasilkan hormon pertumbuhan dan proses regenerasi sel (Blumert & Liu, 2003).

d. Alkaloid

Alkaloid merupakan golongan zat tumbuhan sekunder yang terbesar. Alkaloid memiliki kemampuan sebagai antibakteri dan memiliki aktivitas hipoglikemik (Robinson, 1995).

**F. Tikus (*Rattus norvegicus*)**

Hewan percobaan yang umum digunakan dalam penelitian ilmiah adalah tikus. Tikus (*Rattus norvegicus*) telah diketahui sifat-sifatnya secara sempurna, mudah dipelihara dan merupakan hewan yang relatif sehat dan cocok untuk berbagai penelitian. Ciri-ciri morfologi *Rattus norvegicus* antara lain memiliki berat 150–600 gram, hidung tumpul dan berbadan besar dengan panjang 18–25 cm, kepala dan badan lebih pendek dari ekornya, serta telinga relatif kecil dan tidak lebih dari 20–23 mm (FKH UGM, 2006).

Terdapat tiga galur atau varietas tikus yang memiliki kekhususan tertentu yang biasa digunakan sebagai hewan percobaan yaitu galur *Sparague dawley* berwarna albino putih, berkepala kecil dan ekornya lebih panjang dari badannya, galur *Wistar* ditandai dengan kepala besar dan ekor yang lebih pendek dan galur *Long evans* yang lebih kecil daripada tikus putih dan memiliki warna hitam pada kepala dan tubuh bagian depan (FKH UGM, 2006).

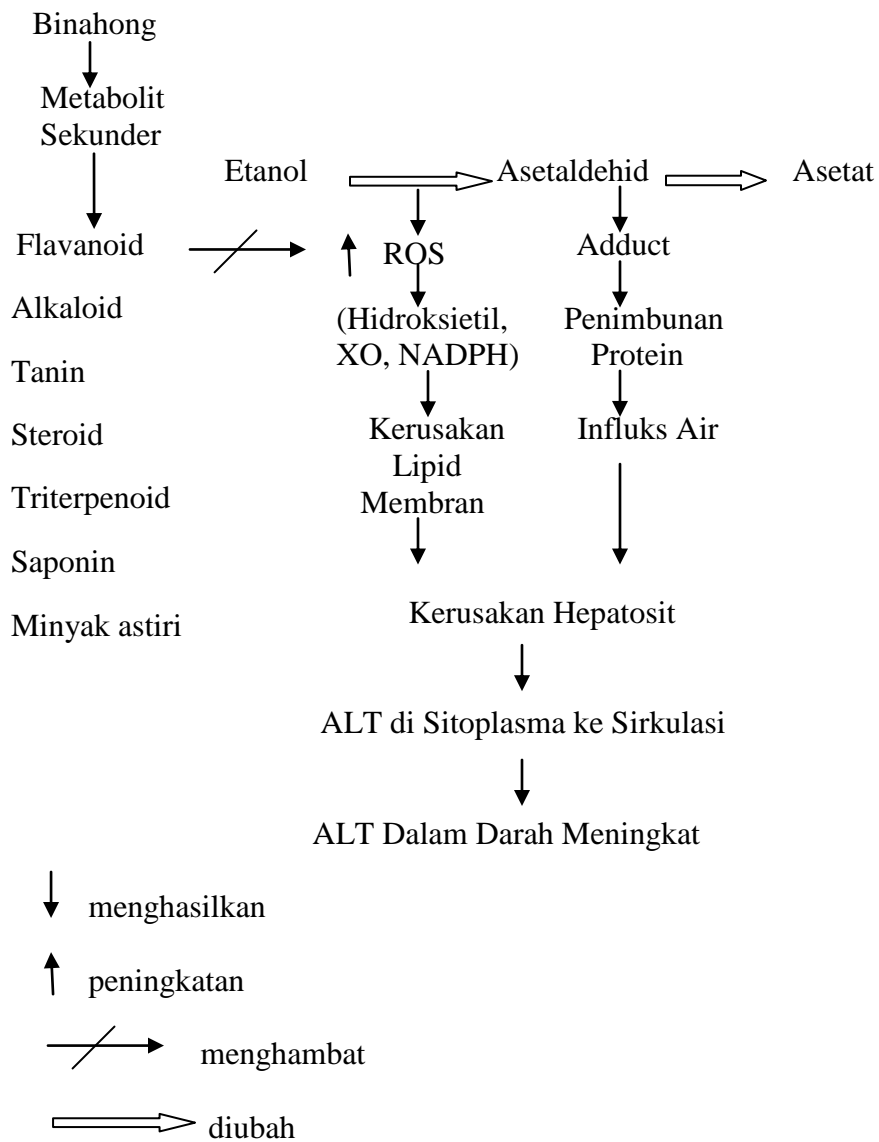
Tikus yang digunakan dalam penelitian adalah galur *Sparague dawley* berjenis kelamin jantan dewasa, yaitu umur minimal kurang lebih 2 bulan. Tikus *Sparague dawley* dengan jenis kelamin betina tidak digunakan karena kondisi hormonal yang sangat berfluktuasi pada saat mulai beranjak dewasa, sehingga dikhawatirkan akan memberikan respon yang berbeda dan dapat mempengaruhi hasil penelitian. Tikus putih galur ini mempunyai daya tahan terhadap penyakit dan cukup agresif dibandingkan dengan galur lainnya (FKH UGM, 2006)

Klasifikasi tikus putih (*Rattus norvegicus*) dalam taksonomi adalah (FKH UGM, 2006):

Dunia : *Animalia*  
Fillum : *Chordata*  
Sub Fillum : *Vertebrata*  
Kelas : *Mamalia*  
Sub klas : *Theria*  
Ordo : *Rodentia*  
Sub ordo : *Myomorpha*  
Famili : *Muridae*  
Sub famili : *Murinae*  
Genus : *Rattus*  
Spesies : *Rattus norvegicus*

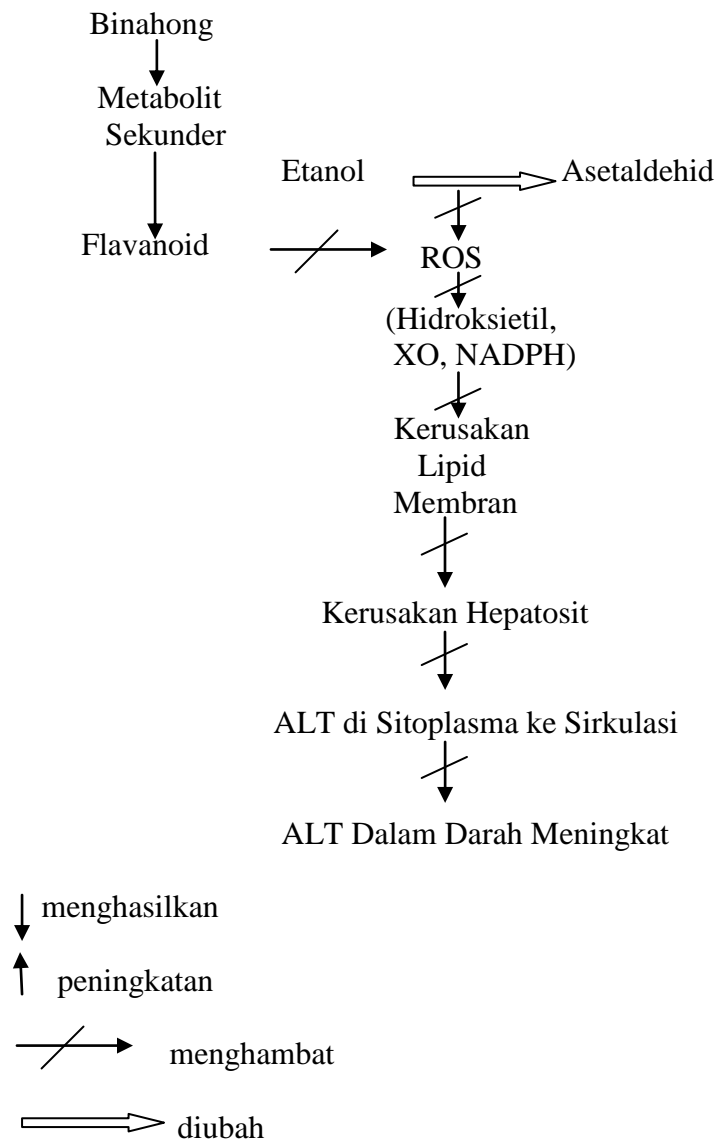
## G. Kerangka Pemikiran

### 1. Kerangka Teori



**Gambar 4.** Kerangka Teori

## 2. Kerangka Konsep



**Gambar 5.** Kerangka Konsep