

SKRIPSI

**UJI TOKSISITAS SUB AKUT KOMBINASI EKSTRAK ETANOL
DAUN PARE (*Momordica charantia* L.), TEMU PUTIH
(*Curcuma zedoaria* Rosc.) DAN BANGLE (*Zingiber
purpureum* Roxb.) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI
HATI TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)**

**SUB ACUTE TOXICITY TEST OF COMBINATION ETHANOLIC
EXTRACTS OF MOMORDICA LEAVES (*Momordica charantia*
L.), WHITE TURMERIC (*Curcuma zedoaria* Rosc.) AND
BANGLE (*Zingiber purpureum* Roxb.) ON THE
HISTOPATOLOGY OF WHITE RAT LIVER (*Rattus norvegicus*)**

Disusun dan diajukan oleh

**NUR' ASIA AZIS
N111 14 019**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR
2021**

**UJI TOKSISITAS SUB AKUT KOMBINASI EKSTRAK ETANOL DAUN
PARE (*Momordica charantia* L.), TEMU PUTIH (*Curcuma zedoaria* Rosc.)
DAN BANGLE (*Zingiber purpureum* Roxb.) TERHADAP GAMBARAN
HISTOPATOLOGI HATI TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)**

**SUB ACUTE TOXICITY TEST OF COMBINATION ETHANOLIC
EXTRACTS OF MOMORDICA LEAVES (*Momordica charantia* L.), WHITE
TURMERIC (*Curcuma zedoaria* Rosc.) AND BANGLE (*Zingiber
purpureum* Roxb.) ON THE HISTOPATOLOGY OF WHITE RAT LIVER
(*Rattus norvegicus*)**

SKRIPSI

untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana

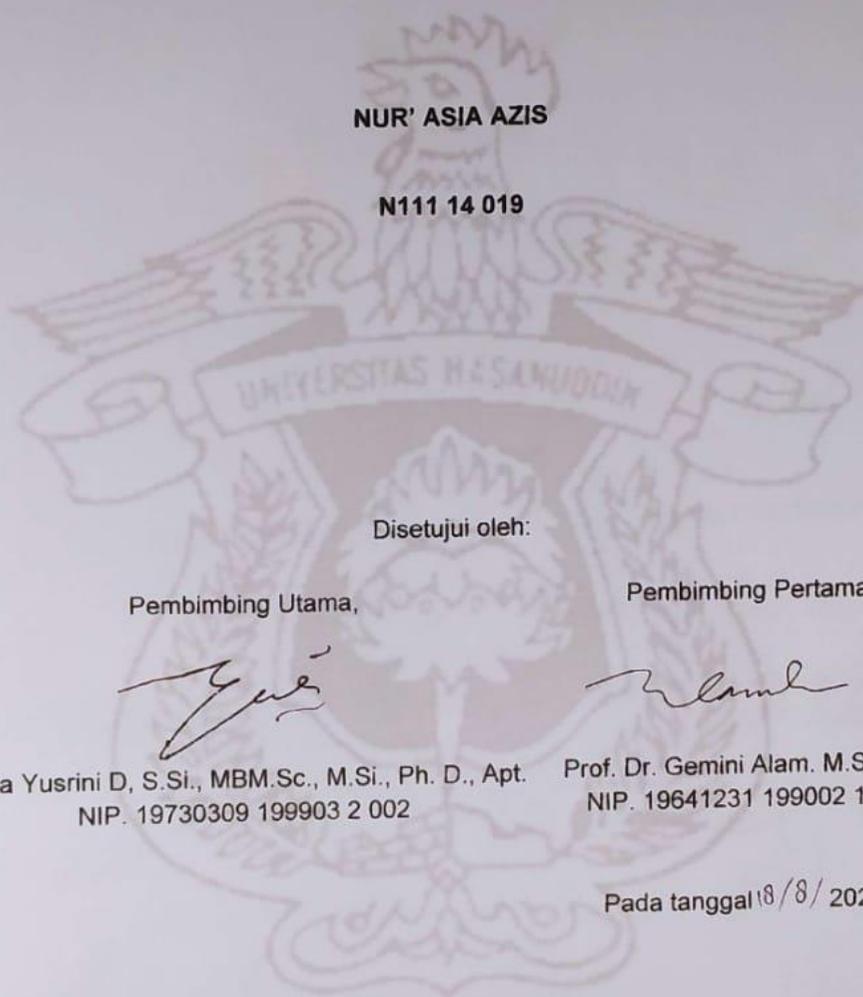
**NUR' ASIA AZIS
N111 14 019**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**UJI TOKSISITAS SUB AKUT KOMBINASI EKSTRAK ETANOL DAUN
PARE (*Momordica charantia* L.), TEMU PUTIH (*Curcuma zedoaria* Rosc.)
DAN BANGLE (*Zingiber purpureum* Roxb.) TERHADAP GAMBARAN
HISTOPATOLOGI HATI TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)**

NUR' ASIA AZIS

N111 14 019



Disetujui oleh:

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pertama,

Yulia Yusrini D, S.Si., MBM.Sc., M.Si., Ph. D., Apt.
NIP. 19730309 199903 2 002

Prof. Dr. Gemini Alam. M.Si., Apt.
NIP. 19641231 199002 1 005

Pada tanggal 18/8/2021

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

**UJI TOKSISITAS SUB AKUT KOMBINASI EKSTRAK ETANOL DAUN
PARE (*Momordica charantia* L.), TEMU PUTIH (*Curcuma zedoaria* Rosc.)
DAN BANGLE (*Zingiber purpureum* Roxb.) TERHADAP GAMBARAN
HISTOPATOLOGI HATI TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)**

**SUB ACUTE TOXICITY TEST OF COMBINATION ETHANOLIC
EXTRACTS OF MOMORDICA LEAVES (*Momordica charantia* L.), WHITE
TURMERIC (*Curcuma zedoaria* Rosc.) AND BANGLE (*Zingiber
purpureum* Roxb.) ON THE HISTOPATOLOGY OF WHITE RAT LIVER
(*Rattus norvegicus*)**

Disusun dan diajukan oleh:

**NUR' ASIA AZIS
N111 14 019**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam
rangka Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 18 Agustus 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Pertama

Yulia Yusrini D, S.Si., MBM.Sc., M.Si., Ph. D., Apt.
NIP. 19730309 199903 2 002

Prof. Dr. Gemini Alam. M.Si., Apt.
NIP. 19641231 199002 1 005

Pt. Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin



Firzan Nainu, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19820610 200801 1 012

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Nur' Asia Azis

NIM : N11114019

Program Studi : Farmasi

Jenjang : S1

Dengan ini menyatakan bahwa karya tulisan saya berjudul Uji Toksisitas Sub Akut Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Pare (*Momordica charantia* L), Temu Putih (*Curcuma zedoaria* Rosc.) dan Bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.) Terhadap Gambaran Histopatologi Hati Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambil alihan tulisan orang lain.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 18 Agustus 2021

Yang menyatakan,



Nur' Asia Azis
N111 14 019

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillahirobbil Alamin, tiada kata yang lebih patut diucapkan oleh seorang hamba selain ucapan puji syukur kehadiran Allah Subhanahu Wa Ta'ala, Tuhan Yang Maha sempurna, pemilik segala ilmu, karena berkat limpahan rahmat dan karunia-Nya yang tiada batas dan tiada habis-habisnya sehingga skripsi ini dapat terselesaikan. Salam dan shalawat senantiasa tercururkan kepada junjungan kita Rasulullah Muhammad Shallallahu'alaihi Wa Sallam, keluarga, sahabat dan orang-orang yang senantiasa menegakkan risalahnya hingga akhir zaman.

Sungguh banyak kendala yang penulis hadapi dalam rangka penyusunan skripsi. Namun berkat dukungan dan bantuan dari berbagai pihak, akhirnya penulis dapat melewati kendala-kendala tersebut. Oleh karena itu penulis menghaturkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada semua pihak yang membantu dengan senang hati demi selesainya skripsi ini khususnya kepada:

1. Ibu Yulia Yusrini Djabir, S.Si., MBM. Sc., M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing utama dan bapak Prof. Dr. Gemini Alam, M.Si, Apt. selaku pembimbing pertama, yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan petunjuk, menyumbangkan pikiran dalam membimbing penulis hingga selesainya skripsi ini.
2. Bapak Muh. Akbar Bahar, S.Si., M.Pharm.Sc., Apt. selaku ketua penguji dan bapak Muhammad Raihan, S.Si., M.Sc.Stud., Apt. selaku sekretaris

penguji ujian skripsi. Terima kasih telah memberi kritik dan saran yang sangat membantu dalam penyusunan skripsi ini.

3. Dekan, wakil dekan, serta staf dosen dan pegawai Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas bantuan serta motivasi-motivasi yang diberikan.
4. Dosen penasihat akademik, Ibu Dra. Ermina Pakki, Apt. yang telah meluangkan waktu dalam membimbing dan memberikan nasehat akademik yang membangun mulai dari semester awal hingga semester akhir kepada penulis.
5. Seluruh laboran Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, terima kasih atas segala bantuan fasilitas selama mengerjakan penelitian.
6. Rekan seperjuangan penelitian, Nur Satriani Sapada yang selalu sabar dan memberikan semangat dalam melakukan penelitian.
7. Sahabat-sahabat terdekat Wisdayani, Nur Alam, Juliana dan Agustina yang selalu meluangkan waktunya mendengar keluh kesah penulis, memberikan semangat, motivasi dan menjadi pendorong penulis untuk selalu bersabar dan bersyukur.
8. Teman-teman HIOSIAMIN khususnya Anwar Sam, Soalihin, Khaldun Hidayat, Fauziah Amin yang turut membantu dalam penelitian ini, kakak-kakak DESINTEGRATOR khususnya Kak Budiman Yasir, S.Si., Apt. dan THEOBROMINE khususnya Kak Satria Astazaury, S.Si., Apt. yang tak bosan-bosannya mengingatkan dan memberikan arahan dalam pengerjaan penelitian.

9. Ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya kepada keluarga besar penulis khususnya kepada kedua orang tua penulis, Ayahanda Abd. Azis Mustafa dan Ibunda Nurhani R, kakanda penulis Amrullah Azis dan Asrullah Azis serta keluarga terdekat yang selalu memberi dorongan dan motivasi menyelesaikan studi kepada penulis dan siap mendengarkan keluh kesah penulis. Semoga Allah Subhanahu Wa Ta'ala membalas semua kebaikan yang telah diberikan dan semoga karya ini bermanfaat bagi pembangunan ilmu pengetahuan. Aamiin.

Makassar, 2021

Nur' Asia Azis

ABSTRAK

NUR' ASIA AZIS. *Uji Toksisitas Sub Akut Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Pare (Momordica Charantia L.), Temu Putih (Curcuma Zedoaria Rosc.) Dan Bangle (Zingiber Purpureum Roxb.) Terhadap Gambaran Histopatologi Hati Tikus Putih (Rattus Norvegicus).* Dibimbing Oleh Yulia Yusrini Djabir, Gemini Alam.

Tanaman yang biasa digunakan oleh masyarakat sebagai obat tradisional seperti pare, kunyit putih dan bangle yang memiliki efek mukolitik dan antituberkulosis dengan perbandingan 1:1:1. Namun, toksisitas kombinasi ekstrak belum pernah dikonfirmasi menggunakan histopatologi hati secara sub-akut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol 70% daun pare (*Momordica charantia* L.), kunyit putih (*Curcuma zedoaria* Rosc.) dan bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.) dengan perbandingan 1:1:1 terhadap kondisi histopatologi hati tikus putih (*Rattus norvegicus*). Hewan coba dibagi menjadi 4 kelompok yang masing-masing terdiri atas 5 ekor tikus. Kelompok pertama adalah kontrol negatif yang diberi NaCMC, kelompok kedua diberi suspensi ekstrak 1%, kelompok ketiga diberi suspensi ekstrak 3%, dan kelompok terakhir diberi suspensi ekstrak 9% selama 14 hari setiap hari. Pada hari ke-15 sampel hati diambil dengan cara pembedahan. Organ hati dibuat preparat dan diamati di bawah mikroskop dengan pewarnaan HE (Hematoxylin eosin). Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok dengan konsentrasi ekstrak 1% dapat menyebabkan kerusakan histopatologi ringan pada sel hati, namun kerusakan sel hati semakin intensif dengan penggunaan ekstrak dengan konsentrasi 3% dan 9%. Disimpulkan bahwa semakin tinggi konsentrasi ekstrak yang digunakan semakin tinggi derajat kerusakan yang terjadi pada organ hati.

Kata kunci: histopatologi, sub akut, daun pare (*Momordica charantia* L.), temu putih (*Curcuma zedoaria* Rosc.), bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.)

ABSTRACT

NUR' ASIA AZIS. *Sub Acute Toxicity Test of Combination Ethanolic Extracts of Momordica Leaves (Momordica charantia L.), White turmeric (Curcuma zedoaria Rosc.) and Bangle (Zingiber purpureum Roxb.) on the Histopatology of White Rat Liver (Rattus Norvegicus).* Supervised by Yulia Yusrini Djabir, Gemini Alam.

Plants are commonly used as traditional medicines such as bitter gourd, white turmeric and bangle which have mucolytic and antituberculosis effects with ratio 1:1:1. However, the toxicity of the extract combination has never been confirmed using sub-acute liver histopathology. The aim of this study was to determine the effect of 70% ethanol extract of bitter gourd leaves (*Momordica charantia* L.), white turmeric (*Curcuma zedoaria* Rosc.) and bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.) with ratio 1:1:1 on histopathological condition of white rats liver (*Rattus norvegicus*). The animal were divided into 4 groups with each consist of 5 rats. The first group was a negative control that given NaCMC, the second group was given 1% extract suspension, the third group was given 3% extract suspension, and the last group was given 9% extract concentration for 14 days daily. On the 15th day the liver sample was taken by a surgery. The liver was prepared and observed under microscope with HE (*Hematoxylin eosin*) as its coloring agent. The results showed that the group with 1% extract concentration could cause a mild histopathological damage in the liver cells, but the liver cell damage increased with the use of extracts with concentrations of 3% and 9%. It was concluded that the higher the extract concentration given, the higher degree of damage to the liver.

Kata kunci: histopathology, sub acute, bitter gourd (*Momordica charantia* L.), white turmeric (*Curcuma zedoaria* Rosc.), bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.)

DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	3
I.3 Tujuan Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1 Ekstrak dan Ekstraksi	4
II.1.1 Definisi ekstrak	4
II.1.2 Definisi Ekstraksi	4
II.1.3 Metode Maserasi	4
II.2 Uji Toksisitas	5
II.2.1 Uji Toksisitas Akut Oral	5
II.2.2 Uji Toksisitas Subkronis Oral	6
II.2.3 Uji Toksisitas Kronis Oral	7
II.3 Uraian Tumbuhan	7

	Halaman
II.3.1 Pare (<i>Momordica charantia</i> L.)	7
II.3.1.1 Klasifikasi Pare (<i>Momordica charantia</i> L.)	7
II.3.1.2 Morfologi Pare (<i>Momordica charantia</i> L.)	8
II.3.1.3 Kandungan Pare (<i>Momordica charantia</i> L.)	8
II.3.1.4 Manfaat dan Kegunaan Pare (<i>Momordica charantia</i> L.)	9
II.3.1.5 Data Toksisitas Pare (<i>Momordica charantia</i> L.)	9
II.3.2 Temu Putih (<i>Curcuma zedoaria</i> Rosc.)	9
II.3.2.1 Klasifikasi Temu Putih (<i>Curcuma zedoaria</i> Rosc.)	9
II.3.2.2 Morfologi Temu Putih (<i>Curcuma zedoaria</i> Rosc.)	10
II.3.2.3 Kandungan Temu Putih (<i>Curcuma zedoaria</i> Rosc.)	10
II.3.2.4 Manfaat dan Kegunaan Temu Putih (<i>Curcuma zedoaria</i> Rosc.)	11
II.3.2.5 Data Toksisitas Temu Putih (<i>Curcuma zedoaria</i> Rosc.)	11
II.3.3 Bangle (<i>Zingiber purpureum</i> Roxb.)	12
II.3.3.1 Klasifikasi Bangle (<i>Zingiber purpureum</i> Roxb.)	12
II.3.3.2 Morfologi Bangle (<i>Zingiber purpureum</i> Roxb.)	12
II.3.3.3 Kandungan Bangle (<i>Zingiber purpureum</i> Roxb.)	13
II.3.3.4 Manfaat dan Kegunaan Bangle (<i>Zingiber purpureum</i> Roxb.)	13
II.3.3.5 Data Toksisitas Bangle (<i>Zingiber purpureum</i> Roxb.)	13
II.4 Organ Hati	14
II.4.1 Anatomi Hati	14
II.4.2 Fungsi Hati	15
II.4.3 Patologi Hati	16

	Halaman
II.4.4 Kegagalan Hepatoseluler	16
II.4.5 Gejala Timbulnya Penyakit Hati	17
II.4.6 Kerusakan Hati	17
BAB III METODE KERJA	21
III.1 Alat dan Bahan	21
III.2. Metode Kerja	21
III.2.1 Pengambilan sampel	21
III.2.2 Determinasi Tumbuhan	22
III.2.3 Penyiapan Sampel	22
III.2.4 Ekstraksi Sampel	22
III.2.5 Penyiapan Hewan Coba	23
III.2.6 Perhitungan Dosis yang diberikan	23
III.2.7 Pembuatan Larutan koloidal Natrium CMC 1% b/v	24
III.2.8 Pembuatan Suspensi Ekstrak	25
III.2.9 Perlakuan Pada Hewan Coba	25
III.2.10 Pengamatan Gejala Klinis	25
III.2.11 Uji Histopatologi	25
III.2.11.1 Penanganan Spesimen	26
III.2.11.2 Pembuatan Preparat Histopatologi	26
III.2.11.3 Pengamatan Histopatologi Hati	28
III.2.12 Pembahasan Hasil	29
III.2.13. Pengambilan Kesimpulan	29

	Halaman
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	30
IV.1 Hasil Determinasi Tanaman	30
IV.2. Hasil Ekstraksi	31
IV.3 Hasil Uji Toksisitas Sub Akut	31
IV.3.1 Hasil Pengamatan Gejala Klinis Perlakuan Hewan Coba	30
IV.3.2 Hasil Uji Histopatologi	34
BAB V PENUTUP	38
V.1 Kesimpulan	38
V.2 Saran	38
DAFTAR PUSTAKA	39
LAMPIRAN	44
Lampiran 1. Skema Kerja	44
Lampiran 2. Komposisi Bahan	45
Lampiran 3. Perhitungan	46
Lampiran 4. Determinasi Tanaman	48
Lampiran 5. Dokumentasi Penelitian	51

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Prosedur <i>Tissue Processor</i> dan Pengaruh Waktu	24
2. Tahap Pewarnaan Mayer's Hematoksilin-Eosin	25
3. Tingkat Kerusakan Hepatosit	26
4. Hasil Ekstraksi	28
5. Hasil Pengamatan Gejala Klinis Perlakuan Hewan Coba	30
6. Hasil Pengamatan Histopatologi	31

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Tumbuhan Pare (<i>Momordica charantia</i> L.)	6
2. Tumbuhan Temu Putih (<i>Curcuma zedoaria</i> Rosc.)	8
3. Tumbuhan Bangle (<i>Zingiber purpureum</i> Roxb)	10
4. Hati Tikus	11
5. Anatomi Hati	12
6. Pengamatan Histopatologi Pemberian NaCMC	32
7. Pengamatan Histopatologi Pemberian Ekstrak 1%	32
8. Pengamatan Histopatologi Pemberian Ekstrak 3%	33
9. Pengamatan Histopatologi Pemberian Ekstrak 9%	34

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema Kerja Secara Umum	41
2. Skema Kerja Pembuatan Preparat Histopatologi	42
3. Perhitungan Dosis dan Konsentrasi Ekstrak	43
4. Dokumentasi Kegiatan	45

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Tanaman yang melimpah banyak digunakan oleh masyarakat sebagai obat tradisional. Tanaman digunakan sebagai sumber obat karena mengandung senyawa organik, dan obat juga diyakini sebagai sumber penting zat kimia baru dengan efek terapeutik yang potensial (Kaushik dkk, 2011). Beberapa jenis tanaman berkhasiat yang banyak digunakan adalah daun pare (*Momordica charantia* L.), ekstrak etanol daun pare menunjukkan potensi sebagai mukolitik karena mampu menurunkan viskositas dahak buatan pada menit ke-0 dengan penurunan viskositas berbeda bermakna terhadap kontrol yang dibuktikan dengan pengujian statistik dengan uji ANOVA dan LSD dengan tingkat kepercayaan 95% (Azhari A. 2015), bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.) menunjukkan daya hambat minimum terhadap bakteri sebesar 3,215% (Marliani, 2012) dan rimpang kunyit putih (*Curcuma zedoaria* Rosc.) memiliki sifat antibakteri dengan konsentrasi 40% yaitu 16,96 mm (Busman, 2019). Berdasarkan data skrining fitokimia dari masing-masing tanaman ini diketahui mengandung beberapa senyawa kimia yang sama seperti flavonoid, saponin, dan alkaloid (Alam G, 2012).

Kombinasi ekstrak etanol daun pare (*Momordica charantia* L.), bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.), dan rimpang temu putih (*Curcuma zedoaria* Rosc.) memiliki efek sebagai mukolitik (pengencer dahak) dan mampu menghambat pertumbuhan bakteri *Mycobacterium tuberculosis* penyebab

penyakit TBC (Alam G, 2012). Kombinasi ekstrak dengan perbandingan 1:1:1 pada konsentrasi 1% b/v memberikan efek mukolitik sebesar 32,51% (Hardianti, 2014).

Beberapa studi menunjukkan bahwa *Momordica charantia* L. memiliki LD₅₀ sebesar 2 mg/kgBB, *Curcuma zedoaria* Rosc. memiliki LD₅₀ sebesar 1 g/kgBB, serta *Zingiber purpureum* Roxb. dengan LD₅₀ sebesar 22,9 g/kgBB (Husna, 2013; Prasad, 2015; Susanti, 2017). Evaluasi efektivitas dan toksisitas dari masing-masing ekstrak tersebut telah banyak diidentifikasi, akan tetapi pengujian toksisitas ekstrak kombinasi belum banyak diteliti.

Adapun sebelumnya telah dilakukan penelitian terkait kombinasi ekstrak etanol daun pare (*Momordica charantia* L.), rimpang bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.), dan rimpang temu putih (*Curcuma zedoaria* Rosc.) pada fungsi hati. Pada penelitian tersebut ditemukan terjadinya peningkatan nilai ALT dan AST ketika kombinasi ekstrak diberikan pada tikus selama 28 hari pada dosis 1000 mg/kgBB (Usman, 2020). Hal ini mengindikasikan terjadinya gangguan fungsi hati dengan pemberian berulang kombinasi ekstrak. Namun, toksisitas kombinasi ekstrak belum pernah dikonfirmasi menggunakan gambaran histopatologi organ hati. Salah satu cara untuk menguji efek toksik kombinasi ekstrak adalah melalui uji toksisitas sub akut. Uji toksisitas sub akut dapat dilakukan dengan pemberian bahan uji kepada hewan coba selama 14 hari (setiap hari) dan dilakukan pengamatan histopatologi organ hati pada hari ke 15 (Pacific Biolabs)

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas masalah yang timbul adalah apakah pemberian kombinasi ekstrak daun pare (*Momordica charantia* L.), bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.), dan rimpang temu putih (*Curcuma zedoria* Rosc.) menginduksi toksisitas subakut yang terlihat dari gambaran histopatologi hati tikus putih.

I.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui toksisitas sub akut dari kombinasi ekstrak etanol 70% daun pare (*Momordica charantia* L.), bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.), dan rimpang temu putih (*Curcuma Zedoria* Rosc.) perbandingan 1:1:1 terhadap gambaran histopatologi hati tikus putih (*Rattus norvegicus*).

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Ekstrak dan Ekstraksi

II.1.1 Definisi Ekstrak

Ekstrak adalah sediaan pekat yang diperoleh dengan mengekstraksi zat aktif dari simplisia nabati maupun hewani dengan menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlukan sedemikian hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan (FI IV, 1995).

II.1.2 Definisi Ekstraksi

Ekstraksi adalah teknik pemisahan senyawa aktif yang terkandung dalam tanaman menggunakan pelarut yang sesuai melalui prosedur yang sesuai. Ekstraksi bertujuan untuk memisahkan metabolit terlarut dalam tanaman dari residunya (Azwanida, 2015).

II.1.3 Metode Maserasi

Maserasi adalah pemisahan zat target dengan zat sisa dengan proses perendaman sampel untuk menarik komponen yang diinginkan dengan kondisi dingin diskontinyu (Kristianti, 2008). Metode maserasi ini dapat menghindari rusaknya senyawa-senyawa yang bersifat termolabil (Mukriani, 2014). Pada proses maserasi, akan terjadi pemecahan dinding sel bagian dalam sehingga metabolit sekunder yang ada dalam sitoplasma akan ikut pecah yang kemudian larut pada pelarut yang digunakan (Novitasari, 2016).

II.2 Uji Toksisitas

Uji toksisitas adalah suatu uji untuk mendeteksi efek toksik suatu zat pada sistem biologi dan untuk memperoleh data dosis-respon yang khas dari sediaan uji. Uji toksisitas menggunakan hewan uji sebagai model berguna untuk melihat adanya reaksi biokimia, fisiologik dan patologik pada manusia terhadap suatu sediaan uji. Data yang diperoleh dapat digunakan untuk memberi informasi mengenai derajat bahaya sediaan uji tersebut bila terjadi pemaparan pada manusia, sehingga dapat ditentukan dosis penggunaannya demi keamanan manusia (BPOM, 2014).

II.2.1 Toksisitas Akut Oral

Uji toksisitas akut adalah salah satu pengujian untuk mendeteksi gejala ketoksikan yang mungkin muncul pada manusia dalam waktu singkat stlah pemberian sediaan uji secara oral dalam dosis tunggal mau pun berulang yang dibreikan dalam waktu 24 jam. Prinsip uji toksisitas akut oral yaitu, sediaan uji diberikan pada beberapa kelompok hwan uji dengan beberapa tingkatan dosis, selanjutnya dilakukan pengamatan terhadap adanya fek toksik dan kematian. Hewan coba yang hidup sampai akhir dan mati selama percobaan diotopsi untuk dievaluasi adanya gejala-gejala toksisitas (BPOM, 2014).

Tujuan uji toksisitas akut oral yaitu untuk mendeteksi toksisitas instriksik suatu zat, kepekaan spesies, menentukan organ sasaran, memperoleh informasi awal yang dapat digunakan untuk menetapkan dosis, memperoleh informasi bahaya setelah pemaparan suatu zat secara akut, memperoleh

nilai LD₅₀ suatu bahan atau sediaan, serta penentuan penggolongan bahan atau sediaan dan pelabelan (BPOM, 2014).

II.2.2 Toksisitas Subkronik Oral

Uji toksisitas subkronis oral yaitu salah satu pengujian untuk mendeteksi gejala toksik yang muncul setelah pemberian sediaan uji dengan dosis berulang yang diberikan secara oral pada hewan uji selama sebagian umur hewan, tetapi tidak lebih dari 10% seluruh umur hewan uji. Prinsip uji toksisitas subkronik oral yaitu sediaan uji dalam beberapa tingkat dosis diberikab ke beberapa kelompok hewan uji setiap hari selama 28 atau 90 hari, bila diperlukan ditambahkan kelompok satelit untuk melihat adanya efek tertunda atau efek yang bersifat *reversible*. Hewan uji diamati setiap hari selama waktu pemberian untuk menentukan adanya efek toksik. Pada akhir periode pemberian sediaan uji, semua hewan yang masih hidup diotopsi kemudian dilakukan pengamatan secara makropatologi pada setiap organ dan jaringan. Sedangkan, hewan yang mati selama periode pemberian sediaan uji namun belum kaku segera diotopsi dan dilakukan pengamatan secara makropatologi dan histopatologi pada organ serta jaringannya (BPOM, 2014).

Tujuan uji toksisitas subkronis oralah adalah untuk mempreoleh informasi adanya efek toksik zat yang tidak terdeteksi pada uji toksisitas akut; informasi kemungkinan adanya efek toksik setelah pemaparan sediaan uji secara berulang dalam jangka waktu tertentu; informasi dosis yang tidak menimbulkan efek toksik (No Observed Adverse Effect Level / NOAEL); dan

mempelajari adanya efek kumulatif dan efek reversibilitas zat tersebut (BPOM, 2014).

II.2.3 Toksisitas Kronik Oral

Uji toksisitas kronis oral yaitu suatu pengujian untuk mendeteksi efek toksik yang ditimbulkan setelah pemberian sediaan uji secara berulang selama seluruh umur hewan. Prinsip uji toksisitas kronis sama dengan uji toksisitas subkronis, hanya sediaan uji diberikan selama tidak kurang dari 12 bulan (BPOM, 2014).

Tujuan uji toksisitas kronis oral yaitu untuk mengetahui profil efek toksik setelah pemberian sediaan uji secara berulang selama waktu yang panjang, untuk menetapkan tingkat dosis yang tidak menimbulkan efek toksik (NOAEL). Uji toksisitas kronis dirancang untuk memperoleh informasi toksisitas secara umum meliputi efek neurologi, fisiologi, hematologi, biokimia klinis dan histopatologi (BPOM, 2014).

II.3 Uraian Tumbuhan

II.3.1 Pare (*Momordica charantia* L.)

II.3.1.1 Klasifikasi Pare (*Momordica charantia* L.)

Klasifikasi tumbuhan temu putih adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Classis	: Magnoliopsida
Ordo	: Cucurbitales
Familia	: Cucurbitaceae

Genus : *Momordica*

Spesies : *Momordica charantia* (Flora Of Java, 1968).

Nama Daerah: Pepareh (Jawa), Paria (Sulawesi) (Dalimartha, 2008).

II.3.1.2 Morfologi Pare (*Momordica charantia* L.)

Pare (*Momordica charantia* L.) merupakan tumbuhan yang banyak tumbuh di daerah tropis yang tumbuh baik di dataran rendah dan ditemukan tumbuh liar maupun dibudidayakan atau ditanam. Pare mudah tumbuh ditempat yang teduh karena tidak memerlukan banyak sinar matahari sehingga dapat tumbuh di tempat-tempat yang agak terlindung. Tanaman setahun, tumbuh merambat atau memanjat dengan alat pembelit atau sulur berbentuk spiral, berbau tidak enak dan memiliki banyak cabang. Berdaun tunggal, berbentuk bulat panjang dengan pangkal berbentuk jantung. Buah bulat memanjang, berbintil-bintil tidak beraturan. Memiliki banyak biji dengan warna kuning kecokelatan, berbentuk pipih (Widyaningrum, 2011).



Gambar 1. Tumbuhan Pare (Sumber: Dalimartha, 2008)

II.3.1.3 Kandungan Pare (*Momordica charantia* L.)

Daun pare mengandung momordisina, momordina, karantina, resin dan juga minyak lemak (Elshabrina, 2013). Selain itu, berdasarkan hasil skrining

fitokimia daun pare menunjukkan kandungan flavanoid, saponin, tanin, fenolik, polifenol dan alkaloid (Mutiara, 2014).

II.3.1.4 Manfaat dan Kegunaan Pare (*Momordica charantia* L.)

Pare banyak digunakan sebagai obat untuk mengobati radang tenggorokan, batuk, demam, mata merah, sembelit, kencing manis, reumatik, dan cacingan (Haryanto, 2009). Pare sudah lama digunakan sebagai obat tradisional sebagai penambah asi, mengobati disentri, bisulan, batuk berdahak, rematik, dan nyeri haid (Agoes, 2010).

II.3.1.5 Data Toksisitas Pare (*Momordica charantia* L.)

Uji toksisitas akut (LD₅₀) merupakan salah satu diantara berbagai uji untuk menentukan apakah bahan tersebut aman digunakan. Diketahui LD₅₀ dari ekstrak etanol *Momordica charantia* dianggap aman untuk dikonsumsi pada dosis dibawah 2000mg/kgBB. Meskipun penelitian menunjukkan bahwa dosis tertinggi dapat memiui efek toksis pada darah, jaringan dan organ vital terutama hati (Husna, 2013).

II.3.2 Temu Putih (*Curcuma zedoaria* Rosc.)

II.3.2.1 Klasifikasi Temu Putih (*Curcuma zedoaria* Rosc.)

Klasifikasi tumbuhan temu putih adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Classis	: Liliopsida
Ordo	: Zingiberales
Familia	: Zingiberaceae

Genus : *Curcuma*
Spesies : *Curcuma zedoaria* (Flora Of Java, 1968)
Nama Daerah : Koneng boas (Sunda), temu putih (Jawa)
(Wijayakusuma, 2005).

II.3.2.2 Morfologi Temu Putih (*Curcuma zedoaria* Rosc.)

Temu putih merupakan tanaman terna tahunan yang umumnya ditumbuhkan sebagai tanaman obat dengan tinggi dapat mencapai 2 m. Temu putih biasanya tumbuh pada ketinggian 0-1000 mdpl. Temu putih memiliki batang semu yang terbentuk dari pelepah-pelepah daun yang tumbuh dari rimpangnya. Rimpang utama berbentuk jorong membulat dan terdapat rimpang cabang yang tumbuh cukup banyak dan tumbuh kearah samping berukuran kecil (Dalimartha, 2003).



Gambar 2. Tanaman Temu Putih (Sumber: Lim, 2012)

II.3.2.3 Kandungan Temu Putih (*Curcuma zedoaria* Rosc.)

Tumbuhan temu putih memiliki banyak kandungan zat berkhasiat seperti curcuminoid, curdione, borneol, minyak atsiri, dan senyawa kimia

seperti alkaloid, fenol, saponin, glikosida, steroid, terpenoid, astringensia, flavonoid, sulfur, gum, resin, tepung dan sedikit lemak.

Pada rimpang temu putih terdapat 1-2% minyak volatile dengan komposisi utamanya yaitu sesquiterpen. Minyak menguap tersebut mengandung lebih dari 20 komponen zat aktif seperti curzerenone (zedoarin) yang merupakan komponen terbesar, curzerene, pyrocurcu, zerenone, curcumin, curcumemone, epicurcumenol, curcumol, isocurcumenol, procurcumenol, dehydrocurdione, furanodienone, isofurano dienone, furanodiene, zederone, dan curdione. Curcuminoid dan terpenoid memiliki efek sitotoksik dan antitumor (Arifah, 2015).

II.3.2.4 Manfaat dan Kegunaan Temu Putih (*Curcuma zedoaria* Rosc.)

Bagian dari tumbuhan temu putih yang dapat dimanfaatkan yaitu seperti daun, bunga, dan rimpang. Pada rimpang temu putih terdapat kurkuminoid, minyak atsiri dan polisakarida (Chiung, 2010). Zat kurkumin tersebut dapat digunakan sebagai antiinflamasi, antioksidan, dan antikarsinogen (Anggarwal, 2003).

II.3.2.5 Data Toksisitas Temu Putih (*Curcuma zedoaria* Rosc.)

Untuk mengetahui keamanan khasiat penggunaan suatu obat, perlu didukung data ilmiah mengenai toksisitas obat tersebut. Berdasarkan penelitian Prasad 2015, dilakukan uji toksisitas akut (LD_{50}) temu putih dan didapatkan LD_{50} yaitu 1 g/kgBB secara peroral.

II.3.3 Bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.)

II.3.3.1 Klasifikasi Bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.)

Klasifikasi tumbuhan bangle adalah sebagai berikut:

Kingdom : Plantae

Divisi : Magnoliophyta

Classis : Liliopsida

Ordo : Zingiberales

Familia : Zingiberaceae

Genus : Zingiber

Spesies : *Zingiber purpureum* Roxb. (Flora Of Java, 1968)

Nama Daerah: Banggele (Bali), pangle (Jawa barat), bangle (Jawa timur),
kunyit bolai (Sumatera)

II.3.3.2 Morfologi Bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.)

Bangle merupakan tanaman herba tahunan yang bersifat adatif atau dapat tumbuh di dataran rendah hingga dengan ketinggian 1.300 mdpl. Bangle memiliki batang yang tumbuh tegak dan memiliki rumpun yang rapat. Bangle dapat tumbuh mencapai 1,2-1,8 m dan memiliki batang semu yang tersusun atas kumpulan dari pelepah daun (Muhlisah, 2011).

Bagian tumbuhan yang banyak dimanfaatkan yaitu rimpang. Rimpang bangle berwarna kuning pucat yang beraroma khas yang kuat dengan rasa yang agak pahit dan pedas (Aspan, 2008).



Gambar 3. Tumbuhan Bangle (Sumber: Dokumentasi Pribadi)

II.3.3.3 Kandungan Bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.)

Berdasarkan hasil skrining fitokimia ekstrak metanol rimpang bangle mengandung senyawa flavonoid, saponin, tanin, triterpenoid, minyak atsiri, dan glikosida (Astarina, 2013). Rimpang bangle kering mengandung 1,12-3,35% minyak atsiri (Rahardjo, 2004).

II.3.3.4 Manfaat dan Kegunaan Bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.)

Rimpang bangle memiliki aktivitas farmakologis diantaranya peluruh kentut, peluruh dahak (*expectorant*), penurun panas, antioksidan, antiinflamasi, obat sakit perut, obat sakit kepala karena demam dan nyeri sendi, masuk angin, pencahar, obat luka, susut perut setelah melahirkan, karminatif dan insektisida nabati (Hariana, 2013).

II.3.3.5 Data Toksisitas Bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.)

Uji toksisitas akut (LD_{50}) cara Weil C.S merupakan salah satu diantara berbagai uji untuk menentukan apakah bahan tersebut aman digunakan. Menurut Susanti, 2017, didapatkan hasil toksisitas akut (LD_{50}) bangle adalah sebesar 22,9 g/kgBB.

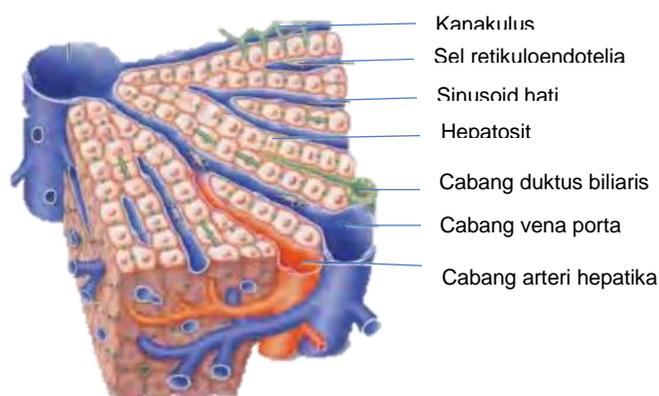
II.4 Organ Hati

II.4.1 Anatomi Hati

Hati merupakan organ terbesar dalam tubuh yang memiliki berat kurang lebih 1,5 kg dan memiliki fungsi struktural dan fisiologis. Hati terdiri atas 2 lobus, dimana lobus kanan lebih besar dibandingkan dengan lobus kiri. Hati berada di dalam rongga perut sebelah kanan atas di bawah diafragma, dengan sebagian besar terletak pada region hipokondria dan region epigastrium (Chandrasoma dan Taylor, 2006).



Gambar 4. Hati Tikus (Bredo & Odo, 2011)



Gambar 5. Anatomi Hati (Mascher, 2011)

Sekitar 70-80% darah yang ada di hati berasal dari vena porta yang berasal dari lambung, usus, dan limpa. Dan sekitar 20-30% disuplai

oleh arteri hepatica. Lempeng-lempeng sel hati, tersusun secara radial mengelilingi vena sentral, sel-sel hati yang mengelilingi sebuah traktus porta terdiri dari lempeng pembatas. Lempeng-lempeng sel hati yang normal mempunyai ketebalan satu hepatosis. Masing-masing hepatosit merupakan sel yang besar dengan inti bulat ditengah, anak inti yang menonjol dan sitoplasma bergranula yang banyak (Chandrasoma dan Taylor, 2006).

II.4.2 Fungsi Hati

Organ hati merupakan organ metabolik terbesar dan terpenting yang memiliki berbagai fungsi, seperti (Syarifuddin, 2011):

1. Fungsi metabolik, metabolisme asimilasi karbohidrat, lemak, protein, dan vitamin, serta produksi energy. Metabolisme protein mengubah asam amino yang satu menjadi yang lain dan pembentukan albumin dan globulin terjadi di hati. Seluruh monosakarida akan diubah menjadi glukosa dan pengaturan glukosa dalam darah juga terjadi dihati.
2. Fungsi ekskretori, produksi empedu oleh sel hati (bilirubin, kolesterol dan asam empedu). Zat-zat yang berasal dari luar tubuh seperti logam-logam berat atau bermacam zat warna juga diekskresikan ke dalam empedu.
3. Pengaturan dalam peredaran darah, berperan membentuk darah dan heparindi hati dan mengalirkan darah ke jantung. Di dalam hati sel darah merah akan rusak karena terdapat sel-sel system retikoloenditelium (RES)
4. Fungsi pertahanan tubuh, detoksifikasi racun siap untuk dikeluarkan, hati melakukan fagositosis terhadap benda asing yang langsung membentuk antibodi.

5. Detoksifikasi/degradasi, zat-zat sisa dan hormon serta obat dan senyawa asing lainnya.

II.4.3 Patologi Hati

Hati adalah salah satu organ tubuh yang dapat mengalami gangguan penyakit yang mengakibatkan penurunan fungsi hati. Hati dapat dipengaruhi oleh berbagai macam kondisi penyakit antara lain (Salasia dan Hariono, 2010):

- a. Gangguan metabolik yang berakibat sekunder penyakit hati.
- b. Gangguan sirkulasi yang berakibat sekunder penyakit hati.
- c. Gangguan saluran empedu.
- d. Infeksi dan penyakit parasit.
- e. Penyakit hati toksik.
- f. Gangguan neoplastik hati.

II.4.4 Kegagalan Hepatoseluler

Penyakit hati dapat terjadi secara akut dan kronik (Chandrasoma dan Taylor, 2006):

- a. Kegagalan hati akut
- b. Kegagalan hati kronis

Kegagalan hati kronis pada umumnya disebabkan oleh sirosis yang dihubungkan dengan nekrosis sel hati progresif, fibriosis, dan regenerasi nodular. Efek kegagalan hati kronik yaitu:

- a. Penurunan sintesis albumin menyebabkan kadar albumin serum yang rendah, edema, asites.

- b. Penurunan kadar protrombin dan faktor VII, IX, dan X, menyebabkan kecenderungan pendarahan
- c. Hipertensi porta dan ensefalopatik hepatic
- d. Sindrom hepatorenal
- e. Perubahan endokrin yang disebabkan oleh kelainan metabolisme hormon tertentu.
- f. Faktor hepaticum-bau napas dikarenakan kekurangan katabolisme metionin.

II.4.5 Gejala Timbulnya Penyakit Hati

Adanya penyakit hati dapat diperkirakan apabila hewan menunjukkan gejala-gejala sebagai berikut (Salasia dan Hariono, 2010):

- a. Sakit perut
- b. Asites atau anasarka
- c. Muntah secara terus menerus atau diare
- d. Bilirubinuria dan Ikterus
- e. Pemeriksaan dengan radiografi terlihat hati membesar atau mengecil.

II.4.6 Kerusakan Hati

Kerusakan hati ditandai dengan adanya kematian sel. Pengamatan kerusakan hati dapat diketahui dengan metode histopatologi seperti kerusakan-kerusakan sebagai berikut:

- a. Degenerasi Lemak

Akumulasi lemak dalam hati (steatosis) merupakan tanda-tanda umum toksisitas hati dan kemungkinan diakibatkan oleh zat kimia yang toksik.

Namun jika tidak ada sel yang mati, steatosis tidak akan memengaruhi fungsi hati (Widyastuti, 2005). Lemak sering dijumpai di hati karena hati merupakan organ utama yang terlibat dalam metabolisme lemak. Secara mikroskopik tampak gambar jaringan hati yang tidak teratur, tampak vakuola-vakuola lemak besar dan kecil didalam sitoplasma sel hati, inti sel hati terdesak ke tepi, tampak stroma jaringan ikat yang menebal atau fibrosis (pembentukan jaringan ikat fibrosa oleh sel-sel fibroblas dan fibrosit) pada daerah saluran porta sampai kedalam lobus hati membentuk pseudo lobul. Pseudo lobul merupakan lobus yang tidak mempunyai vena sentralis (Sudiono, 2001).

b. Degenerasi Hidrofik

Degenerasi hidrofik berhubungan erat dengan degenerasi albumin. Degenerasi hidrofik terjadi karena adanya gangguan membran sel sehingga banyak cairan masuk ke dalam sitoplasma, menimbulkan vakuola-vakuola kecil sampai besar. Bagian pada sel yang mengalami kerusakan adalah bagian mitokondria sel. Secara mikroskopik tampak gelembung-gelembung seperti cairan jernih atau terlihat menyerupai buah anggur sedangkan gambaran mikroskopik terlihat *villi chorialis* lebih besar dari normal, stroma menjadi renggang dan mengandung vakuola berisi cairan karena degenerasi hidrofik, pembuluh darah dalam strom *villi* menjadi berkurang atau menghilang (avaskular) (Sudiono, 2001).

c. Kongesti

Kongesti vena adalah suatu keadaan dimana darah berakumulasi atau tertibun dalam pembuluh vena yang menyebar. Secara makroskopik susunan yang teratur dengan daerah sentral yang terkongesti tampak berwarna merah dan daerah periporta yang normal (cokelat) atau mengalami perlemakan (kuning) membentuk gambaran bercak-bercak yang khas. Kongesti yang berkepanjangan menyebabkan fibrosis disekeliling vena sentralis (Chandrasoma dan Taylor, 2006).

Secara mikroskopik terlihat pelebaran pada pembuluh darah vena yang berdinding tipis dan terisi penuh oleh darah. Diantara darah yang tertimbun ada yang sudah membeku dan membentuk trombus yang menempel pada dinding pembuluh. Pada dinding tempat menempelnya trombus, endotel biasanya sudah rusak. Trombus yang baru terbentuk warnanya merah seperti healin yang merupakan campuran fibrin dan trombosit yang lisis dan mengalami koagulasi. Trombus yang sudah tua biasanya ditandai dengan pembentukan sel-sel fibroblas dan rekanalisasi yang ditandai dengan kapiler-kapiler baru (Sudiono, 2001).

d. Nekrosis

Nekrosis sel hati merupakan penyakit yang sering dijumpai pada berbagai penyakit hati. Apabila termasuk dalam nekrosis ringan maka dapat menyebabkan gagal hati akut dan kronis. Penyakit hati yang berbeda menyebabkan pola nekrosis yang berbeda pula (Chandrasoma dan Taylor, 2006).

1) Nekrosis fokal

Nekrosis sel hati fokal adalah nekrosis yang terjadi secara acak pada suatu sel atau sekelompok kecil sel pada seluruh daerah lobus-lobus hati. Namun tidak semua lobus terkena nekrosis. Nekrosis ini dikenali melalui biopsi badan asinifilik. Nekrosis fokal sering dijumpai pada hepatitis virus, kerusakan akibat bahan toksik, dan infeksi bakteri.

2) Nekrosis zona

Nekrosis zona sel hati adalah nekrosis sel hati yang terjadi pada regio-regio yang identik dengan semua lobus dihati.

3) Nekrosis submasif dan masif

Nekrosis submasif merupakan nekrosis sel hati yang meluas melewati batas lobulus menghubungkan daerah vorta dengan vena sentralis. Nekrosis masif merupakan nekrosis yang paling berat dimana daerah hati berkonfluensi luas mengalami nekrosis sehingga hanya tertinggal pulau-pulau kecil sel hati variabel yang tetap utuh.