

**UJI TOKSISITAS AKUT EKSTRAK ETANOL DAUN
KEMBANG BULAN (*Tithonia diversifolia*) TERHADAP
LD₉₀, AKTIVITAS FISIK DAN GAMBARAN
HISTOPATOLOGI GINJAL PADA MENCIT**



NUR FITRI LIANA PRAMESTI

2443015193

**PROGRAM STUDI S1
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA
2019**

**UJI TOKSISITAS AKUT EKSTRAK ETANOL DAUN KEMBANG
BULAN (*Tithonia diversifolia*) TERHADAP LD₅₀, AKTIVITAS FISIK
DAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL PADA MENCIT**

SKRIPSI

Dianjukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi Program Studi Strata 1
di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

OLEH
NUR FITRI LIANA PRAMESTI
2443015193

Telah disetujui pada tanggal 9 Oktober 2019 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,

Dr. Rondius Solfaine, drh., MPAP., Vet.
NIK. 10526-ET

Pembimbing II,

Restry Sinansari, M. Farm., Apt
NIK. 241.16.0921

Mengetahui
Ketua Penguji

Dr. Iwan Sahrial H., M.Si., drh.
NIP. 196807131993031009

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : **Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia*) Terhadap LD₅₀, Aktivitas Fisik Dan Gambaran Histopatologi Ginjal Pada Mencit** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 9 Oktober 2019



Nur Fitri Liana Pramesti
2443015193

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan Kelulusan atau pencabutan gelar yang saya peroleh

Surabaya, 9 Oktober 2019



Nur Fitri Liana Pramesti
2443015193

ABSTRAK

UJI TOKSISITAS AKUT EKSTRAK ETANOL DAUN KEMBANG BULAN (*Tithonia diversifolia*) TERHADAP LD₉₀, AKTIVITAS FISIK DAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL PADA MENCIT

NUR FITRI LIANA PRAMESTI
2443015193

Kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) adalah tanaman yang digunakan dalam pengobatan tradisional untuk mengatasi antidiabetes, antibakteri, antioksidan, antiinflamasi dan analgesik. Penelitian uji toksisitas akut dilakukan untuk mendukung penelitian sebelumnya. Metode yang digunakan dalam uji toksisitas mengacu pada BPOM (Pedoman Uji Toksisitas Nonklinik secara *in vivo*). Serbuk daun kembang bulan diekstraksi dengan etanol 70% secara maserasi. Hewan yang digunakan adalah mencit jantan sebanyak 40 ekor yang dibagi menjadi empat kelompok yaitu terdiri dari kelompok kontrol negatif, kelompok dosis 300 mg/KgBB, kelompok dosis 2000 mg/KgBB dan kelompok dosis 5000 mg/KgBB. Mencit diberi ekstrak etanol daun kembang bulan sebagai dosis tunggal pada kelompok perlakuan. LD₉₀ ditentukan dari jumlah hewan coba yang dapat bertahan hidup setelah pemberian ekstrak etanol. Aktivitas hewan coba diuji dengan uji *platform*, rotarod dan *holeboard*, dan ditentukan skoring histopatologi ginjal setelah pembedahan. Perhitungan statistik LD₉₀ menggunakan probit, aktifitas fisik menggunakan *one way* ANOVA dilanjutkan dengan *Post-Hoc LSD*, histopatologi ginjal menggunakan *Kruskal Wallis* dan dilanjutkan dengan *Mann Whitney*. Hasil statistik menunjukkan kenaikan aktivitas pada dosis 300mg/KgBB serta tidak menimbulkan kematian pada mencit. Pengamatan histopatologi ginjal terdapat perbedaan secara signifikan pada masing-masing dosis, kelompok dosis 300 mg/kgBB tidak terdapat perbedaan secara signifikan dengan kelompok kontrol, namun terdapat perbedaan secara signifikan pada kelompok dosis 2000 mg/KgBB dan dosis 5000mg/KgBB, dan pada kelompok dosis 2000 mg/KgBB memiliki perbedaan secara signifikan dengan kelompok dosis 5000mg/KgBB.

Kata Kunci: *Tithonia diversifolia*., LD₉₀, uji toksisitas akut, Histopatologi ginjal, aktivitas fisik.

ABSTRACT

AN ACUTE TOXICITY TEST OF ETHANOL EXTRACT OF WILD SUNFLOWER (*Tithonia diversifolia*) LEAF ON LD₉₀, PHYSICAL ACTIVITY AND HISTOPATHOLOGY OF KIDNEY IN MICE

NUR FITRI LIANA PRAMESTI
2443015193

Wild sunflower (*Tithonia diversifolia*) is a medical plant which is used as an antidiabetic, antibacterial, antioxidant, anti-inflammatory agent and analgesic.. Acute toxicity study to support previous research. The acute toxicity study referred to BPOM (*in vivo* guideline for nonclinical toxicity). Leaf powder wild sunflower was extracted with ethanol 70% maceration. Animal were used 40 male mice comprising four groups, each group consisting of a negative control, dose group 300 mg/KgBB, dose group 2000 mg/KgBB, and dose group 5000 mg/KgBB. Mices was given ethanol extract wild sunflower as a single dose in the treatment group. LD₉₀ determined from the number of mice that survived after treated with ethanol extract. Activity of mice analyzed at the platform, rotarod and holeboard test, moreover the kidney histopathological scoring after surgery. Statistical calculation performed LD₉₀ by probit test, physical activity by one way ANOVA test followed by *Post-Hoc LSD*, kidney histopathology by *Kruskal Wallis* test followed by *Mann Whitney*. The statistical results showed that the increase activity on dose 300 mg/KgBB and dose not cause mortality of the mice. Observation kidney histopathology showed significant difference at each dose, dose group 300mg/KgBB showed there is no significant difference with negative control goup, however significant difference at dose group 2000mg/KgBB and 5000mg/KgBB, and at dose group 2000mg/KgBB showed significant difference with dose goup 5000mg/KgBB.

Keyword: *Tithonia diversifolia*., LD₉₀, Acute toxicity test, kidney histopathology, physical activity

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur dipanjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan karunianya, sehingga skripsi dengan judul Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia*) Terhadap LD₅₀, Aktivitas Fisik Dan Gambaran Histopatologi Ginjal Pada Mencit dapat terselesaikan Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Penyusunan skripsi ini terselesaikan berkat bantuan dan kerja sama dari banyak pihak, baik dari dalam maupun luar universitas. Oleh karena itu, disampaikan banyak terima kasih kepada pihak-pihak yang telah membantu selama proses pembuatan naskah skripsi ini:

1. Tuhan Yang Maha Esa telah menyertai saya dalam penyusunan awal hingga terselesaikannya naskah skripsi ini dengan baik.
2. Dr. Rondius Solfaine, drh., MPAP., Vet. Selaku pembimbing I dan Restry S., S. Farm., M. Farm., Apt. selaku pembimbing II yang telah banyak memberikan saran dan nasihat serta meluangkan waktu, tenaga, pikiran dan kesabaran dalam membimbing dan menyarankan penelitian ini dari awal hingga akhir penyusunan skripsi ini.
3. Tim dosen penguji : Dr. Iwan Sahrial H., M.Si., drh. dan Dra. Hj Liliek S. Hermanu, MS., Apt. yang telah memberikan masukan dan saran yang membangun serta bimbingan dalam menyusun naskah skripsi ini.
4. Drs. Kuncoro Foe, Ph.D., G. Dip. Sc., Apt selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, atas saran dan prasarana serta kesempatan yang diberikan untuk menempuh

Pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

5. Sumi Wijaya, S.Si., Ph.D., Apt. dan Dr. Lanny Hartanti, S.Si., M.Si selaku Dekan dan Ketua Prodi S1 di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
6. Elisabeth Kasih, S.Farm., M. Farm.Klin, Apt. selaku wali studi yang telah yang telah membimbing dan memberikan banyak nasehat serta pengarahan yang sangat berarti, sebagai mahasiswa di Fakultas Farmasi, Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
7. Kepala Laboratorium dan Laboran Laboratorium Penelitian, Laboratorium Biomedik, Laboratorium Hewan, Laboratorium Fitokimia yang telah memberikan banyak bantuan selama proses penelitian, serta memberikan ijin untuk melakukan penelitian di laboratorium tersebut.
8. Seluruh Bapak dan Ibu dosen Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan banyak ilmu pengetahuan.
9. Lamiran dan Sumiatun selaku orang tua, serta saudara yang selalu menyemangati, mendukung dan mendoakan dalam menyelesaikan skripsi ini.
10. Rekan tim penelitian Rizka Ayu Avinda, Kukuh Agustina, Nur Intan Permatasari yang telah berjuang bersama-sama dalam penelitian ini
11. Teman-teman Fiki Dwi, Rissa Elisawati, Peni Budiati, Maulidina Budi A. yang telah memberikan bantuan semangat hingga dapat menyelesaikan skripsi ini.

12. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu karena dengan bantuan mereka, skripsi ini dapat terselesaikan.

Dengan keterbatasan pengalaman, pengetahuan maupun pustaka yang ditinjau, penulis menyadari kekurangan dalam penulisan naskah skripsi ini.

Surabaya, 9 Oktober 2019

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR GAMBAR x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	8
1.3. Tujuan Penelitian	8
1.4. Hipotesa Penelitian	9
1.5. Manfaat Penelitian	9
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	10
2.1. Tinjauan tentang Toksisitas	10
2.1.1 Uji Toksisitas Akut Oral	10
2.1.2 Uji Toksisitas Subkronis Oral	14
2.1.3 Uji Toksisitas Kronis Oral	15
2.1.4 Uji Teratogenesis	15
2.1.5 Uji Sensitisasi Kulit	16
2.2. Tinjauan tentang <i>Lethal Dose</i>	16
2.3. Tinjauan tentang Ginjal	17
2.3.1 Fungsi Ginjal	17
2.3.2 Anatomi Fisiologi Ginjal	19

	Halaman
2.3.3 Histopatologi Ginjal	24
2.4. Tinjauan tentang Aktivitas Fisik	26
2.4.1. Anoreksia	26
2.4.2. Uji Motorik	26
2.4.3. Uji Sensorik	27
2.5. Tinjauan tentang Kembang Bulan	27
2.5.1. Nama Daerah dan Nama Asing	29
2.5.2. Habitat	29
2.5.3. Morfologi	29
2.5.4. Khasiat dan Penggunaan	30
2.5.5. Kandungan	30
2.5.6. Kandungan Senyawa Kimia Kembang Bulan	31
2.5.7. Mikroskopis	34
2.6. Tinjauan tentang Metabolit Sekunder	35
2.6.1. Flavonoid.....	35
2.7. Tinjauan tentang Simplisia	36
2.7.1. Definisi Simplisia	36
2.8. Tinjauan tentang Ekstrak	36
2.8.1. Ekstraksi.....	37
2.8.2. Kromatografi Lapis Tipis	38
2.9. Tinjauan tentang Diabetes Melitus	40
2.10. Tinjauan tentang Hewan coba	41
2.10.1. Klasifikasi Mencit	41
2.10.2. Karakteristik	41
2.10.3. Prosedur Hewan Coba	42

BAB III METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian	43
3.2. Alat dan Bahan Penelitian	43
3.2.1. Bahan <i>Tithonia diversifolia</i>	43
3.2.2. Bahan Penelitian	43
3.2.3. Alat Penelitian	44
3.3. Variabel Penelitian	44
3.3.1. Variabel Bebas	44
3.3.2. Variabel Tergantung	44
3.3.3. Variabel terkontrol	45
3.4. Tahapan Penelitian	45
3.4.1. Standarsasi Simplisia Daun Kembang Bulan	45
3.4.2. Proses ekstrak Etanol Daun Kembang Bulan	45
3.4.3. Standarisasi Ekstrak Etanol Daun Kembang Bulan	46
3.4.4. Pembuatan Larutan Uji	50
3.4.5. Perlakuan Pada Penelitian	52
3.4.6. Pengujian Toksisitas Akut	53
3.5. Analisis Data	57
3.6. Skema Kerja	58
3.6.1. Skema Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Kembang Bulan	58
3.6.2. Skema Perlakuan Terhadap Hewan Coba	59

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Serbuk Simplisia Daun Kembang Bulan	60
4.2. Hasil Penetapan Standarisasi Simplisia Daun Kembang Bulan	61
4.3. Hasil Rendemen Ekstrak Etanol Daun Kembang Bulan	62
4.4. Hasil Penetapan Standarisasi Ekstrak Etanol Daun Kembang Bulan	63

	Halaman
4.4.1. Standarisasi Spesifik	63
4.4.2. Standarisasi <i>non</i> -spesifik	69
4.5. Pengamatan Uji Toksisitas Akut Daun Kembang Bulan	71
4.5.1. LD ₉₀	72
4.5.2. Aktivitas Fisik	73
4.5.3. Skoring Histopatologi Ginjal	75
4.6. Pembahasan	76
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	87
5.1 Kesimpulan	87
5.2 Saran	87
DAFTAR PUSTAKA	88
LAMPIRAN	96

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Susunan Umum Ginjal dan Sistem Kemih	20
Gambar 2.2 Potongan Ginjal Manusia Menunjukkan Pembuluh Darah Utama yang Mengalirkan darah ke Ginjal dan Skema Mikrosirkulasi Setiap Nefron	21
Gambar 2.3 Cortex renalis : Tubulus Kontortus Proksimal (P) dan Distal (D) pada Manusia	22
Gambar 2.4 Tubulus dan ductus colligens: (a) potongan longitudinal piramida ginjal memperlihatkan 2 duktus colligens (CD) (b) potongan transversal ductus colligens .	24
Gambar 2.5 Tubulus ginjal mencit normal	25
Gambar 2.6 Tubulus ginjal mencit mengalami dilatasi, nekrosis, epitel terkelupas	26
Gambar 2.7 Tumbuhan Kembang Bulan	28
Gambar 2.8 Daun Tumbuhan Kembang Bulan	28
Gambar 2.9 Bunga Tumbuhan Kembang Bulan	28
Gambar 2.10 Struktur dasar Flavonoid	33
Gambar 2.11 Gambar mikroskopik daun Kembang Bulan secara melintang	34
Gambar 2.12 Gambar mikroskopik serbuk simplisia daun kembang bulan	35
Gambar 3.1 Skema pembuatan ekstrak etanol daun kembang bulan	58
Gambar 3.2 Skema perlakuan terhadap hewan coba.....	59
Gambar 4.1 Serbuk Simplisia Daun Kembang Bulan	60
Gambar 4.2 Hasil Pengamatan KLT ekstrak etanol daun kembang bulan (<i>Tithonia diversifolia</i>) dengan fase gerak Toluena : Etil asetat (7:3)	68

Halaman

Gambar 4.3	Grafik Rekapitulasi Pengamatan nilai LD ₉₀	72
Gambar 4.4	Glomerulus mencit kelompok normal (kontrol), Perlakuan dengan ekstrak etanol daun kembang bulan dosis 300 mg/KgBB (D1), Perlakuan dengan ekstrak etanol daun kembang bulan dosis 2000 mg/KgBB (D2), Perlakuan dengan ekstrak etanol daun kembang bulan dosis 5000 mg/KgBB (D3) pada perbesaran 400x dengan pewarnaan <i>Hematosilin-eosin</i>	76

DAFTAR TABEL

	Halaman
TABEL 2.1 Kriteria Penggolongan Sediaan Uji.....	11
TABEL 2.2 Kriteria Penggolongan Sediaan Uji	12
TABEL 4.1 Hasil Pemeriksaan Identitas Serbuk Simplisia Kembang Bulan	60
TABEL 4.2 Hasil Pemeriksaan Organoleptis Simplisia	61
TABEL 4.3 Hasil Pemeriksaan Mikroskopis Serbuk Simplisia Kembang Bulan	61
TABEL 4.4 Hasil Reendemen Ekstrak Etanol Daun Kembang Bulan .	63
TABEL 4.5 Hasil Pengamatan Organoleptis Ekstrak Daun Kembang Bulan	64
TABEL 4.6 Hasil Perhitungan Kadar Sari Larut Air Ekstrak Daun Kembang Bulan	64
TABEL 4.7 Hasil Perhitungan Kadar Sari Larut Etanol Daun Kembang Bulan	65
TABEL 4.8 Hasil Skrining Ekstrak Daun Kembang Bulan	65
TABEL 4.9 Hasil Perhitungan <i>R_f</i>	69
TABEL 4.10 Hasil Perhitungan Susut Pengeringan Ekstrak Daun Kembang Bulan	70
TABEL 4.11 Hasil Perhitungan Kadar Abu Total Ekstrak Daun Kembang Bulan	70
TABEL 4.12 Hasil Perhitungan Kadar Abu Tidak Larut Asam Ekstrak Daun Kembang Bulan	70
TABEL 4.13 Hasil Pemeriksaan Kadar Sari Larut Etanol, Kadar Sari Larut Air, Susut Pengeringan, Kadar Abu Total, dan Abu Tidak Larut Asam	71
TABEL 4.14 Rekapitulasi Pengamatan Nilai LD ₉₀	72

	Halaman
TABEL 4.15 Hasil Rerata Bobot badan mencit selama perlakuan ekstrak etanol daun kembang bulan	73
TABEL 4.16 Hasil Rerata Pengamatan Uji Aktivitas Fisik Motorik Uji <i>Platform</i>	74
TABEL 4.17 Hasil Rerata Pengamatan Uji Aktivitas Fisik Motorik Menggunakan Uji Rotarod	74
TABEL 4.18 Hasil Rerata Pengamatan Uji Aktivitas Fisik Sensorik Uji Holeboard	75
TABEL 4.19 Rata-rata nilai Skoring pada Lima Lapang Pandang Histopat Ginjal	75

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
LAMPIRAN A. Surat Determinasi Tanamna Kembang Bulan	96
LAMPIRAN B. Sertifikat Hewan Coba	97
LAMPIRAN C. Perhitungan Susut Pengeringan	98
LAMPIRAN D. Perhitungan Kadar Abu Total	99
LAMPIRAN E. Perhitungan Kadar Abu Tak Larut Asam	100
LAMPIRAN F. Perhitungan Kadar Sari Larut Etanol	101
LAMPIRAN G. Perhitungan Kadar Sari Larut Air.....	102
LAMPIRAN H. Perhitungan Harga <i>Rf</i> KLT	103
LAMPIRAN I. Aktivitas fisik	104
LAMPIRAN J. Dosis lethal (LD ₉₀)	155
LAMPIRAN K. Skoring Preparat Histopatologi	156