



**GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI TIKUS WISTAR  
PASCAPEMBERIAN EKSTRAK ETANOL RIMPANG  
BANGLE (*Zingiber cassumunar* Roxb.)  
PADA UJI TOKSISITAS AKUT**

**SKRIPSI**

Oleh

**Kesy Sasta Handani  
NIM 142010101021**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS JEMBER  
2017**



**GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI TIKUS WISTAR  
PASCAPEMBERIAN EKSTRAK ETANOL RIMPANG  
BANGLE (*Zingiber cassumunar* Roxb.)  
PADA UJI TOKSISITAS AKUT**

**SKRIPSI**

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Studi Pendidikan Dokter (S1) dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran

Oleh

**Kesy Sasta Handani  
NIM 142010101021**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS JEMBER  
2017**

## PERSEMBAHAN

Alhamdulillah, dengan menyebut nama Allah Yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang, atas rahmat dan hidayah-Nya sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan lancar. Sholawat serta salam selalu tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW yang telah membawa umatnya menuju jalan yang terang.

Dengan segala ketulusan, skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT atas segala anugerah-Nya;
2. Nabi Muhammad SAW sebagai junjungan dan tauladan;
3. orang tua saya, Ibu Ninik Sri Handayani dan Bapak Sasmito Arafat yang selalu memberikan semangat, bimbingan, kasih sayang, dan do'a tiada henti, serta pengorbanan yang dilakukan setiap waktu;
4. adik saya, Figlio Hemandaru, yang selalu menyemangati saya;
5. para guru saya sejak taman kanak-kanak hingga perguruan tinggi yang telah mendidik saya dengan penuh kesabaran agar menjadi manusia yang berilmu dan bertakwa;
6. keluarga besar angkatan 2014 Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
7. almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

**MOTO**

Sesungguhnya beserta kesukaran ada kemudahan. Maka apabila engkau telah selesai (dari suatu urusan), maka kerjakanlah (urusan yang lain) dengan sungguh-sungguh, dan hanya kepada Tuhanmu hendaknya engkau berharap.

(terjemahan Surat *Al Insyiraah* ayat 6-8)<sup>\*)</sup>



---

<sup>\*)</sup> Tim Disbintalad. 2002. *Al Qur'an Terjemah Indonesia*. Jakarta: PT Sari Agung.

**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama : Kesy Sasta Handani

NIM : 142010101021

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Gambaran Histopatologi Hati Tikus Wistar Pascapemberian Ekstrak Etanol Rimpang Bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.) pada Uji Toksisitas Akut” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 14 Desember 2017

Yang menyatakan,

Kesy Sasta Handani  
NIM 142010101021

**SKRIPSI**

**GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI TIKUS WISTAR  
PASCAPEMBERIAN EKSTRAK ETANOL RIMPANG  
BANGLE (*Zingiber cassumunar* Roxb.)  
PADA UJI TOKSISITAS AKUT**

Oleh

Kesy Sasta Handani  
NIM 142010101021

Pembimbing:

Dosen Pembimbing Utama : dr. Rena Normasari, M.Biomed.

Dosen Pembimbing Anggota : dr. Bagus Hermansyah, M.Biomed.

**PENGESAHAN**

Skripsi berjudul “Gambaran Histopatologi Hati Tikus Wistar Pascapemberian Ekstrak Etanol Rimpang Bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.) pada Uji Toksisitas Akut” karya Kesy Sasta Handani telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Kamis, 14 Desember 2017

tempat : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Tim Penguji

Ketua,

Anggota I,

dr. Desie Dwi Wisudanti, M.Biomed.  
NIP 198212112008122002

dr. Ika Rahmawati Sutejo, M.Biotech.  
NIP 198408192009122003

Anggota II,

Anggota III,

dr. Rena Normasari, M.Biomed.  
NIP 198305122008122002

dr. Bagus Hermansyah, M.Biomed.  
NIP 198304052008121001

Mengesahkan

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember,

dr. Enny Suswati, M.Kes.  
NIP 197002141999032001



## RINGKASAN

**Gambaran Histopatologi Hati Tikus Wistar Pascapemberian Ekstrak Etanol Rimpang Bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.) pada Uji Toksisitas Akut;** Kesy Sasta Handani, 142010101021; 2017: 57 halaman; Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Malaria masih menjadi penyakit infeksi yang belum bisa dieradikasi hingga saat ini. *World Health Organization* (WHO) dalam *World Malaria Report* tahun 2015 melaporkan bahwa telah terdapat sekitar 214 juta kasus baru malaria dengan 438.000 orang di antaranya mengalami kematian dan masih ada sekitar 3,2 miliar orang di dunia berisiko terinfeksi malaria. Penggunaan obat pilihan utama untuk malaria yaitu *Artemisinin-based Combination Therapy* (ACT) diduga telah mengalami resistensi. Hal ini ditunjang oleh adanya laporan kegagalan terapi serta pemanjangan klirens parasit dalam penggunaan ACT untuk terapi malaria *falciparum* di daerah perbatasan Thailand-Kamboja.

Adanya kasus resistensi terhadap obat-obatan untuk malaria mendorong timbulnya penelitian tanaman bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.). Dalam penelitian Armiyanti, Utami, dan Ameliana (2013), dinyatakan bahwa kombinasi pemberian ekstrak rimpang bangle dengan Artemisin menunjukkan efek yang sinergis. Pada uji aktivitas antimalaria ekstrak etanol rimpang bangle terhadap *Plasmodium berghei* secara *in vivo*, didapatkan hasil  $IC_{50}$  sebesar 6,087 mg/20 gram. Uji toksisitas akut perlu dilakukan lebih lanjut untuk memperoleh nilai  $LD_{50}$  suatu zat, mengetahui gejala keracunan, serta menentukan organ sasaran yang mungkin mengalami kerusakan setelah pemaparan suatu zat secara akut. Salah satu organ sasaran yang paling mungkin mengalami kerusakan akibat obat yaitu hati karena organ tersebut berperan dalam proses metabolisme obat. Berdasarkan hal tersebut, peneliti melakukan penelitian untuk memperoleh gambaran histopatologi hati tikus Wistar pascapemberian ekstrak etanol rimpang bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.) pada uji toksisitas akut.



Jenis penelitian yang dilakukan yaitu *true experimental laboratories* dengan rancangan *posttest only with control group design*. Populasi penelitian yaitu tikus Wistar dengan jumlah sampel 50 ekor yang dibagi dalam lima kelompok. Setiap kelompok terdiri dari lima ekor tikus jantan dan lima ekor tikus betina. Kelompok dibagi menjadi kelompok kontrol ( $K_n$ ) yang hanya disonde Tween 1%, kelompok perlakuan 1 ( $K_1$ ) yang disonde ekstrak etanol rimpang bangle dengan dosis 42,609 mg/200 gBB + Tween 1%, kelompok perlakuan 2 ( $K_2$ ) yang disonde ekstrak etanol rimpang bangle dengan dosis 213,045 mg/200 gBB + Tween 1%, kelompok perlakuan 3 ( $K_3$ ) yang disonde ekstrak etanol rimpang bangle dengan dosis 426,09 mg/200 gBB + Tween 1%, dan kelompok perlakuan 4 ( $K_4$ ) yang disonde ekstrak etanol rimpang bangle dengan dosis 852,18 mg/200 gBB + Tween 1%. Hewan coba disonde sekali sehari setiap hari selama tujuh hari, lalu diterminasi pada hari kedelapan untuk diambil organ hatinya.

Data penelitian berupa rerata akhir skor kerusakan hepatosit diuji normalitasnya dengan uji *Shapiro-Wilk*, lalu diuji homogenitasnya, kemudian dianalisis menggunakan uji *One-Way ANOVA*. Hasil uji *One-Way ANOVA* menunjukkan nilai  $p=0,084$  yang menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik antara kelompok  $K_n$ ,  $K_1$ ,  $K_2$ ,  $K_3$ , dan  $K_4$ . Data dikatakan signifikan jika  $p<0,05$ . Jadi, pemberian dosis ekstrak etanol rimpang bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.) dengan dosis 42,609 mg/200 gBB; 213,045 mg/200 gBB; 426,09 mg/200 gBB; dan 852,18 mg/200 gBB selama uji toksisitas akut tidak menimbulkan perbedaan secara signifikan pada gambaran histopatologi hati hewan coba antarkelompok uji.

## PRAKATA

Puji syukur kepada Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Gambaran Histopatologi Hati Tikus Wistar Pascapemberian Ekstrak Etanol Rimpang Bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.) pada Uji Toksisitas Akut”. Skripsi ini disusun guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Studi Kedokteran (S1).

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. dr. Enny Suswati, M.Kes., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember, atas segala fasilitas dan kesempatan yang diberikan dalam menempuh Pendidikan Dokter di Universitas Jember;
2. dr. Rena Normasari, M.Biomed. selaku Dosen Pembimbing Utama dan dr. Bagus Hermansyah, M.Biomed. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga untuk penulis dalam proses penyusunan skripsi ini;
3. dr. Desie Dwi Wisudanti, M.Biomed. selaku Dosen Penguji Utama yang memberikan kritik dan saran yang membangun dalam proses penyusunan skripsi ini;
4. dr. Ika Rahmawati Sutejo M.Biotech. selaku Dosen Penguji Anggota sekaligus Dosen Pembimbing Akademik yang telah memberikan kritik dan saran dalam penyusunan skripsi serta membimbing penulis selama menjadi mahasiswa;
5. dr. Wiwien Sugih Utami, M.Sc. yang telah memberikan bimbingan, nasihat, motivasi, dan saran yang membangun dalam proses penyusunan skripsi ini;
6. dr. Yunita Armiyanti, M.Kes. dan dr. Ancah Caesarina Novi M., Ph.D, selaku Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Jember yang telah memberikan saran dalam penyusunan skripsi ini;
7. Nuri, S.Si., Apt., M.Si. selaku Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan saran dan arahan dalam penyusunan skripsi ini;

8. Lilik Maslian, A.Md. selaku Analis Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember, Liliek Susilowati, A.Md. selaku Analis Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Jember, dan Lulut Sri Wilujeng, A.Md. selaku Analis Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember yang telah memberi bantuan untuk memfasilitasi serta memberi semangat dalam penyusunan skripsi ini;
9. Ferry Fitriya Ayu Andika, Rudy Gunawan, Herlin Karismaningtyas, Kak Meylani Nur Riskiana, Kak Fikiatul Hidayah, dan Dwi Smaradahana Indraloka yang telah banyak membantu serta memberi motivasi dalam penyelesaian skripsi ini;
10. teman-teman seperjuangan angkatan 2014 Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
11. almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
12. semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis juga menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, Desember 2017

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL .....	i
HALAMAN JUDUL .....	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	iii
HALAMAN MOTO .....	iv
HALAMAN PERNYATAAN .....	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN .....	vi
HALAMAN PENGESAHAN .....	vii
RINGKASAN .....	viii
PRAKATA .....	x
DAFTAR ISI .....	xii
DAFTAR TABEL .....	xv
DAFTAR GAMBAR .....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN .....	xvii
<b>BAB 1. PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	<b>2</b>
<b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....	<b>2</b>
<b>1.4 Manfaat Penelitian</b> .....	<b>3</b>
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1 Bangle (<i>Zingiber cassumunar</i> Roxb.)</b> .....	<b>4</b>
2.1.1 Klasifikasi Bangle ( <i>Zingiber cassumunar</i> Roxb.) .....	4
2.1.2 Morfologi Bangle ( <i>Zingiber cassumunar</i> Roxb.) .....	5
2.1.3 Kandungan Rimpang Bangle ( <i>Zingiber cassumunar</i> Roxb.) .....	5
2.1.4 Mekanisme Kerja Rimpang Bangle ( <i>Zingiber</i> <i>cassumunar</i> Roxb.) sebagai Terapi Komplementer Malaria .....	6
<b>2.2 Uji Toksisitas Akut</b> .....	<b>8</b>

<b>2.3 Hati</b> .....	9
2.3.1 Histologi Hati .....	10
2.3.2 Kerusakan Hati Akibat Obat .....	12
2.3.3 Respon Umum Kerusakan Hati .....	13
<b>2.4 Kerangka Teori</b> .....	14
<b>2.5 Kerangka Konsep Penelitian</b> .....	15
<b>2.6 Hipotesis</b> .....	16
<b>BAB 3. METODE PENELITIAN</b> .....	17
<b>3.1 Jenis Penelitian</b> .....	17
<b>3.2 Tempat dan Waktu Penelitian</b> .....	17
<b>3.3 Populasi dan Sampel</b> .....	17
<b>3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi</b> .....	17
<b>3.5 Variabel Penelitian</b> .....	18
<b>3.6 Definisi Operasional</b> .....	18
3.6.1 Ekstrak Etanol Rimpang Bangle .....	18
3.6.2 Derajat Kerusakan Hepatosit .....	19
<b>3.7 Rancangan Penelitian</b> .....	19
<b>3.8 Bahan dan Alat yang Digunakan</b> .....	20
<b>3.9 Prosedur Penelitian</b> .....	21
3.9.1 Pembuatan Ekstrak Etanol Rimpang Bangle ( <i>Zingiber cassumunar</i> Roxb.) .....	21
3.9.2 Pengondisian Hewan Coba .....	21
3.9.3 Pembagian Kelompok Perlakuan .....	21
3.9.4 Pemberian Ekstrak Etanol Rimpang Bangle ( <i>Zingiber cassumunar</i> Roxb.) .....	22
3.9.5 Pengamatan Histopatologi Hati .....	23
<b>3.10 Analisis Data</b> .....	23
<b>3.11 Alur Penelitian</b> .....	24
<b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....	25
<b>4.1 Hasil Penelitian</b> .....	25
4.1.1 Hasil Ekstraksi Rimpang Bangle ( <i>Zingiber</i>	

<i>cassumunar</i> Roxb.) .....	25
4.1.2 Hasil Pengamatan Kematian serta Gejala Keracunan pada Uji Toksisitas Akut .....	26
4.1.3 Hasil Gambaran Histopatologi Hati Tikus .....	27
4.1.4 Hasil Analisis Data .....	29
<b>4.2 Pembahasan</b> .....	31
<b>BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN</b> .....	34
<b>5.1 Kesimpulan</b> .....	34
<b>5.2 Saran</b> .....	34
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	35
<b>LAMPIRAN</b> .....	39



**DAFTAR TABEL**

	Halaman
2.1 Daftar Volume Maksimal Bahan Uji Toksisitas pada Pemberian Peroral .....	9
3.1 Derajat Kerusakan Hepatosit .....	23
4.1 Kriteria Penggolongan Toksisitas Sediaan Uji .....	26
4.2 Skor Derajat Kerusakan Hepatosit .....	29
4.3 Rata-rata dan Standar Deviasi Rerata Akhir Skor Kerusakan Hepatosit .....	30
4.4 Hasil Uji <i>One-Way</i> ANOVA .....	31



**DAFTAR GAMBAR**

	Halaman
2.1 Tanaman Bangle .....	5
2.2 Ilustrasi Susunan Satu Lobulus Hati Beserta Pembuluh Perifernya .....	11
2.3 Segitiga Kiernan dan Vena Sentral .....	11
2.4 Hepatosit dan Lingkungan Sekitarnya .....	12
2.5 Kerangka Teori .....	14
2.6 Kerangka Konsep Penelitian .....	15
3.1 Rancangan Penelitian .....	20
3.2 Pembagian Kelompok Perlakuan .....	22
3.3 Alur Penelitian .....	24
4.1 Proses Maserasi Serbuk Simplisia Kering Rimpang Bangle .....	26
4.2 Gambaran Histopatologi Hati Kelompok Kontrol ( $K_n$ ) .....	27
4.3 Gambaran Histopatologi Hati Kelompok Perlakuan 1 ( $K_1$ ) .....	27
4.4 Gambaran Histopatologi Hati Kelompok Perlakuan 2 ( $K_2$ ) .....	28
4.5 Gambaran Histopatologi Hati Kelompok Perlakuan 3 ( $K_3$ ) .....	28
4.6 Gambaran Histopatologi Hati Kelompok Perlakuan 4 ( $K_4$ ) .....	29
4.7 Grafik Batang Rata-Rata dan Standar Deviasi Rerata Akhir Skor Kerusakan Hepatosit .....	30

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
3.1 Surat Tugas Penelitian .....	39
3.2 Keterangan Persetujuan Etik Penelitian .....	40
3.3 Surat Keterangan Identifikasi Tanaman .....	43
3.4 Tabel Konversi Perhitungan Dosis .....	44
3.5 Perhitungan Dosis Ekstrak Etanol Rimpang Bangle ( <i>Zingiber cassumunar</i> Roxb.) .....	44
4.1 Tabel Konversi Data Derajat Kerusakan Hepatosit dengan <i>Method of Successive Interval</i> .....	46
4.2 Rerata Skor Hepatosit <i>Double-blind</i> .....	47
4.3 Deskripsi Data .....	53
4.4 Hasil Analisis Uji Normalitas .....	55
4.5 Hasil Analisis Uji Homogenitas .....	55
4.6 Hasil Analisis Uji <i>One-Way</i> ANOVA .....	55
4.7 Dokumentasi Penelitian .....	56

## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Malaria masih menjadi penyakit infeksi yang belum bisa dieradikasi hingga saat ini. *World Health Organization* (WHO) dalam *World Malaria Report* tahun 2015 melaporkan bahwa telah terdapat sekitar 214 juta kasus baru malaria dengan 438.000 orang di antaranya mengalami kematian dan masih ada sekitar 3,2 miliar orang di dunia berisiko terinfeksi malaria. Sebanyak 88% kasus malaria di dunia terjadi di Afrika, sedangkan 10% kasus terjadi di Asia Tenggara, dan 2% kasus terjadi di wilayah Mediterania Timur (WHO, 2015b). Indonesia memiliki nilai *Annual Parasite Incidence* (API) malaria sebesar 0,85 pada tahun 2015 dengan kasus terbanyak ditemukan di Papua (Kemenkes RI, 2016).

Penggunaan klorokuin sebagai obat lini pertama untuk malaria sudah dianggap kurang efektif akibat banyaknya kasus resistensi terhadap obat tersebut (Kombonglangi, 2015). Oleh karena itu, *Artemisinin-based Combination Therapy* (ACT) kini menjadi obat terapi lini pertama malaria di seluruh dunia (WHO, 2015a). Namun, berdasarkan penelitian efikasi terapi malaria pada beberapa daerah di Thailand, telah dilaporkan adanya kegagalan terapi serta pemanjangan klirens parasit dalam penggunaan ACT (Yusuf, 2014). Hal tersebut mengindikasikan adanya kemungkinan resistensi terhadap penggunaan ACT.

Adanya kasus resistensi terhadap obat antimalaria mendorong timbulnya penelitian-penelitian tentang tanaman herbal yang nantinya diharapkan dapat menjadi terapi komplementer untuk penyakit malaria. Salah satu tanaman herbal yang telah diteliti untuk menjadi terapi komplementer malaria yaitu bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.). Armiyanti *et al.* (2013) menyatakan bahwa kombinasi pemberian ekstrak rimpang bangle dengan Artemisin menunjukkan efek yang sinergi dibuktikan dengan adanya penurunan derajat parasitemia dan TNF- $\alpha$  serta peningkatan kapasitas fagositosis dan produksi NO yang penting untuk eliminasi parasit. Pada uji aktivitas antimalaria ekstrak etanol rimpang bangle terhadap *Plasmodium berghei* secara *in vivo*, didapatkan hasil IC<sub>50</sub> sebesar 6,087 mg/20 gram (Andika, 2017).

Untuk menjadi sebuah fitofarmaka (sediaan obat yang telah dibuktikan keamanan dan khasiatnya), ekstrak bangle harus melewati beberapa tahap pengujian terlebih dahulu. Salah satunya yaitu uji toksisitas untuk mengetahui apakah zat aktif dalam tanaman memberikan efek toksik pada dosis tertentu. Uji toksisitas dibagi menjadi uji toksisitas akut, subakut, kronik, dan spesifik. Uji toksisitas akut merupakan prasyarat formal keamanan calon fitofarmaka untuk dapat digunakan pada manusia (Kemenkes RI, 1992).

Hati merupakan organ utama dalam proses biotransformasi obat sehingga efek toksik obat dapat terjadi pada organ tersebut. Kerusakan hati akibat zat toksik dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu jenis zat kimia yang terlibat, besarnya dosis yang diberikan, serta lamanya paparan zat. Berdasarkan hal tersebut, peneliti ingin mengamati apakah terdapat perubahan gambaran histopatologi hati hewan coba pascapemberian ekstrak etanol rimpang bangle pada uji toksisitas akut. Oleh karena itu, penulis membuat penelitian yang berjudul “Gambaran Histopatologi Hati Tikus Wistar Pascapemberian Ekstrak Etanol Rimpang Bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.) pada Uji Toksisitas Akut”.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang sebelumnya, rumusan masalah dalam penelitian ini ialah: “Apakah terdapat perbedaan gambaran histopatologi hati tikus Wistar antarkelompok uji pascapemberian ekstrak etanol rimpang bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.) dengan dosis 42,609 mg/200 gBB; 213,045 mg/200 gBB; 426,09 mg/200 gBB; dan 852,18 mg/200 gBB pada uji toksisitas akut?”

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Penelitian ini memiliki dua tujuan, yaitu tujuan umum dan tujuan khusus yang diuraikan sebagai berikut.

### 1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol rimpang bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.) terhadap gambaran histopatologi hati tikus Wistar.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini ialah untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan gambaran histopatologi hati tikus Wistar pascapemberian ekstrak etanol rimpang bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.) dengan dosis 42,609 mg/200 gBB; 213,045 mg/200 gBB; 426,09 mg/200 gBB; dan 852,18 mg/200 gBB pada uji toksisitas akut.

## 1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang didapatkan dari penelitian ini ialah sebagai berikut.

1. Bagi institusi pendidikan, penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi mengenai gambaran histopatologi hati tikus Wistar pascapemberian ekstrak etanol rimpang bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.) pada uji toksisitas akut sebagai landasan untuk dilakukan uji toksisitas selanjutnya.
2. Bagi peneliti, penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan tentang gambaran histopatologi hati tikus Wistar pascapemberian ekstrak etanol rimpang bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.) pada uji toksisitas akut serta mengembangkan keterampilan ilmiah peneliti dalam melakukan sebuah penelitian.
3. Bagi masyarakat, penelitian ini dapat memberi informasi tentang manfaat ekstrak etanol rimpang bangle sebagai terapi komplementer malaria serta dapat dijadikan pedoman untuk memperkirakan risiko penggunaan ekstrak etanol tersebut terhadap hati jika digunakan sebagai pengobatan oleh manusia.



## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.)

Bangle merupakan salah satu tanaman obat yang berasal dari kawasan India Selatan. Tanaman ini tumbuh menyebar di Asia Tenggara seperti Vietnam, Thailand, Malaysia, Indonesia, Myanmar, Laos, dan Kamboja. Di Pulau Jawa, bangle biasanya dibudidayakan di pekarangan rumah, khususnya di area yang cukup mendapat sinar matahari (Savitri, 2016). Di Indonesia, bangle memiliki nama yang berbeda-beda di tiap daerah seperti: panglai (Sunda), bangle (Jawa), pandhiyang (Madura), banggele (Bali), mungle (Aceh), banglai (Palembang), bangalai (Kalimantan), manglai (Sulawesi), bale (Makassar), unin pakei (Ambon), bangle (Ternate, Tidore) (Astuti, 2013).

#### 2.1.1 Klasifikasi Bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.)

Klasifikasi tanaman bangle ialah sebagai berikut.

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Viridiplantae
Infrakingdom	: Streptophyta
Superdivisi	: Embryophyta
Divisi	: Tracheophyta
Subdivisi	: Spermatophytina
Kelas	: Magnoliopsida
Superordo	: Lilianae
Ordo	: Zingiberales
Famili	: Zingiberaceae
Genus	: <i>Zingiber</i>
Spesies	: <i>Zingiber montanum</i>
Sinonim	: <i>Zingiber cassumunar</i> Roxb. <i>Zingiber purpureum</i> Roscoe (Koenig, 2010).

### 2.1.2 Morfologi Bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.)

Bangle merupakan herba semusim yang tumbuh tegak dengan tinggi 1- 1,5 m membentuk rumpun yang agak padat dengan batang semu. Daun bangle berwarna hijau, lonjong, tipis, berujung runcing, berpangkal tumpul, bertepi rata, berambut halus, menyirip, panjangnya 23-35 cm, lebarnya 2-4 cm, tunggal, dan letaknya berseling. Bunga bangle tergolong bunga majemuk, berbentuk tandan, keluar di ujung batang, dan panjang gagangnya sampai 20 cm. Bibir bunga berbentuk bundar memanjang berwarna putih atau pucat. Rimpang bangle menjalar dan berdaging, bentuknya hampir bundar sampai jorong atau tidak beraturan, permukaan luarnya tidak rata, berkerut, terdapat parut daun, berwarna coklat muda kekuningan, dan bila dibelah berwarna kuning muda sampai kuning kecokelatan (Rachmadenawanti, 2015). Gambar tanaman bangle yang tampak di atas tanah dan rimpang bangle dapat dilihat pada Gambar 2.1.



(a)



(b)

(a) tanaman bangle tampak di atas tanah; (b) rimpang bangle  
Gambar 2.1 Tanaman bangle (Sumber: Tanobat, 2014a; Tanobat, 2014b)

### 2.1.3 Kandungan Rimpang Bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.)

Rimpang bangle mengandung phlobatanin, flavonoid, alkaloid, saponin, tanin, terpenoid, steroid, dan glikosida. Phlobatanin dapat diidentifikasi dengan adanya endapan merah dari hasil pemanasan ekstrak yang dicampur dengan 1% HCl (Majaw dan Moirangthem, 2009). Flavonoid merupakan salah satu kelompok



senyawa fenolik yang dapat berperan sebagai antioksidan (Redha, 2010). Alkaloid merupakan senyawa metabolit sekunder yang mengandung unsur nitrogen di dalam kerangkanya. Alkaloid yang bersifat lemah bermanfaat sebagai zat rekreasi, misalnya kafein dalam teh dan kopi, sedangkan alkaloid yang bersifat kuat bersifat bloker atau stimulan terhadap berbagai reseptor atau protein fungsional (Saifudin, 2014). Saponin merupakan senyawa *surface active* seperti pada sabun yang berdasarkan struktur aglikonnya dibedakan menjadi saponin steroid dan saponin triterpenoid. Saponin steroid ditemukan pada banyak tanaman monokotil, sedangkan saponin triterpenoid ditemukan pada banyak tanaman dikotil. Tanin memiliki kemampuan bereaksi dengan protein membentuk kopolimer stabil yang tidak larut dalam air. Tanin memiliki kemampuan berikatan silang dengan protein sehingga dimanfaatkan untuk proses penyamakan kulit (Sari, 2016). Terpenoid merupakan senyawa kimia yang terdiri dari beberapa unit isopren yang umumnya larut dalam lemak dan terdapat dalam sitoplasma sel tumbuhan. Senyawa kimia ini banyak digunakan sebagai obat (Ramadani, 2016).

Rimpang bangle juga mengandung berbagai jenis zat lainnya. Beberapa kandungan rimpang bangle yaitu dalam bentuk minyak atsiri, antioksidan seperti vitamin C, vitamin E, karoten, dan senyawa fenolik (Rachmadenawati, 2015). Derivat fenilbutenoid juga ditemukan dalam bentuk [(E)-4-(3',4'-dimethoxyphenyl)but-3-en-1-ol], [(E)-4-(2',4',5'-trimethoxyphenyl)but-3-en-1-ol], dan [(E)-4-(3',4',1-trimethoxyphenyl) but-3-en-1-ol] (Chairul *et al.*, 2009). Selain itu, rimpang bangle juga mengandung *curcuminoid* seperti *cassumunin A* dan *B* (Nagano *et al.* dalam Hartati *et al.*, 2013:197-198).

#### 2.1.4 Mekanisme Kerja Rimpang Bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.) sebagai Terapi Komplementer Malaria

Pada penelitian yang dilakukan oleh Chairul *et al.* (2009), telah berhasil diisolasi tiga jenis derivat fenilbutenoid pada rimpang bangle berupa [(E)-4-(3',4'-dimethoxyphenyl)but-3-en-1-ol], [(E)-4-(2',4',5'-trimethoxyphenyl)but-3-en-1-ol], dan [(E)-4-(3',4',1-trimethoxyphenyl) but-3-en-1-ol]. Dari ketiga jenis derivat fenilbutenoid tersebut, [(E)-4-(3',4'-dimethoxyphenyl)but-3-en-1-ol]

memiliki aktivitas imunostimulan tertinggi dibandingkan dengan dua derivat fenilbutenoid lainnya. Senyawa tersebut dapat menyebabkan peningkatan aktivitas dan kapasitas fagositosis. Proses fagositosis utamanya diperankan oleh makrofag yang memegang peranan penting dalam pertahanan tubuh nonspesifik (Reece *et al.*, 2011:932). Selain derivat fenilbutenoid, kandungan flavonoid dalam bangle juga memiliki peran sebagai imunostimulan. Sebuah penelitian membuktikan bahwa senyawa flavonoid dapat meningkatkan produksi IL-2 dan meningkatkan proliferasi serta diferensiasi limfosit sel T, sel B dan sel NK (Saifulhaq dalam Parlinaningrum *et al.*, 2014).

Pada malaria berat, terjadi overproduksi sitokin proinflamasi seperti *Tumour Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), *Interleukin-1* (IL-1), *Interferon- $\gamma$*  (IFN- $\gamma$ ) dan radikal bebas seperti *Reactive Oxygen Intermediate* (ROI), *Reactive Oxygen Spesies* (ROS), *Nitric Oxide* (NO) oleh sel-sel fagosit dan sel endotel yang teraktivasi. Pengeluaran mediator di atas sebenarnya bertujuan untuk membunuh parasit, namun sifat radikal bebas yang tidak spesifik menyebabkan kerusakan pada jaringan sekitarnya (Lou *et al.*, dalam Armiyanti *et al.*, 2013). Dalam penelitian Cui *et al.* (2007), didapatkan bahwa *curcumin* pada konsentrasi yang tinggi (1  $\mu$ M) dapat menyebabkan peningkatan ROS yang dapat menghambat pertumbuhan parasit melalui efek sitotoksitas yang merusak sel parasit. Aktivasi PPAR $\gamma$  karena peningkatan ROS juga dapat menghambat aktivasi NF- $\kappa$ B, sehingga menyebabkan *downregulation* sitokin-sitokin proinflamasi dan ekspresi molekul-molekul adhesi di endotel yang berperan penting dalam patomekanisme komplikasi pada malaria, yaitu pada proses *cytoadherence* dan *rosetting* (Mimche *et al.*, 2011). Kandungan *curcumin* secara efisien juga dapat berikatan dengan retikulum sarkoendoplasmik Ca<sup>2+</sup> ATPase malaria, sehingga dapat menahan kemampuan metabolik parasit dalam menghasilkan ATP dan memicu kematian parasit (Haddad *et al.*, 2011).

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Armiyanti *et al.* (2013), pemberian ekstrak rimpang bangle dapat menurunkan derajat parasitemia, sehingga kemungkinan mempunyai aktivitas antimalaria. Kombinasi pemberian ekstrak rimpang bangle dengan obat antimalaria Artemisinin menunjukkan efek yang

sinergi ditunjukkan dengan adanya penurunan derajat parasitemia dan TNF- $\alpha$  serta peningkatan kapasitas fagositosis dan produksi NO yang penting untuk eliminasi parasit.

## 2.2 Uji Toksisitas Akut

Menurut Keputusan Menteri Kesehatan RI No.761/Menkes/SK/IX/1992 tentang Pedoman Fitofarmaka, uji toksisitas dibagi menjadi uji toksisitas akut, subakut, kronik, dan spesifik. Uji toksisitas akut merupakan prasyarat formal keamanan calon fitofarmaka untuk pemakaian pada manusia. Ngatidjan, (2006:138-139) mengatakan bahwa uji toksisitas akut biasanya dilakukan untuk mencari rentang harga dosis letal ( $LD_{50}$ ), gejala keracunan, sistem biologik yang paling peka, mekanisme terjadinya keracunan yang berakibat kematian, adanya perbedaan toksisitas antarspesies, serta gambaran makroskopis maupun mikroskopis organ terhadap hewan uji yang mati saat uji tersebut. Dalam PerKB POM RI No. 7 Tahun 2014 tentang Pedoman Uji Toksisitas Nonklinis secara *In Vivo* dijelaskan bahwa tujuan uji toksisitas akut oral ialah untuk mendeteksi toksisitas intrinsik suatu zat, menentukan organ sasaran, kepekaan spesies, memperoleh informasi bahaya setelah pemaparan suatu zat secara akut, memperoleh informasi awal yang dapat digunakan untuk menetapkan tingkat dosis, merancang uji toksisitas selanjutnya, memperoleh nilai  $LD_{50}$  suatu bahan, serta penentuan penggolongan bahan dan pelabelan. Gejala keracunan yang mungkin ditunjukkan oleh hewan coba pada uji toksisitas akut dapat berupa perubahan warna kulit, bulu, mata, perdarahan anus dan saluran urin, tremor, kejang, salivasi berlebih, diare, berjalan secara tidak normal, dan penurunan kesadaran (OECD, 2001). Jadi, dapat disimpulkan bahwa tujuan dari uji toksisitas akut ialah untuk memperoleh nilai  $LD_{50}$  suatu zat, mengetahui gejala dan mekanisme keracunan pada hewan coba, serta menentukan organ sasaran yang mungkin mengalami kerusakan setelah pemaparan suatu zat secara akut.

Hewan coba pada uji toksisitas akut harus berasal dari satu galur, sehat, dewasa, dan terdiri dari dua jenis kelamin dengan berat badan yang hampir sama. Untuk rodensia, tiap kelompok atau peringkat dosis paling tidak terdiri atas lima

ekor jantan dan lima ekor betina. Untuk nonrodensia, tiap kelompok paling tidak terdiri atas dua ekor tiap jenis kelamin (Ngatidjan, 2006:149-150).

Cara pemberian bahan uji disesuaikan dengan masuknya ke dalam tubuh dalam keadaan sehari-hari sehingga dapat diberikan peroral, inhalasi, suntikan, atau topikal. Adapun volume maksimal bahan uji pada pemberian peroral dapat dilihat pada Tabel 2.1.

Tabel 2.1 Daftar volume maksimal bahan uji toksisitas pada pemberian peroral

Jenis Hewan	Berat Rerata (g)	Volume Maksimal (mL)
mencit	20	1
tikus putih	100	5
hamster	50	2,5
marmot	250	10
kelinci	2500	20
kucing	3000	50
anjing	5000	100

Sumber: Ngatidjan, 2006:135

Peringkat dosis untuk rodensia pada uji toksisitas akut umumnya digunakan lima peringkat dosis atau minimal empat peringkat dosis. Pengamatan uji toksisitas akut paling tidak dilakukan selama tujuh hari. Jika bahan uji sangat lemah daya racunnya sehingga tidak berakibat kematian hewan coba pada semua peringkat dosis, dosis tertinggi yang secara teknis dapat diberikan dianggap sebagai LD<sub>50</sub> dalam perhitungan dosis untuk penelitian selanjutnya (Ngatidjan, 2006:150).

### 2.3 Hati

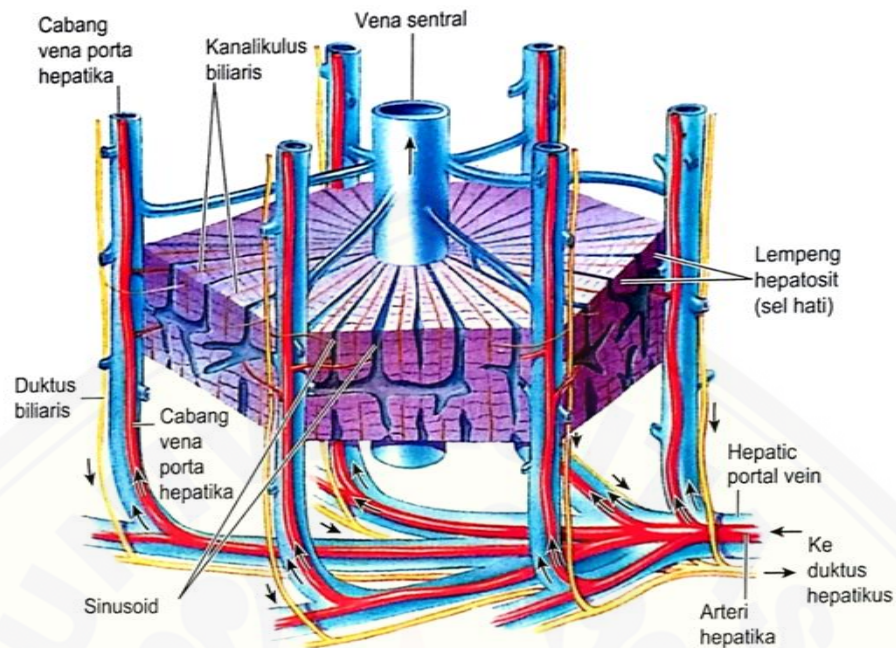
Hati merupakan organ metabolik terbesar dan terpenting dalam tubuh yang terletak dalam rongga perut sebelah kanan di bawah diafragma. Organ tersebut memiliki peran dalam sistem pencernaan maupun di luar sistem pencernaan. Dalam sistem pencernaan, hati berperan penting dalam sekresi garam empedu untuk penyerapan lemak. Di luar sistem pencernaan, hati memiliki peran dalam pemrosesan metabolik nutrien-nutrien utama (karbohidrat, protein, dan lemak) setelah diserap saluran cerna; detoksifikasi zat sisa tubuh, hormon, obat, serta



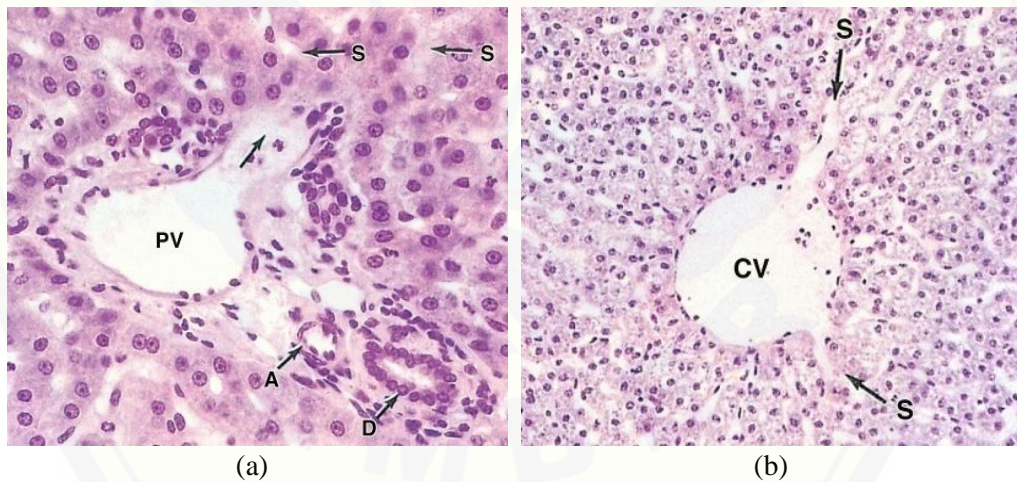
senyawa asing lain; pembentukan protein plasma termasuk protein pembekuan darah, protein pengangkut hormon maupun kolesterol, dan angiotensinogen; penyimpanan glikogen, lemak, besi, tembaga, dan vitamin; pengaktifan vitamin D; pengeluaran bakteri dan sel darah tua berkat adanya makrofag residen; sekresi hormon trombopoietin, hepsidin, dan IGF-1; produksi protein fase akut dalam inflamasi; serta sekresi kolesterol dan bilirubin (Sherwood, 2014: 647-648).

### 2.3.1 Histologi Hati

Hati tersusun atas unit-unit fungsional yang dikenal sebagai lobulus yaitu susunan jaringan berbentuk heksagonal yang mengelilingi satu vena sentral dan dibatasi oleh vaskular dan saluran empedu (lihat Gambar 2.2). Di setiap enam sudut luar lobulus terdapat segitiga Kiernan atau *portal triad* yang terdiri atas cabang arteri hepatica, cabang vena porta hepatica, dan duktus biliaris. Darah dari cabang arteri hepatica dan vena porta mengalir dari perifer lobulus ke ruang kapiler luas yang disebut sinusoid yang berjalan di antara deretan sel hati ke vena sentral seperti jari-jari roda sepeda. Gambaran segitiga Kiernan dan vena sentral dapat dilihat pada Gambar 2.3. Di bagian dalam sinusoid terdapat sel Kupffer yang berperan sebagai makrofag. Dalam keadaan nonaktif, sel Kupffer hanya tampak intinya saja sehingga sukar dibedakan dengan inti sel endotel. Antara endotel dan hepatosit terdapat celah Disse. Hepatosit-hepatosit dalam lobulus tersusun atas lempeng yang tebalnya dua sel. Lempeng hepatosit bagian lateral menghadap ke sinusoid sedangkan bagian medialnya menghadap ke kanalikulus biliaris. Agar lebih jelas, gambaran mengenai hepatosit dan lingkungan sekitarnya dapat dilihat pada Gambar 2.4. Vena sentral dari semua lobulus hati menyatu membentuk vena hepatica yang mengalirkan darah keluar dari hati. Duktus biliaris dari berbagai lobulus menyatu dan akhirnya membentuk duktus biliaris komunis yang mengangkut empedu dari hati ke duodenum (Sherwood, 2014; Halim, 2014).

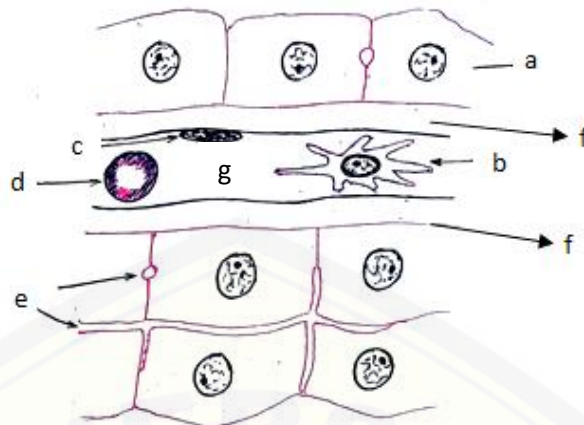


Gambar 2.2 Ilustrasi susunan satu lobulus hati beserta pembuluh periferinya  
(Sumber: Sherwood, 2014:650)



(a) segitiga Kiernan yang terdiri atas *portal venule* (PV), arteriol cabang arteri hepatica (A), duktus biliaris (D), dan sinusoid (S) menggunakan perbesaran 200x dengan pewarnaan HE; (b) gambaran vena sentral (CV) dan sinusoid (S) menggunakan perbesaran 400x dengan pewarnaan HE

Gambar 2.3 Segitiga Kiernan dan vena sentral (Sumber: Mescher, 2010)



(a) hepatosit; (b) sel Kupffer; (c) inti sel endotel; (d) eritrosit; (e) kanalikulus empedu; (f) celah Disse; (g) lumen sinusoid

Gambar 2.4 Hepatosit dan lingkungan sekitarnya (Sumber: Halim, 2014)

### 2.3.2 Kerusakan Hati Akibat Obat

Manusia sering terpajan ke berbagai senyawa asing yang disebut xenobiotik baik secara langsung maupun tidak langsung. Salah satu contoh xenobiotik yaitu obat. Proses ekskresi melalui ginjal penting dalam menghentikan aktivitas biologik obat yang volume molekulnya kecil dan polar. Namun, banyak obat yang bersifat nonpolar sehingga perlu suatu proses biotransformasi obat menjadi bentuk yang lebih polar (Katzung *et al.*, 2013).

Hati merupakan organ utama yang berperan dalam proses biotransformasi obat. Proses metabolisme dalam biotransformasi obat terdiri dari reaksi fase I dan fase II. Reaksi fase I terdiri dari proses oksidasi, reduksi, dan hidrolisis. Reaksi ini dapat mengubah obat menjadi metabolit yang lebih polar dengan memunculkan satu gugus fungsional (-OH, -NH<sub>2</sub>, -SH). Metabolit yang dihasilkan dari reaksi fase I sering inaktif, meskipun dapat juga hanya mengalami modifikasi atau bahkan lebih aktif dari sebelumnya. Reaksi fase II merupakan reaksi konjugasi dengan bahan endogen seperti asam glukoronat, asam sulfat, asam asetat, atau asam amino menghasilkan konjugat obat yang merupakan molekul polar dan sering inaktif (Katzung *et al.*, 2013).

Kerusakan hati akibat zat toksik dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti jenis zat kimia yang terlibat, dosis yang diberikan, dan lamanya paparan zat. Reaksi obat dapat menjadi toksik ketika metabolisme obat di hati berubah menjadi



metabolit kimia reaktif yang mengikat protein nukleofilik hepatosit sehingga menyebabkan nekrosis. Selain itu, pada reaksi oksidasi sitokrom P450 juga dapat dihasilkan metabolit dengan rantai bebas yang dapat berikatan secara kovalen pada protein dan asam lemak tak jenuh membran sel sehingga menyebabkan peroksidasi lipid dan kerusakan membran yang akhirnya mengakibatkan kematian hepatosit (Amalina, 2009).

### 2.3.3 Respon Umum Kerusakan Hati

Respon umum kerusakan hati dapat diamati secara mikroskopis. Adapun jenis respon umum pada kerusakan hati dapat dijelaskan sebagai berikut.

#### a. Peradangan

Proses peradangan merupakan reaksi pertahanan tubuh melawan berbagai jejas. Pada proses ini, tampak kumpulan sel-sel fagosit berupa monosit dan polimorfonuklear. Sel-sel fagosit polimorfonuklear biasanya muncul saat peradangan akut.

#### b. Fibrosis

Fibrosis terjadi apabila kerusakan sel tidak disertai dengan proses regenerasi sel yang memadai. Jaringan fibrosis yang terbentuk bersifat tetap. Fibrosis menyebabkan jaringan hati terbagi menjadi nodul-nodul hepatosit yang dikelilingi jaringan parut (Putri, 2009).

#### c. Degenerasi

Degenerasi dapat terjadi pada sitoplasma maupun inti. Degenerasi pada sitoplasma dapat berupa perlemakan, degenerasi hidrofik, degenerasi hialin, dan degenerasi amiloid. Sedangkan degenerasi pada inti dapat berupa vakuolisasi maupun pembentukan badan inklusi.

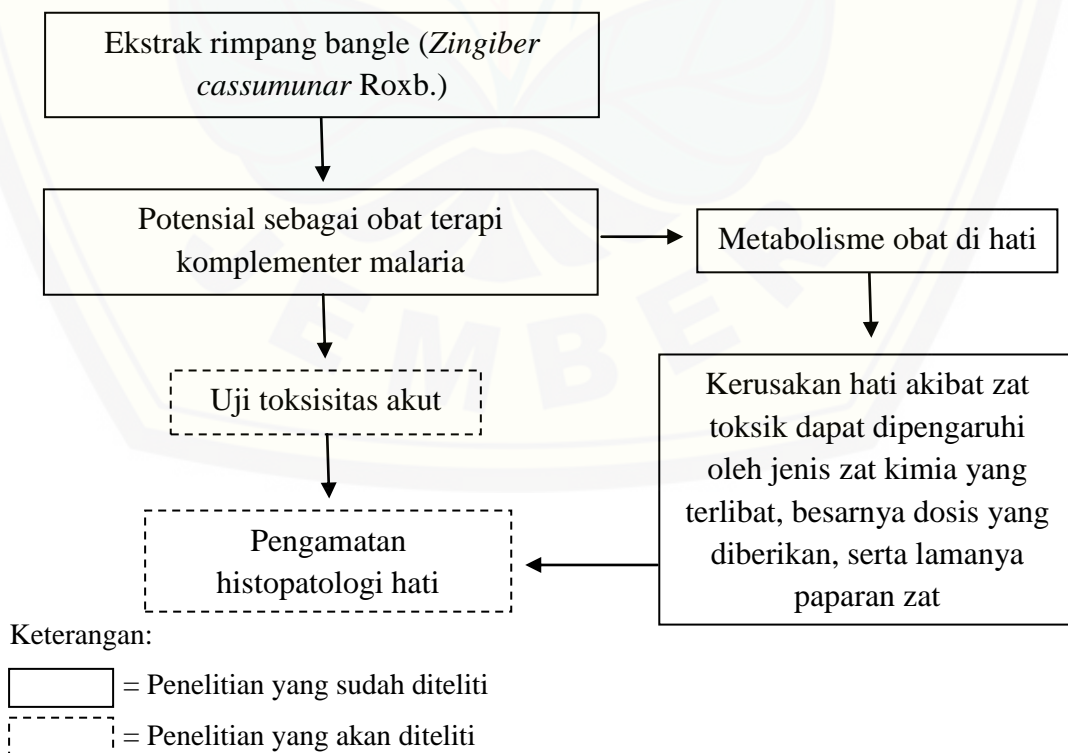
#### d. Nekrosis

Nekrosis merupakan proses kematian sel atau jaringan pada organisme hidup. Dalam proses ini, inti sel menjadi lebih padat (*piknotik*) yang dapat hancur bersegmen-segmen (*karioreksis*) dan kemudian sel menjadi eosinofilik (*kariolisis*). Sel hepar yang mengalami nekrosis dapat meliputi daerah yang luas ataupun sempit. Kematian sebuah sel atau kelompok kecil sel dalam satu lobus

disebut nekrosis fokal. Kerusakan sel hati pada satu lobus disebut nekrosis zonal, sedangkan nekrosis yang luas pada sel-sel hati disebut nekrosis masif (Sahdiah, 2013).

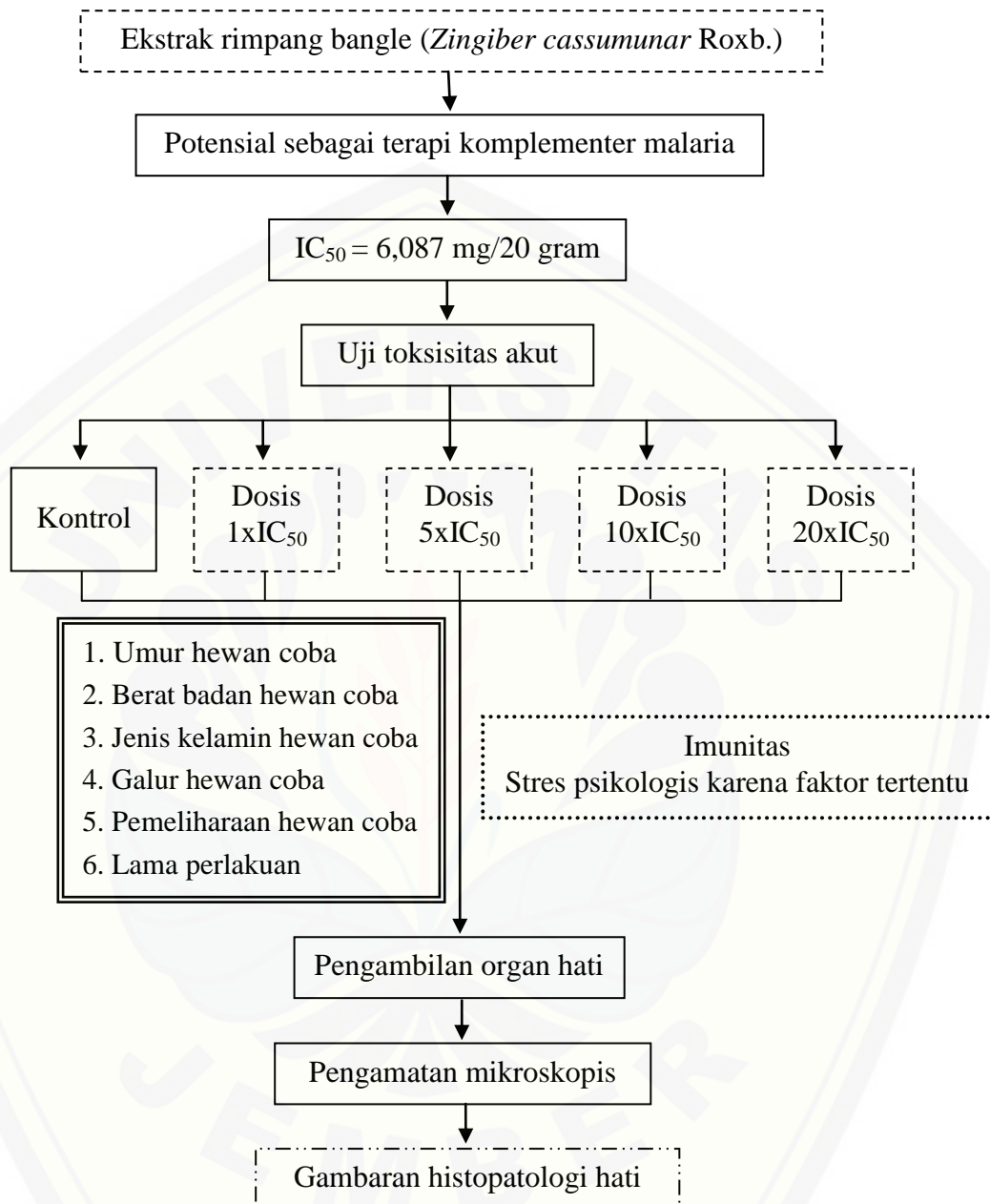
## 2.4 Kerangka Teori

Ekstrak rimpang bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.) berpotensi sebagai obat terapi komplementer malaria. Untuk menjadi sebuah fitofarmaka, ekstrak rimpang bangle tersebut harus melalui uji toksisitas akut terlebih dahulu. Kerusakan organ sasaran pascapemberian ekstrak rimpang bangle dapat diamati setelah uji tersebut. Seperti obat pada umumnya, ekstrak rimpang bangle akan dimetabolisme terlebih dahulu di hati. Dalam proses metabolisme tersebut dapat timbul efek toksik yang dipengaruhi oleh jenis zat kimia yang terlibat, besarnya dosis yang diberikan, serta lamanya paparan zat. Berdasarkan penjelasan tersebut, peneliti memutuskan untuk melakukan uji toksisitas akut menggunakan ekstrak rimpang bangle serta melakukan pengamatan terhadap histopatologi hati setelah uji tersebut. Kerangka teori penelitian ini dapat dilihat pada Gambar 2.5.



Gambar 2.5 Kerangka teori

## 2.5 Kerangka Konsep Penelitian



Keterangan:

- = Variabel bebas
- = Variabel terkontrol
- = Variabel terikat
- = Variabel tak terkendali

Gambar 2.6 Kerangka konsep penelitian

## 2.6 Hipotesis

Pada penelitian ini peneliti memiliki hipotesis yaitu terdapat perbedaan gambaran histopatologi hati tikus Wistar antarkelompok uji pascapemberian ekstrak etanol rimpang bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.) dengan dosis 42,609 mg/200 gBB; 213,045 mg/200 gBB; 426,09 mg/200 gBB; dan 852,18 mg/200 gBB pada uji toksisitas akut.



## BAB 3. METODE PENELITIAN

### 3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini yaitu *true experimental laboratories* yang merupakan studi eksperimental di laboratorium dengan menggunakan randomisasi. Penelitian ini memakai rancangan *posttest* dengan kelompok kontrol (*Posttest only with control group design*).

### 3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember (FK UNEJ) untuk pemeliharaan tikus, pemberian ekstrak secara oral, dan pengambilan organ hati; Laboratorium Farmasetika dan Biologi Fakultas Farmasi UNEJ untuk pembuatan ekstrak; Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Hewan UGM untuk membuat preparat histopatologi hati; dan Laboratorium Patologi Anatomi FK UNEJ untuk mengamati histopatologi hati. Penelitian berlangsung pada bulan Desember 2016 berdasarkan surat tugas penelitian pada Lampiran 3.1.

### 3.3 Populasi dan Sampel

Populasi pada penelitian ini yaitu tikus putih galur Wistar jantan dan betina yang diperoleh dari Pusvetma Surabaya. Ngatidjan (2006) menyatakan bahwa tiap kelompok perlakuan dalam uji toksisitas akut paling tidak terdiri atas lima ekor rodensia jantan dan lima ekor rodensia betina. Berdasarkan hal tersebut, peneliti menentukan jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian ini yaitu sebanyak 50 ekor tikus yang terdiri dari 10 ekor kelompok kontrol dan 40 ekor kelompok perlakuan. Setiap kelompok perlakuan terdiri dari lima ekor tikus jantan dan lima ekor tikus betina.

### 3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah tikus jantan maupun betina berumur 2-4 bulan, berat badan 150-250 gram, sehat, dan tikus betina belum pernah hamil maupun melahirkan. Sedangkan kriteria eksklusi pada penelitian ini

adalah tikus yang tampak tidak sehat yaitu tikus yang terlihat lemas, asites, ataupun yang bulunya tiba-tiba berubah menjadi kusam dan rontok.

### 3.5 Variabel Penelitian

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah dosis ekstrak etanol rimpang bangle bertingkat yaitu 42,609 mg/200 gBB; 213,045 mg/200 gBB; 426,09 mg/200 gBB; dan 852,18 mg/200 gBB. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah perbedaan gambaran histopatologi hati pascapemberian ekstrak etanol rimpang bangle pada tikus Wistar. Variabel terkontrol dalam penelitian ini meliputi umur hewan coba, berat badan hewan coba, jenis kelamin hewan coba, galur hewan coba, pemeliharaan hewan coba, serta lama perlakuan. Variabel tidak terkontrol dalam penelitian ini meliputi imunitas dan stres psikologis karena faktor tertentu dari tikus Wistar.

### 3.6 Definisi Operasional

Definisi operasional variabel dibutuhkan untuk membatasi ruang lingkup pengertian variabel-variabel yang diamati. Adapun definisi operasional pada penelitian ini yaitu ekstrak etanol rimpang bangle dan derajat kerusakan hepatosit.

#### 3.6.1 Ekstrak Etanol Rimpang Bangle

Ekstrak etanol rimpang bangle merupakan ekstrak kental simplisia *Zingiber cassumunar* Roxb. dari proses ekstraksi rimpang bangle kering dengan pelarut etanol 96% melalui metode maserasi. Untuk menjadi sebuah ekstrak, rimpang bangle harus disortasi, dicuci, dan dipotong-potong tipis terlebih dahulu. Setelah itu, potongan rimpang bangle dikeringkan dengan cara diangin-anginkan di tempat yang tidak terkena sinar matahari secara langsung. Setelah kering, potongan rimpang bangle dihaluskan dengan blender dan diayak sehingga memperoleh serbuk simplisia kering. Serbuk simplisia kering yang dihasilkan dimaserasi dengan menggunakan pelarut etanol 96%, dilakukan filtrasi, lalu dievaporasikan menggunakan *rotary evaporator*. Setelah itu, ekstrak diletakkan di dalam oven dengan suhu 50 °C selama dua hari agar pelarut yang tersisa di dalam



ekstrak dapat menguap. Dosis ekstrak etanol rimpang bangle yang digunakan dalam penelitian ini didapat dari hasil konversi nilai dosis  $IC_{50}$  mencit ke tikus dengan satuan mg/200 gBB. Adapun dosis ekstrak etanol rimpang bangle yang diperlukan dalam penelitian ini yaitu 42,609 mg/200 gBB; 213,045 mg/200 gBB; 426,09 mg/200 gBB; dan 852,18 mg/200 gBB. Dosis ekstrak etanol rimpang bangle termasuk dalam jenis data rasio.

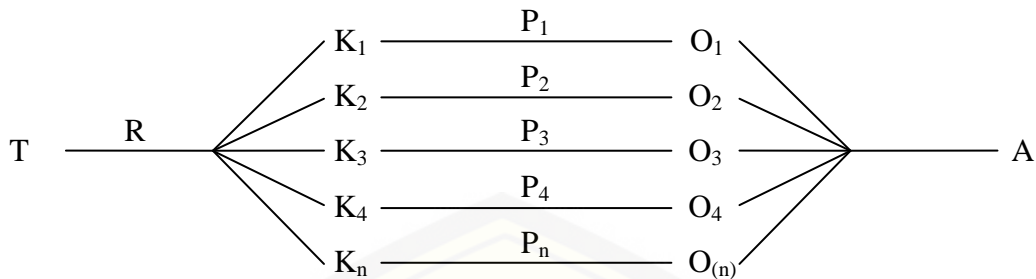
### 3.6.2 Derajat Kerusakan Hepatosit

Derajat kerusakan hepatosit yang dimaksud dalam penelitian ini yaitu tingkat perubahan struktur hepatosit dari struktur normalnya. Derajat kerusakan hepatosit ditentukan dengan menggolongkan hepatosit ke dalam kategori normal, degenerasi parenkimatosa, degenerasi hidrofik, atau nekrosis. Hepatosit dikategorikan normal jika tampak berbentuk poligonal serta sitoplasma berwarna merah homogen. Hepatosit dikategorikan mengalami degenerasi parenkimatosa jika sitoplasma keruh serta batas antara inti sel dan sitoplasma kurang jelas. Hepatosit dikategorikan mengalami degenerasi hidrofik jika tampak vakuola pada sitoplasma sel maupun di sekeliling inti sel. Hepatosit dikategorikan mengalami nekrosis jika tampak inti sel piknotik (bundar, ukuran lebih kecil, gelap). Derajat kerusakan hepatosit termasuk dalam jenis data ordinal. Data tersebut ditransformasikan oleh peneliti menjadi data interval agar menjadi skor yang dapat dicari *mean* (rerata) datanya.

### 3.7 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah *posttest only control group design*, dengan empat kelompok perlakuan dan satu kelompok kontrol. Penelitian ini telah mendapat persetujuan etik yang dapat dilihat pada Lampiran 3.2. Gambaran rancangan penelitian dapat dilihat pada Gambar 3.1.





Gambar 3.1 Rancangan penelitian

## Keterangan:

T = Tikus

R = Randomisasi

K<sub>1,2,3,4</sub> = Kelompok perlakuan 1, 2, 3, dan 4K<sub>n</sub> = Kelompok kontrol (Tween 1%)P<sub>1</sub> = Perlakuan 1 (dosis 1xIC<sub>50</sub> + Tween 1%)P<sub>2</sub> = Perlakuan 2 (dosis 5xIC<sub>50</sub> + Tween 1%)P<sub>3</sub> = Perlakuan 3 (dosis 10xIC<sub>50</sub> + Tween 1%)P<sub>4</sub> = Perlakuan 4 (dosis 20xIC<sub>50</sub> + Tween 1%)P<sub>n</sub> = Perlakuan kontrol (Tween 1%)O<sub>1,2,3,4</sub> = Observasi perlakuan 1, 2,3, dan 4O<sub>n</sub> = Observasi kontrol (Tween 1%)

A = Analisis data

**3.8 Bahan dan Alat yang Digunakan**

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu rimpang bangle yang diperoleh dari Desa Bandalit (Kecamatan Tempurejo, Kabupaten Jember) tikus putih galur Wistar, Tween, etanol teknis, formalin, dan aqua destilata. Tanaman bangle yang digunakan telah diidentifikasi di Laboratorium Botani Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) UNEJ. Surat hasil identifikasi tanaman dapat dilihat pada Lampiran 3.3. Alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu maserator, corong gelas, corong Buchner, *rotary evaporator*, batang pengaduk, *beaker glass*, cawan porselen, oven, sudip,

timbangan analitik, gelas ukur, pipet tetes, mikroskop Olympus, *object glass*, spuit 3 cc, sonde, vial, *dissecting set*, dan pot organ.

### 3.9 Prosedur Penelitian

Penelitian terdiri dari beberapa tahap. Tahap pertama yaitu pembuatan ekstrak etanol rimpang bangle kemudian dilanjutkan dengan pengondisian hewan coba, pembagian kelompok perlakuan, pemberian ekstrak etanol rimpang bangle, dan pengamatan histopatologi hati.

#### 3.9.1 Pembuatan Ekstrak Etanol Rimpang Bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.)

Rimpang bangle yang telah disortasi dicuci, dipotong-potong, kemudian dikeringkan dengan cara diangin-anginkan di tempat yang tidak terkena sinar matahari secara langsung. Potongan rimpang bangle yang telah kering dihaluskan dengan blender lalu diayak sehingga memperoleh serbuk simplisia. Serbuk simplisia yang dihasilkan kemudian dimaserasi dengan menggunakan pelarut etanol 96%, dilakukan filtrasi, dievaporasikan menggunakan *rotary evaporator*, dioven dengan suhu 50 °C selama dua hari, lalu ditaruh di lemari pendingin.

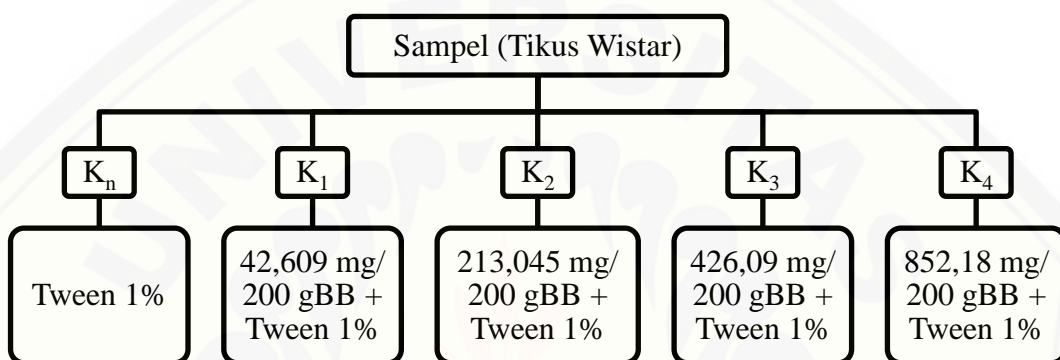
#### 3.9.2 Pengondisian Hewan Coba

Masing-masing hewan coba ditaruh di kandangnya masing-masing, diberi makan dan minum secukupnya. Proses ini dilakukan selama satu minggu.

#### 3.9.3 Pembagian Kelompok Perlakuan

Sebelum dibagi ke dalam kelompok perlakuan, tikus dirandomisasi terlebih dahulu. Masing-masing kandang diberi nomor, kemudian dilakukan pengundian dengan kertas untuk menentukan tikus mana saja yang akan menjadi satu kelompok. Setelah itu, masing-masing kelompok diberi tanda, lalu diundi lagi menggunakan kertas untuk menentukan kelompok mana yang akan menjadi kontrol, perlakuan 1, perlakuan 2, perlakuan 3, dan perlakuan 4. Kelompok kontrol ( $K_n$ ) adalah tikus Wistar yang diberi larutan Tween 1%. Kelompok  $K_1$  adalah tikus Wistar yang diberi ekstrak etanol rimpang bangle dengan dosis

$1 \times IC_{50} + \text{Tween } 1\%$ . Kelompok  $K_2$  adalah tikus Wistar yang diberi ekstrak etanol rimpang bangle dengan dosis  $5 \times IC_{50} + \text{Tween } 1\%$ . Kelompok  $K_3$  adalah tikus Wistar yang diberi ekstrak etanol rimpang bangle dengan dosis  $10 \times IC_{50} + \text{Tween } 1\%$ , dan Kelompok  $K_4$  adalah tikus Wistar yang diberi ekstrak etanol rimpang bangle dengan dosis  $20 \times IC_{50} + \text{Tween } 1\%$ . Tabel konversi perhitungan dosis dan perhitungan dosis ekstrak etanol rimpang bangle dapat dilihat pada Lampiran 3.4 dan Lampiran 3.5.



Gambar 3.2 Pembagian kelompok perlakuan

#### 3.9.4 Pemberian Ekstrak Etanol Rimpang Bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.)

Tikus yang sudah dikelompokkan terlebih dulu dipuasakan 3 jam (hanya diberi minum saja) lalu diukur berat badannya, kemudian disonde dengan ekstrak etanol rimpang bangle sehari sekali setiap hari selama tujuh hari. Tikus kembali diberi makan secara *ad libitum* satu jam setelah penyondean. Risiko potensial dari proses penyondean yaitu terjadinya kematian hewan coba karena aspirasi. Untuk memperkecil risiko tersebut, sebelumnya peneliti telah berlatih untuk menyonde tikus dengan benar. Peneliti juga mengamati apakah terdapat kematian maupun gejala keracunan pada tikus setelah penyondean pada 30 menit pertama dan tiga jam setelah penyondean. Gejala keracunan yang diamati yaitu perubahan warna kulit, bulu, mata, perdarahan anus dan saluran urin, kejang, salvasi berlebih, diare, berjalan secara tidak normal, dan penurunan kesadaran. Pada hari kedelapan, tikus diterminasi dengan dimasukkan ke dalam wadah yang telah berisi kapas yang telah diberi dietil eter terlebih dahulu. Setelah tikus mati, tikus dibedah untuk

diambil organ hatinya. Untuk menghindari risiko kerusakan organ, setelah diambil, hati langsung ditaruh dalam wadah berisi formalin 10%.

### 3.9.5 Pengamatan Histopatologi Hati

Pengamatan histopatologi hati dilakukan oleh peneliti sendiri dan peneliti lain secara *double-blind* serta dikonfirmasi oleh Dosen Pembimbing Utama di laboratorium Patologi Anatomi FK UNEJ. Pengamatan berupa pengelompokan hepatosit berdasarkan derajat kerusakan hepatosit seperti pada Tabel 3.2.

Tabel 3.1 Derajat kerusakan hepatosit

Derajat	Tingkat Kerusakan
1	normal
2	degenerasi parenkimatososa
3	degenerasi hidrofik
4	nekrosis

Sumber: Permatasari, 2013

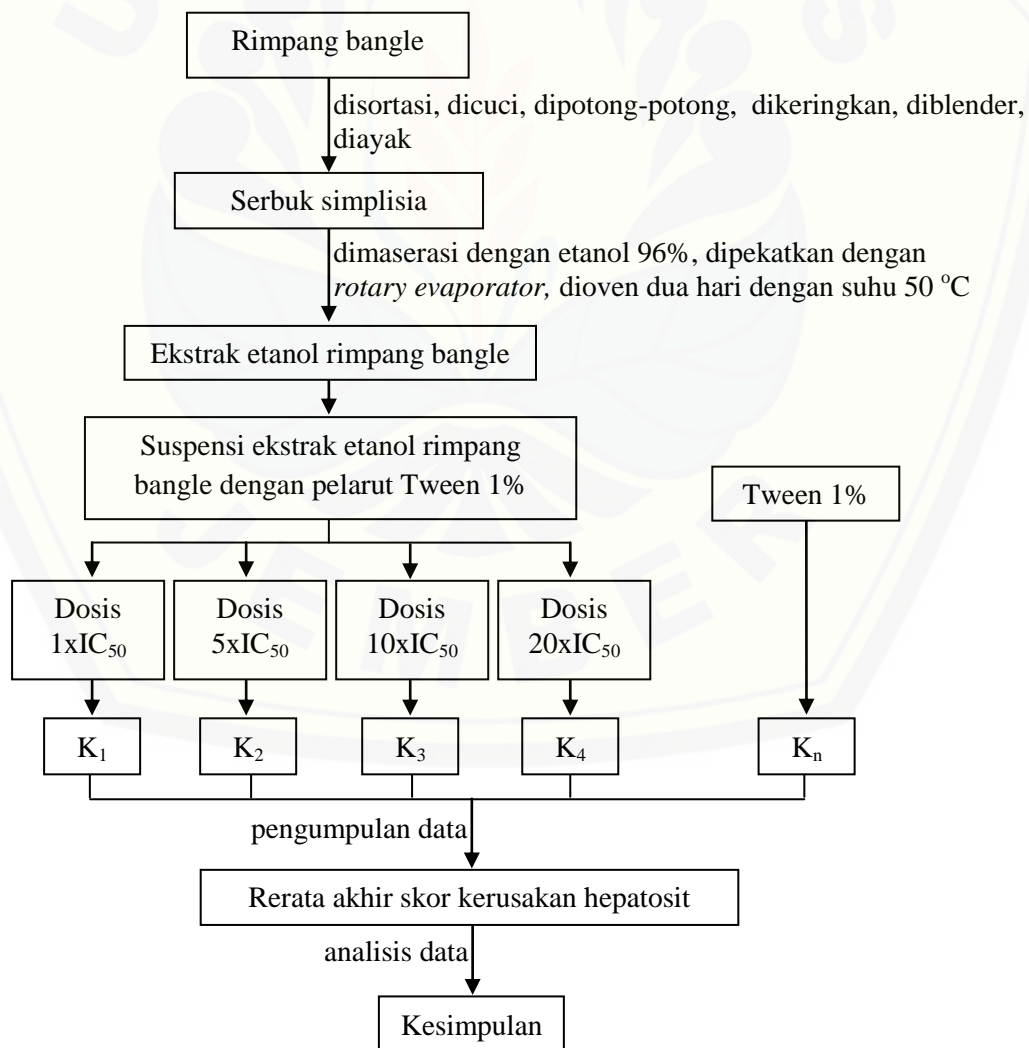
Setiap preparat histopatologi hati diamati di bawah mikroskop cahaya dalam lima lapangan pandang yang berbeda dengan perbesaran 400 kali. Setiap pelaku *double-blind* mengidentifikasi 20 hepatosit berdasarkan tingkat kerusakannya pada setiap lapang pandang. Hepatosit dikategorikan normal jika tampak berbentuk poligonal serta sitoplasma berwarna merah homogen. Hepatosit dikategorikan mengalami degenerasi parenkimatososa jika sitoplasma keruh serta batas antara inti sel dan sitoplasma kurang jelas. Hepatosit dikategorikan mengalami degenerasi hidrofik jika tampak vakuola pada sitoplasma sel maupun di sekeliling inti sel. Hepatosit dikategorikan mengalami nekrosis jika tampak inti sel piknotik (bundar, ukuran lebih kecil, gelap).

### 3.10 Analisis Data

Analisis data penelitian ini menggunakan program IBM SPSS *Statistics* versi 24. Data yang dianalisis berupa rerata akhir skor kerusakan hepatosit. Skor kerusakan hepatosit diperoleh dari proses transformasi data ordinal berupa derajat kerusakan hepatosit menjadi data interval menggunakan *Method of Successive*

*Interval* (MSI). Data ordinal dapat dikonversi menjadi data interval agar dapat dilakukan perhitungan lebih lanjut (Asdar dan Badrullah, 2016). Masing-masing hepatosit diberi skor sesuai dengan hasil transformasi data dengan MSI. Selanjutnya, peneliti mencari rerata skor hepatosit per tikus. Rerata akhir skor kerusakan hepatosit diperoleh dengan merata-rata rerata skor hepatosit per tikus antarpelaku *double-blind*. Data berupa rerata akhir skor kerusakan hepatosit diuji normalitas dan homogenitasnya terlebih dahulu, lalu diperoleh data yang terdistribusi normal dan memiliki varian yang sama sehingga analisis dilanjutkan dengan uji *One-Way* ANOVA untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan antarkelompok uji.

### 3.11 Alur Penelitian



Gambar 3.3 Alur penelitian



## BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan uraian yang telah disampaikan, dapat diambil kesimpulan bahwa tidak terdapat perbedaan hasil gambaran histopatologi hati tikus Wistar antarkelompok uji pascapemberian ekstrak etanol rimpang bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.) dengan dosis 42,609 mg/200 gBB; 213,045 mg/200 gBB; 426,09 mg/200 gBB; dan 852,18 mg/200 gBB pada uji toksisitas akut.

### 5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh maka diperlukan saran sebagai berikut.

1. Perlu dilakukan uji toksisitas lanjutan yaitu uji toksisitas subakut ekstrak etanol rimpang bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.).
2. Perlu dilakukan penelitian mengenai macam-macam bentuk sediaan obat yang dapat diterapkan pada ekstrak etanol rimpang bangle agar dapat diketahui bentuk sediaan yang optimal dalam pemberian kepada manusia.

## DAFTAR PUSTAKA

- Amalina, N. 2009. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Valerian (*Valeriana officinalis*) terhadap Hepar Mencit Balb/c. [http://eprints.undip.ac.id/7439/1/nurika\\_malina.pdf](http://eprints.undip.ac.id/7439/1/nurika_malina.pdf). [Diakses pada 12 Juni 2017].
- Andika, F. F. A. 2017. Uji Aktivitas Antimalaria Ekstrak Etanol Rimpang Bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.) terhadap *Plasmodium berghei* secara *In Vivo*. *Skripsi*. Belum Diterbitkan. Jember: Fakultas Kedokteran Universitas Jember.
- Arafah, E., D. Muchtadi, F. R. Zakaria, T. Wresdiyati, dan Sidik. 2004. Pengaruh perlindungan ekstrak rimpang bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.) terhadap kerusakan hati tikus yang diinduksi CCl<sub>4</sub>. *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan*, 15(3): 216.
- Armiyanti, Y., W. S. Utami, dan L. Ameliana. 2013. Pengembangan Ekstrak Rimpang Bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.) Terstandar menjadi Granul Efervesen sebagai Terapi Ajuvan untuk Mencegah Komplikasi pada Malaria. [http://repository.unej.ac.id/bitstream/handle/123456789/57892/Yunita\\_hb\\_dipa\\_26.pdf?sequence=1](http://repository.unej.ac.id/bitstream/handle/123456789/57892/Yunita_hb_dipa_26.pdf?sequence=1). [Diakses pada 10 Juni 2017].
- Asdar dan Badrullah. 2016. Method of successive interval in community research (ordinal transformation data to interval data in mathematic education studies). *International Journal of Social Science and Humanities Research*, 4(2): 356-363.
- Astuti, T. B. 2013. Uji Aktivitas Antimikroba Ekstrak Etanol 70% Rimpang Bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.) terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25925 dan Jamur *Microsporum canis* secara *In Vitro*. *Skripsi*. Jakarta: Program Studi Farmasi UIN Syarif Hidayatullah Jakarta.
- Chairul, Praptiwi, dan S. M. Chairul. 2009. Phagocytosis effectivity test of phenylbutenoid compounds isolated from bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.) rhizome. *Biodiversitas*, 10(1): 40.
- Cui, L., J. Miao, dan L. Cui. 2007. Cytotoxic effect of curcumin on malaria parasite *Plasmodium falciparum*: inhibition of histone acetylation and generation of Reactive Oxygen Species. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(2): 490.
- Haddad, M., M. Sauvain, dan E. Deharo. 2011. Curcuma as a parasiticidal agent. *Planta Medica*, 77:674.
- Halim, J. 2014. *Atlas Praktikum Histologi*. Jakarta: EGC.



- Hartati, S., Megawati, N. Artanti, Meilyawati, dan M. Hanafi. 2013. Identifikasi senyawa dari ekstrak air rimpang bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.). *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 11(2): 197-198.
- Katzung, B. G., S. B. Masters, dan A. J. Trevor. 2013. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Volume Pertama. Edisi Kedua Belas. Diterjemahkan oleh: Brahm U. Pendit. Jakarta: EGC.
- KB POM. 2014. *PerKB POM RI No. 7 Tahun 2014 tentang Pedoman Uji Toksisitas Nonklinik secara In Vivo*. Jakarta: KB POM.
- Kemenkes RI. 1992. *Keputusan Menteri Kesehatan RI No.761/Menkes/SK/IX/1992 tentang Pedoman Fitofarmaka*. Jakarta: Kemenkes RI.
- Kemenkes RI. 2016. *Info DATIN Malaria*. Jakarta: PUSDATIN Kemenkes RI.
- Koenig, J. 2010. *Zingiber montanum*. Reston: Integrated Taxonomic Information System (ITIS).
- Kombonglangi, R. S. 2015. Manajemen terapi malaria falciparum yang resisten terhadap klorokuin. *J MAJORITY*, 4(6): 27.
- Koontongkaew, S., O. Poachanukoon, S. Sireeratawong, T. D. N. Ayudhya, P. Khonsung, K. Jaijoy, R. Soawakontha, dan M. Chanchai. 2014. Safety evaluation of *Zingiber cassumunar* Roxb. rhizome extract: acute and chronic toxicity studies in rats. *International Scholarly Research Notices*, 2014(632608): 4-11.
- Majaw, S., dan Moirangthem. 2009. *Qualitative and Quantitative Analysis of Clerodendron colebrookianum Walp. Leaves and Zingiber cassumunar Roxb. Rhizomes*. Meghalaya: Department of Biotechnology and Bioinformatics of North Eastern Hill University.
- Mescher, A. L. 2010. *Junqueira's Basic Histology*. New York: The McGraw-Hill Companies.
- Mimche, P. N., D. Tramelli, dan L. Vivas. 2011. The plant-based immunomodulator curcumin as a potential candidate for the development of an adjunctive therapy for cerebral malaria. *Malaria Journal*, 10:7.
- Ngatidjan. 2006. *Metode Laboratorium dalam Toksikologi*. Yogyakarta: Bagian Farmakologi dan Toksikologi Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada.

- OECD. 2001. OECD Guideline for Testing of Chemicals. [www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/1948378.pdf](http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/1948378.pdf). [Diakses pada 1 September 2016].
- Parlinaningrum, D., S. Widyarti, dan M. Rifa'i. 2014. Pengaruh pemberian ekstrak etanol *Annona muricata* Linn. terhadap peningkatan jumlah B220 pada *Mus musculus*. *Jurnal Biotropika*, 2(5): 269.
- Permatasari, P. A. 2013. Gambaran Histopatologi Hepar dan Ginjal Pascapemberian Ekstrak Etanol Daun Kembang Bulan (*Thitonia diversifolia*) (Studi pada Tikus Putih Galur Wistar). *Skripsi*. Jember: Fakultas Kedokteran Universitas Jember.
- Putri, W. N. 2009. Aktivitas Spesifik Katalase Jaringan Hati Tikus yang Diinduksi Hipoksia Hipobarik Akut Berulang. *Skripsi*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Rachmadenawanti, E. 2015. Uji Aktivitas Fraksi Diklorometana Ekstrak Metanol Bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.) sebagai Terapi Komplementer Malaria secara In Vivo. *Skripsi*. Jember: Fakultas Kedokteran Universitas Jember.
- Ramadani, R. 2016. Senyawa Kimia Bahan Alam Terpenoid. <http://ejournal.iainkerinci.ac.id/index.php/tarbawi/article/download/79/78>. [Diakses pada 1 Juli 2017].
- Redha, A. 2010. Flavonoid: struktur, sifat antioksidatif dan peranannya dalam sistem biologis. *Jurnal Belian*, 9(2): 196.
- Reece, J. B., L. A. Urry, M. L. Cain, S. A. Wasserman, P. V. Minorsky, dan R. B. Jackson. 2011. *Campbell Biology Ninth Edition*. San Francisco: Pearson Benjamin Cummings.
- Sahdiah, H. 2013. Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih yang Diinduksi Isoniazid. *Skripsi*. Bandar Lampung: Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
- Saifudin, A. 2014. *Senyawa Alam Metabolit Sekunder: Teori, Konsep, dan Teknik Pemurnian*. Yogyakarta: Deepublish.
- Sari, M. A. P. 2016. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol dan Heksana Daun Bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.) terhadap *Eschericia coli* dan *Staphylococcus aureus*. *Skripsi*. Yogyakarta: Fakultas Teknobiologi Universitas Atma Jaya Yogyakarta.

- Savitri, A. 2016. *Tanaman Ajaib! Basmi Penyakit dengan TOGA (Tanaman Obat Keluarga)*. Depok: Bibit Publisher.
- Setyowati, W. 2010. Uji Toksisitas Akut Monocrotophos Dosis Bertingkat Per Oral Dilihat dari Gambaran Histopatologi Hepar Mencit Balb/c. [download.portalgaruda.org/article.php?article=73551&val=4695](http://download.portalgaruda.org/article.php?article=73551&val=4695). [Diakses pada 28 September 2017].
- Sherwood, L. 2014. *Fisiologi Manusia: Dari Sel ke Sistem*. Edisi Kedelapan. Diterjemahkan oleh: Brahm U. Pendit. Jakarta: EGC.
- Tanobat. 2014a. Manfaat Bangle untuk Kesehatan Tubuh. <http://www.tanobat.id/manfaat-bangle-untuk-kesehatan-tubuh/>. [Diakses pada 29 Juni 2017].
- Tanobat. 2014b. Manfaat Bangle yang Berkhasiat untuk Kesehatan. <http://www.tanobat.id/manfaat-bangle-yang-berkhasiat-untuk-kesehatan/>. [Diakses pada 29 Juni 2017].
- WHO. 2015a. *Guidelines for the Treatment of Malaria*. Geneva: WHO Press.
- WHO. 2015b. *World Malaria Report 2015*. Geneva: WHO Press.
- Yusuf, Y. 2014. Bukti munculnya malaria resisten artemisinin di Asia. *Jurnal Bionature*, 14(2): 129.

## LAMPIRAN

## Lampiran 3.1 Surat Tugas Penelitian



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI  
 UNIVERSITAS JEMBER  
 LEMBAGA PENELITIAN  
 Jalan Kalimantan No. 37 Jember Telp. 0331-337818, 339385 Fax.0331-337818

## Surat Tugas

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : dr. Wiwien Sugih Utami, M.Sc  
 NIP : 197609222005012001  
 Jabatan : Ketua Peneliti

memberi tugas kepada:

No.	Nama	NIM	Jabatan
1.	Ferry Fitria Ayu Andika	142010101019	Pembantu Peneliti
2.	Kesy Sasta Handani	142010101021	Pembantu Peneliti
3.	Rudy Gunawan	142010101023	Pembantu Peneliti
4.	Herlin Karismaningtyas	142010101082	Pembantu Peneliti
5.	Fikriatul Hidayah	132210101010	Pembantu Peneliti
6.	Meylani Nur Riskiana	132210101026	Pembantu Peneliti

untuk mengikuti/membantu melaksanakan:

kegiatan penelitian skema Hibah Bersaing tahun anggaran 2016 dengan judul "Pengembangan Obat Herbal Terstandar Ekstrak Bangle (*Zingiber cassumunar Roxb.*) terhadap Ekspresi ICAM-1 dan Kadar IL-10 sebagai Terapi Komplementer untuk Mencegah Komplikasi pada Malaria"

Tanggal : 12 Mei 2016 s.d. 30 Oktober 2016  
 Tempat : Jember

Demikian surat tugas ini diterbitkan untuk dilaksanakan dengan penuh tanggung jawab.

Jember, 11 Mei 2016

Mengetahui  
 Ketua Lembaga Penelitian  
 Universitas Jember

Prof. Ir. Achmad Subagio, M.Agr., Ph.D  
 NIP 196905171992011001

Ketua Peneliti,

dr. Wiwien Sugih Utami, M.Sc  
 NIP 197609222005012001

Tiba di .....  
 Pada tanggal .....  
 Mengetahui,

Berangkat dari .....  
 Pada tanggal .....  
 Mengetahui,



CERTIFICATE NO : QMS/173



## Lampiran 3.2 Keterangan Persetujuan Etik Penelitian

**KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN**  
**UNIVERSITAS JEMBER**  
**KOMISI ETIK PENELITIAN**  
Jl. Kalimantan 37 Kampus Bumi Tegal Boto Telp/Fax (0331) 337877 Jember  
68121 – Email : [fk\\_unej@telkom.net](mailto:fk_unej@telkom.net)

---

**KETERANGAN PERSETUJUAN ETIK**  
*ETHICAL APPROVAL*  
Nomor : **623** /H25.1.11/KE/2015

Komisi Etik, Fakultas Kedokteran Universitas Jember dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul :

*The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Jember University, With regards of the protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the proposal entitled :*

**PENGEMBANGAN OBAT HERBAL TERSTANDAR EKSTRAK BANGLE (*Zingiber Cassumunar Roxb.*) TERHADAP EKSPRESI ICAM-1 DAN KADAR IL-10 SEBAGAI TERAPI KOMPLEMENTER UNTUK MENCEGAH KOMPLIKASI PADA MALARIA**

Nama Peneliti Utama : dr. Wiwien Sugih Utami, M.Sc  
*Name of the principal investigator*

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Jember  
*Name of institution*

Dan telah menyetujui protokol tersebut diatas.  
*And approved the above mentioned proposal.*

  
Jember, 19 Juni 2015  
dr. Rini Riyanti, Sp.PK





KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI

UNIVERSITAS JEMBER

KOMISI ETIK PENELITIAN

Jl. Kalimantan 37 Kampus Bumi Tegal Boto Telp/Fax (0331) 337877 Jember 68121 – Email :  
fk\_unej@telkom.net**KETERANGAN PERSETUJUAN ETIK***ETHICAL APPROVA*

Nomor : 1 152/H25.1.11/KE/2017

Komisi Etik, Fakultas Kedokteran Universitas Jember dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul :

*The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Jember University, With regards of the protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the proposal entitled :*

**GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI TIKUS PUTIH GALUR WISTAR PASCA PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL RIMPANG BANGLE (*Zingiber cassumunar Roxb.*) PADA UJI TOKSISITAS AKUT**

Nama Peneliti Utama : Kesy Sasta Handani (NIM. 142010101021)  
*Name of the principal investigator*

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Jember  
*Name of institution*

Dan telah menyetujui protokol tersebut diatas.  
*And approved the above mentioned proposal.*

Jember, 2 Oktober 2017  
Ketua Komisi Etik Penelitian

dr. Rini Riyanti, Sp.PK

**Tanggapan Anggota Komisi Etik**

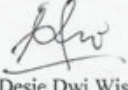
(Diisi oleh Anggota Komisi Etik, berisi tanggapan sesuai dengan butir-butir isian diatas dan telaah terhadap Protokol maupun dokumen kelengkapan lainnya)

*Review Proposal* :

- Pemilihan, perawatan, perlakuan, pengorbanan dan pemusnahan hewan coba mengacu pada buku pedoman etik penelitian kesehatan ( Penggunaan hewan coba dengan prinsip 3R : *Reduced, Reused, Redefined*)
- Mohon diperhatikan kontrol kualitas pembuatan ekstrak etanol rimpang bangle agar didapatkan kadar yang diinginkan.
- Mohon diperhatikan control kualitas pembuatan preparat histopatologi hati agar didapat sediaan yang memenuhi syarat pembacaan.
- Pembacaan preparat histopatologi dilakukan oleh orang yang kompeten, minimal oleh 2 orang serta menggunakan metode blinding.
- Mohon diperhatikan pembuangan limbah medis dan limbah B3 agar tidak mencemari lingkungan

Mengetahui  
Ketua Komisi Etik Penelitian  
  
Rini Riyanti, Sp.PK  


Jember, 25 September 2017  
Reviewer

  
dr. Desie Dwi Wisudanti, M.Biomed

## Lampiran 3.3 Surat Keterangan Identifikasi Tanaman



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI  
 UNIVERSITAS JEMBER  
 Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
 Jl. Kalimantan 37 Jember Jawa Timur  
 Telp 0331-330225

SURAT KETERANGAN IDENTIFIKASI

No. 3062/UN25.1.9/TU/2016

Berdasarkan hasil pengamatan pada spesimen tumbuhan yang dikirimkan ke Herbarium Jemberiense, Laboratorium Botani dan Kultur Jaringan, Jurusan Biologi, FMIPA, Universitas Jember oleh :

Nama : Dr. Wiwien Sugih Utami, M.Sc  
 NIM : 197609222005012001  
 Jur./Fak./PT : F. Kedokteran / Universitas Jember

maka dapat disampaikan hasilnya bahwa spesimen tersebut adalah :

*Zingiber montanum* (J.König) Link ex A.Dietr. {Syn. *Amomum cassumunar* (Roxb.) Donn; *Amomum montanum* J.König; *Amomum xanthorrhiza* Roxb. ex Steud.; *Cassumunar roxburghii* Colla; *Jaegera montana* (J.König) Giseke; *Zingiber anthorrhiza* Horan.; *Zingiber cassumunar* Roxb.; *Zingiber cliffordiae* Andrews; *Zingiber luridum* Salisb.; *Zingiber purpureum* Roscoe; *Zingiber xanthorrhizon* Steud. ; Family – Zingiberaceae; Vernacular name –; Bangle (Ind.)}

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Jember, 10 Agustus 2016

Mengetahui,  
 Pembantu Dekan I,

Ketua Laboratorium



Drs. Achmad Sjaifullah, M.Sc, Ph.D.  
 NIP. 195910091986021001

Dra. Dwi Setyati, M.Si  
 NIP. 19640417199103200

**Lampiran 3.4 Tabel Konversi Perhitungan Dosis**

	Mencit 20gr	Tikus 200gr	Marmot 400gr	Kelinci 1,5kg	Kucing 2kg	Kera 4kg	Anjing 12kg	Manusia 70kg
Mencit 20gr	1,0	7,0	12,25	27,8	29,7	64,1	124,2	387,9
Tikus 200gr	0,14	1,0	1,74	3,9	4,2	9,2	17,8	56,0
Marmot 400gr	0,08	0,57	1,0	2,25	2,4	5,2	10,2	31,5
Kelinci 1,5kg	0,04	0,25	0,44	1,0	1,08	2,4	4,5	14,2
Kucing 2kg	0,03	0,23	0,41	0,92	1,0	2,2	4,1	13,0
Kera 4kg	0,016	0,11	0,19	0,42	0,45	1,0	1,9	6,1
Anjing 12kg	0,008	0,06	0,1	0,22	0,24	0,52	1,0	3,1
Manusia 70kg	0,0026	0,018	0,031	0,07	0,076	0,16	0,32	1,0

Sumber: Laurence & Bacharach, 1964 dalam Amalina, 2009

**Lampiran 3.5 Perhitungan Dosis Ekstrak Etanol Rimpang Bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.)**

Dosis ekstrak etanol rimpang bangle yang digunakan dalam penelitian yaitu 42,609 mg/200 gBB; 213,045 mg/200 gBB; 426,09 mg/200 gBB; dan 852,18 mg/200 gBB. Masing-masing dosis digunakan untuk sepuluh tikus selama tujuh hari. Berikut penjelasan masing-masing pembuatan dosis sediaan bahan uji.

a. Dosis 42,609 mg/200 gBB

Dosis ini didapatkan dari konversi  $IC_{50}$  mencit ke tikus yaitu 6,087 mg/20 g x 7 = 42,609 mg/200 gBB (angka tujuh merupakan faktor konversi dari mencit ke tikus yang dapat dilihat pada tabel konversi perhitungan dosis pada Lampiran 3.4). Dosis 42,609 mg/200 gBB diperlukan untuk sepuluh tikus dalam tujuh hari, maka total ekstrak yang diperlukan yaitu 42,609 mg x 10 x 7 = 2.982,63 mg. Untuk sekali sonde diperlukan sediaan dengan volume 3 mL, maka total volume sediaan uji yang diperlukan untuk sepuluh tikus selama tujuh hari yaitu 3 mL x 10 x 7 = 210 mL. Pelarut yang digunakan yaitu Tween 1%, jadi peneliti



mencampurkan 2,1 mL Tween dengan 207,9 mL aquades (2,1 mL merupakan 1% dari 210 mL). Jadi, untuk menyediakan bahan uji dengan dosis 42,609 mg/200 gBB untuk sepuluh tikus selama tujuh hari, peneliti mencampurkan 2.982,63 mg ekstrak etanol rimpang bangle, 2,1 mL Tween, dan 207,9 mL aquades.

b. Dosis 213,045 mg/200 gBB ( $5 \times IC_{50}$ )

Dosis ini didapatkan dari  $IC_{50}$  mencit ke tikus yaitu 6,087 mg/20 g x 7 (angka tujuh merupakan faktor konversi dari mencit ke tikus yang dapat dilihat pada tabel konversi perhitungan dosis pada Lampiran 3.4) x 5 = 213,045 mg/200 gBB. Dosis 213,045 mg/200 gBB diperlukan untuk sepuluh tikus dalam tujuh hari, maka total ekstrak yang diperlukan yaitu 213,045 mg x 10 x 7 = 14.913,15 mg. Untuk sekali sonde diperlukan sediaan dengan volume 3 mL, maka total volume sediaan uji yang diperlukan untuk sepuluh tikus selama tujuh hari yaitu 3 mL x 10 x 7 = 210 mL. Pelarut yang digunakan yaitu Tween 1%, jadi peneliti mencampurkan 2,1 mL Tween dengan 207,9 mL aquades (2,1 mL merupakan 1% dari 210 mL). Jadi, untuk menyediakan bahan uji dengan dosis 213,045 mg/200 gBB untuk sepuluh tikus selama tujuh hari, peneliti mencampurkan 14.913,15 mg ekstrak etanol rimpang bangle, 2,1 mL Tween, dan 207,9 mL aquades.

c. Dosis 426,09 mg/200 gBB ( $10 \times IC_{50}$ )

Dosis ini didapatkan dari  $IC_{50}$  mencit ke tikus yaitu 6,087 mg/20 g x 7 (angka tujuh merupakan faktor konversi dari mencit ke tikus yang dapat dilihat pada tabel konversi perhitungan dosis pada Lampiran 3.4) x 10 = 426,09 mg/200 gBB. Dosis 426,09 mg/200 gBB diperlukan untuk sepuluh tikus dalam tujuh hari, maka total ekstrak yang diperlukan yaitu 426,09 mg x 10 x 7 = 29.826,3 mg. Untuk sekali sonde diperlukan sediaan dengan volume 3 mL, maka total volume sediaan uji yang diperlukan untuk sepuluh tikus selama tujuh hari yaitu 3 mL x 10 x 7 = 210 mL. Pelarut yang digunakan yaitu Tween 1%, jadi peneliti mencampurkan 2,1 mL Tween dengan 207,9 mL aquades (2,1 mL merupakan 1%



dari 210 mL). Jadi, untuk menyediakan bahan uji dengan dosis 42,609 mg/200 gBB untuk untuk sepuluh tikus selama tujuh hari, peneliti mencampurkan 29.826,3 mg ekstrak etanol rimpang bangle, 2,1 mL Tween, dan 207,9 mL aquades.

d. Dosis 852,18 mg/200 gBB ( $20 \times IC_{50}$ )

Dosis ini didapatkan dari  $IC_{50}$  mencit ke tikus yaitu 6,087 mg/20 g x 7 (angka tujuh merupakan faktor konversi dari mencit ke tikus yang dapat dilihat pada tabel konversi perhitungan dosis pada Lampiran 3.4) x 20 = 852,18 mg/200 gBB. Dosis 852,18 mg/200 gBB diperlukan untuk sepuluh tikus dalam tujuh hari, maka total ekstrak yang diperlukan yaitu 852,18 mg x 10 x 7 = 59.652,6 mg. Untuk sekali sonde diperlukan sediaan dengan volume 3 mL, maka total volume sediaan uji yang diperlukan untuk sepuluh tikus selama tujuh hari yaitu 3 mL x 10 x 7 = 210 mL. Pelarut yang digunakan yaitu Tween 1%, jadi peneliti mencampurkan 2,1 mL Tween dengan 207,9 mL aquades (2,1 mL merupakan 1% dari 210 mL). Jadi, untuk menyediakan bahan uji dengan dosis 42,609 mg/200 gBB untuk untuk sepuluh tikus selama tujuh hari, peneliti mencampurkan 59.652,6 mg ekstrak etanol rimpang bangle, 2,1 mL Tween, dan 207,9 mL aquades.

**Lampiran 4.1 Tabel Konversi Data Derajat Kerusakan Hepatosit dengan *Method of Successive Interval***

Kategori	Frekuensi	Proporsi	Proporsi Kumulatif	Nilai z	Densitas f(z)	Nilai Skala	Hasil Penskalaan
1	8054	0,805	0,805	0,861	0,275	-0,342	1,000
2	1827	0,183	0,988	2,260	0,031	1,337	2,679
3	112	0,011	0,999	3,195	0,002	2,552	3,894
4	7	0,001	1,000			3,465	4,806

**Lampiran 4.2 Rerata Skor Hepatosit *Double-blind***  
**Rerata Skor Hepatosit *Double-blind* I**

Kelompok	Jenis Kelamin	Sel Normal		Degenerasi Parenkimatosa		Degenerasi Hidrofik		Nekrosis		Total		Rerata Skor
		Jumlah	Skor	Jumlah	Skor	Jumlah	Skor	Jumlah	Skor	Jumlah	Skor	
K <sub>n(1)</sub>	Betina	81	81	9	24,111	10	38,94	0	0	100	144,051	1,441
K <sub>n(2)</sub>	Betina	91	91	9	24,111	0	0	0	0	100	115,111	1,151
K <sub>n(3)</sub>	Betina	93	93	5	13,395	2	7,788	0	0	100	114,183	1,142
K <sub>n(4)</sub>	Betina	93	93	6	16,074	1	3,894	0	0	100	112,968	1,130
K <sub>n(5)</sub>	Betina	92	92	7	18,753	0	0	1	4,806	100	115,559	1,156
K <sub>n(6)</sub>	Jantan	93	93	7	18,753	0	0	0	0	100	111,753	1,118
K <sub>n(7)</sub>	Jantan	96	96	4	10,716	0	0	0	0	100	106,716	1,067
K <sub>n(8)</sub>	Jantan	93	93	7	18,753	0	0	0	0	100	111,753	1,118
K <sub>n(9)</sub>	Jantan	96	96	4	10,716	0	0	0	0	100	106,716	1,067
K <sub>n(10)</sub>	Jantan	94	94	6	16,074	0	0	0	0	100	110,074	1,101
K <sub>1(1)</sub>	Betina	86	86	8	21,432	6	23,364	0	0	100	130,796	1,308
K <sub>1(2)</sub>	Betina	84	84	9	24,111	7	27,258	0	0	100	135,369	1,354
K <sub>1(3)</sub>	Betina	91	91	6	16,074	3	11,682	0	0	100	118,756	1,188
K <sub>1(4)</sub>	Betina	87	87	9	24,111	4	15,576	0	0	100	126,687	1,267
K <sub>1(5)</sub>	Betina	92	92	6	16,074	2	7,788	0	0	100	115,862	1,159
K <sub>1(6)</sub>	Jantan	94	94	5	13,395	1	3,894	0	0	100	111,289	1,113

Bersambung ke halaman 48

Lanjutan dari halaman 47

K <sub>1(7)</sub>	Jantan	90	90	8	21,432	2	7,788	0	0	100	119,22	1,192
K <sub>1(8)</sub>	Jantan	92	92	6	16,074	1	3,894	1	4,806	100	116,774	1,168
K <sub>1(9)</sub>	Jantan	93	93	3	8,037	4	15,576	0	0	100	116,613	1,166
K <sub>1(10)</sub>	Jantan	95	95	5	13,395	0	0	0	0	100	108,395	1,084
K <sub>2(1)</sub>	Betina	94	94	6	16,074	0	0	0	0	100	110,074	1,101
K <sub>2(2)</sub>	Betina	84	84	16	42,864	0	0	0	0	100	126,864	1,269
K <sub>2(3)</sub>	Betina	84	84	16	42,864	0	0	0	0	100	126,864	1,269
K <sub>2(4)</sub>	Betina	81	81	18	48,222	1	3,894	0	0	100	133,116	1,331
K <sub>2(5)</sub>	Betina	87	87	13	34,827	0	0	0	0	100	121,827	1,218
K <sub>2(6)</sub>	Jantan	89	89	9	24,111	2	7,788	0	0	100	120,899	1,209
K <sub>2(7)</sub>	Jantan	86	86	12	32,148	1	3,894	1	4,806	100	126,848	1,268
K <sub>2(8)</sub>	Jantan	94	94	6	16,074	0	0	0	0	100	110,074	1,101
K <sub>2(9)</sub>	Jantan	96	96	4	10,716	0	0	0	0	100	106,716	1,067
K <sub>2(10)</sub>	Jantan	97	97	3	8,037	0	0	0	0	100	105,037	1,050
K <sub>3(1)</sub>	Betina	97	97	3	8,037	0	0	0	0	100	105,037	1,050
K <sub>3(2)</sub>	Betina	89	89	10	26,79	0	0	1	4,806	100	120,596	1,206
K <sub>3(3)</sub>	Betina	94	94	6	16,074	0	0	0	0	100	110,074	1,101
K <sub>3(4)</sub>	Betina	90	90	4	10,716	6	23,364	0	0	100	124,08	1,241
K <sub>3(5)</sub>	Betina	90	90	9	24,111	1	3,894	0	0	100	118,005	1,180
K <sub>3(6)</sub>	Jantan	89	89	11	29,469	0	0	0	0	100	118,469	1,185

Bersambung ke halaman 49

Lanjutan dari halaman 48

K <sub>3(7)</sub>	Jantan	92	92	8	21,432	0	0	0	0	100	113,432	1,134
K <sub>3(8)</sub>	Jantan	84	84	16	42,864	0	0	0	0	100	126,864	1,269
K <sub>3(9)</sub>	Jantan	82	82	18	48,222	0	0	0	0	100	130,222	1,302
K <sub>3(10)</sub>	Jantan	85	85	13	34,827	2	7,788	0	0	100	127,615	1,276
K <sub>4(1)</sub>	Betina	84	84	9	24,111	7	27,258	0	0	100	135,369	1,354
K <sub>4(2)</sub>	Betina	81	81	12	32,148	5	19,47	2	9,612	100	142,23	1,422
K <sub>4(3)</sub>	Betina	88	88	11	29,469	1	3,894	0	0	100	121,363	1,214
K <sub>4(4)</sub>	Betina	92	92	8	21,432	0	0	0	0	100	113,432	1,134
K <sub>4(5)</sub>	Betina	81	81	19	50,901	0	0	0	0	100	131,901	1,319
K <sub>4(6)</sub>	Jantan	94	94	6	16,074	0	0	0	0	100	110,074	1,101
K <sub>4(7)</sub>	Jantan	88	88	12	32,148	0	0	0	0	100	120,148	1,201
K <sub>4(8)</sub>	Jantan	89	89	11	29,469	0	0	0	0	100	118,469	1,185
K <sub>4(9)</sub>	Jantan	84	84	16	42,864	0	0	0	0	100	126,864	1,269
K <sub>4(10)</sub>	Jantan	89	89	11	29,469	0	0	0	0	100	118,469	1,185

**Rerata Skor Hepatosit Double-blind II**

Kelompok	Jenis Kelamin	Sel Normal		Degenerasi Parenkimatosa		Degenerasi Hidrofik		Nekrosis		Total		Rerata Skor
		Jumlah	Skor	Jumlah	Skor	Jumlah	Skor	Jumlah	Skor	Jumlah	Skor	
K <sub>n(1)</sub>	Betina	71	71	26	69,654	3	11,682	0	0	100	152,336	1,523
K <sub>n(2)</sub>	Betina	71	71	29	77,691	0	0	0	0	100	148,691	1,487
K <sub>n(3)</sub>	Betina	74	74	24	64,296	2	7,788	0	0	100	146,084	1,461
K <sub>n(4)</sub>	Betina	72	72	22	58,938	6	23,364	0	0	100	154,302	1,543
K <sub>n(5)</sub>	Betina	72	72	24	64,296	3	11,682	1	4,806	100	152,784	1,528
K <sub>n(6)</sub>	Jantan	75	75	24	64,296	1	3,894	0	0	100	143,19	1,432
K <sub>n(7)</sub>	Jantan	72	72	25	66,975	3	11,682	0	0	100	150,657	1,507
K <sub>n(8)</sub>	Jantan	75	75	25	66,975	0	0	0	0	100	141,975	1,420
K <sub>n(9)</sub>	Jantan	81	81	19	50,901	0	0	0	0	100	131,901	1,319
K <sub>n(10)</sub>	Jantan	77	77	22	58,938	1	3,894	0	0	100	139,832	1,398
K <sub>1(1)</sub>	Betina	69	69	21	56,259	10	38,94	0	0	100	164,199	1,642
K <sub>1(2)</sub>	Betina	76	76	24	64,296	0	0	0	0	100	140,296	1,403
K <sub>1(3)</sub>	Betina	73	73	25	66,975	2	7,788	0	0	100	147,763	1,478
K <sub>1(4)</sub>	Betina	70	70	30	80,37	0	0	0	0	100	150,37	1,504
K <sub>1(5)</sub>	Betina	67	67	33	88,407	0	0	0	0	100	155,407	1,554
K <sub>1(6)</sub>	Jantan	66	66	34	91,086	0	0	0	0	100	157,086	1,571
K <sub>1(7)</sub>	Jantan	70	70	30	80,37	0	0	0	0	100	150,37	1,504

Bersambung ke halaman 51



Lanjutan dari halaman 50

K <sub>1(8)</sub>	Jantan	70	70	30	80,37	0	0	0	0	100	150,37	1,504
K <sub>1(9)</sub>	Jantan	75	75	25	66,975	0	0	0	0	100	141,975	1,420
K <sub>1(10)</sub>	Jantan	74	74	26	69,654	0	0	0	0	100	143,654	1,437
K <sub>2(1)</sub>	Betina	71	71	29	77,691	0	0	0	0	100	148,691	1,487
K <sub>2(2)</sub>	Betina	71	71	29	77,691	0	0	0	0	100	148,691	1,487
K <sub>2(3)</sub>	Betina	77	77	23	61,617	0	0	0	0	100	138,617	1,386
K <sub>2(4)</sub>	Betina	76	76	24	64,296	0	0	0	0	100	140,296	1,403
K <sub>2(5)</sub>	Betina	75	75	25	66,975	0	0	0	0	100	141,975	1,420
K <sub>2(6)</sub>	Jantan	75	75	25	66,975	0	0	0	0	100	141,975	1,420
K <sub>2(7)</sub>	Jantan	70	70	30	80,37	0	0	0	0	100	150,37	1,504
K <sub>2(8)</sub>	Jantan	71	71	29	77,691	0	0	0	0	100	148,691	1,487
K <sub>2(9)</sub>	Jantan	78	78	22	58,938	0	0	0	0	100	136,938	1,369
K <sub>2(10)</sub>	Jantan	69	69	31	83,049	0	0	0	0	100	152,049	1,520
K <sub>3(1)</sub>	Betina	72	72	28	75,012	0	0	0	0	100	147,012	1,470
K <sub>3(2)</sub>	Betina	66	66	34	91,086	0	0	0	0	100	157,086	1,571
K <sub>3(3)</sub>	Betina	68	68	31	83,049	1	3,894	0	0	100	154,943	1,549
K <sub>3(4)</sub>	Betina	67	67	31	83,049	2	7,788	0	0	100	157,837	1,578
K <sub>3(5)</sub>	Betina	71	71	29	77,691	0	0	0	0	100	148,691	1,487
K <sub>3(6)</sub>	Jantan	70	70	29	77,691	1	3,894	0	0	100	151,585	1,516
K <sub>3(7)</sub>	Jantan	62	62	38	101,802	0	0	0	0	100	163,802	1,638

Bersambung ke halaman 52

Lanjutan dari halaman 51

K <sub>3(8)</sub>	Jantan	68	68	32	85,728	0	0	0	0	100	153,728	1,537
K <sub>3(9)</sub>	Jantan	72	72	28	75,012	0	0	0	0	100	147,012	1,470
K <sub>3(10)</sub>	Jantan	73	73	27	72,333	0	0	0	0	100	145,333	1,453
K <sub>4(1)</sub>	Betina	73	73	25	66,975	2	7,788	0	0	100	147,763	1,478
K <sub>4(2)</sub>	Betina	68	68	26	69,654	6	23,364	0	0	100	161,018	1,610
K <sub>4(3)</sub>	Betina	76	76	24	64,296	0	0	0	0	100	140,296	1,403
K <sub>4(4)</sub>	Betina	73	73	27	72,333	0	0	0	0	100	145,333	1,453
K <sub>4(5)</sub>	Betina	66	66	34	91,086	0	0	0	0	100	157,086	1,571
K <sub>4(6)</sub>	Jantan	73	73	27	72,333	0	0	0	0	100	145,333	1,453
K <sub>4(7)</sub>	Jantan	70	70	30	80,37	0	0	0	0	100	150,37	1,504
K <sub>4(8)</sub>	Jantan	67	67	33	88,407	0	0	0	0	100	155,407	1,554
K <sub>4(9)</sub>	Jantan	68	68	32	85,728	0	0	0	0	100	153,728	1,537
K <sub>4(10)</sub>	Jantan	68	68	32	85,728	0	0	0	0	100	153,728	1,537

## Lampiran 4.3 Deskripsi Data

## Explore

## Kelompok

## Case Processing Summary

	Kelompok	Cases				Total N
		Valid		Missing		
		N	Percent	N	Percent	
Rerata Akhir	Kn	10	100,0%	0	0,0%	10
Skor Kerusakan Hepatosit	K1	10	100,0%	0	0,0%	10
	K2	10	100,0%	0	0,0%	10
	K3	10	100,0%	0	0,0%	10
	K4	10	100,0%	0	0,0%	10

## Descriptives

	Kelompok	Statistic	Std. Error		
Rerata Akhir Skor Kerusakan Hepatosit	Kn	Mean	1,30540	0,024027	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	1,25105	
			Upper Bound	1,35975	
		5% Trimmed Mean		1,30183	
		Median		1,29400	
		Variance		0,006	
		Std. Deviation		0,075981	
		Minimum		1,193	
		Maximum		1,482	
		Range		0,289	
		Interquartile Range		0,073	
		Skewness		1,240	0,687
		Kurtosis		3,173	1,334
		K1	Mean	1,35060	0,018126
			95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	1,30960
			Upper Bound	1,39160	
		5% Trimmed Mean		1,34872	
		Median		1,34500	
		Variance		0,003	
		Std. Deviation		0,057318	
		Minimum		1,260	
		Maximum		1,475	
		Range		0,215	
		Interquartile Range		0,057	
		Skewness		0,769	0,687
		Kurtosis		2,131	1,334
		Mean	1,31820	0,015973	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	1,28207	

	Interval for Mean	Upper Bound	1,35433	
	5% Trimmed Mean		1,32000	
	Median		1,31650	
	Variance		0,003	
K2	Std. Deviation		0,050512	
	Minimum		1,218	
	Maximum		1,386	
	Range		0,168	
	Interquartile Range		0,078	
	Skewness		-0,462	0,687
	Kurtosis		0,431	1,334
	Mean		1,36060	0,014361
	95% Confidence	Lower Bound	1,32811	
	Interval for Mean	Upper Bound	1,39309	
	5% Trimmed Mean		1,36344	
	Median		1,37550	
	Variance		0,002	
K3	Std. Deviation		0,045412	
	Minimum		1,260	
	Maximum		1,410	
	Range		0,150	
	Interquartile Range		0,061	
	Skewness		-1,239	0,687
	Kurtosis		1,573	1,334
	Mean		1,37420	0,023240
	95% Confidence	Lower Bound	1,32163	
	Interval for Mean	Upper Bound	1,42677	
	5% Trimmed Mean		1,37172	
	Median		1,36500	
	Variance		0,005	
K4	Std. Deviation		0,073492	
	Minimum		1,277	
	Maximum		1,516	
	Range		0,239	
	Interquartile Range		0,119	
	Skewness		0,548	0,687
	Kurtosis		0,024	1,334

**Lampiran 4.4 Hasil Analisis Uji Normalitas**

		<b>Tests of Normality</b>					
Kelompok		Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Rerata Akhir	Kn	0,215	10	0,200*	0,901	10	0,226
Skor	K1	0,179	10	0,200*	0,931	10	0,462
Kerusakan	K2	0,156	10	0,200*	0,939	10	0,547
Hepatosit	K3	0,212	10	0,200*	0,893	10	0,185
	K4	0,128	10	0,200*	0,963	10	0,824

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

**Lampiran 4.5 Hasil Analisis Uji Homogenitas**

<b>Test of Homogeneity of Variances</b>			
Rerata Akhir Skor Kerusakan Hepatosit			
Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.586	4	45	0,675

**Lampiran 4.6 Hasil Analisis Uji *One-Way* ANOVA**

<b>ANOVA</b>					
Rerata Akhir Skor Kerusakan Hepatosit					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	0,034	4	0,008	2,204	0,084
Within Groups	0,172	45	0,004		
Total	0,205	49			



Lampiran 4.7 Dokumentasi Penelitian



Pengondisian hewan coba



Proses penguaparan ekstrak dengan *rotary evaporator*



Proses penyondean hewan coba



Proses terminasi hewan coba untuk diambil organ hatinya

