

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN SIRIH
MERAH (*Piper crocatum*) SELAMA 90 HARI TERHADAP
GAMBARAN HISTOPATOLOGI ORGAN KELAMIN
MENCIT DDY**

Karya Tulis Ilmiah

untuk Memenuhi Sebagian Syarat
Memperoleh Derajat Sarjana Kedokteran

Program Studi Pendidikan Dokter



oleh :

Muhammad Afid Fitrah

12711043

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA**

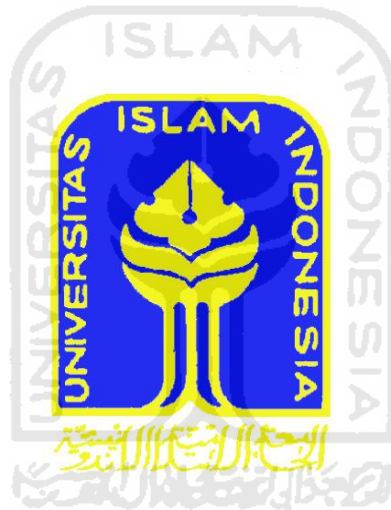
2017

**THE EFFECT OF ETHANOL EXTRACT OF RED BETEL VINE LEAF
(*Piper crocatum*) ADMINISTRATION FOR 90 DAYS ON
HISTOPATHOLOGICAL IMAGE OF DDY MICE'S GENITAL ORGANS**

Scientific Paper

As a Part of Requirements to Obtain
Medical Scholar Degree

Program Studi Pendidikan Dokter



By :

Muhammad Afid Fitrah

12711043

**FACULTY OF MEDICINE
ISLAMIC UNIVERSITY OF INDONESIA
YOGYAKARTA**

2017

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL
DAUN SIRIH MERAH (*Piper crocatum*) SELAMA 90 HARI
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI
ORGAN KELAMIN MENCIT DDY**

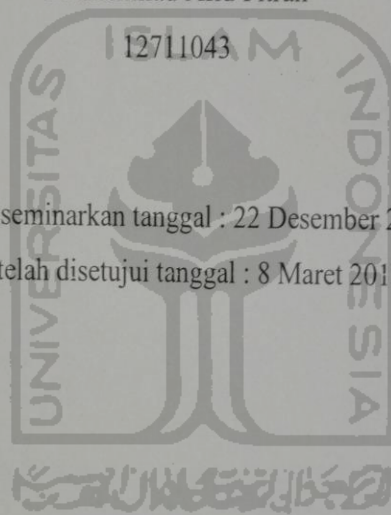
Disusun dan diajukan oleh :

Muhammad Afid Fitrah

12711043

Telah diseminarkan tanggal : 22 Desember 2016

Dan telah disetujui tanggal : 8 Maret 2017



Pembimbing Utama,

dr. Ika Fidianingsih, M.Sc

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN SIRIH MERAH (*Piper crocatum*) SELAMA 90 HARI TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI ORGAN KELAMIN MENCIT DDY

Fitrah, M.A.¹, Fidianingsih, I.², Rachmawaty, F.J.³

¹Mahasiswa Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia

²Departemen Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia

³Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia

fitrah.ko3@gmail.com

INTISARI

Latar Belakang: Berdasarkan penelitian sebelumnya sirih merah memiliki aktivitas terhadap *Micobacterium tuberculosis*. Perlu dilakukan penelitian terhadap pengaruh sirih merah dalam jangka waktu lama (90 hari) terhadap organ kelamin mencit.

Tujuan: Tujuan penelitian ini mengetahui bagaimana pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirih merah diberikan selama 90 hari terhadap gambaran histopatologi organ kelamin mencit khususnya pada ovarium dan testis.

Metode: Penelitian eksperimental dengan *post test control group design* ini menggunakan 60 ekor mencit galur DDY. Dibagi secara acak menjadi lima kelompok, I:diberi ekstrak 50 mg/kgBB, II:diberi ekstrak 100 mg/kgBB, III:diberi ekstrak 200 mg/kgBB, IV:diberi ekstrak 400 mg/kgBB, V:diberi akuades 0,5 mL. Data yang dikumpulkan dianalisis menggunakan SPSS dengan uji *Kruskall-Wallis*.

Hasil: Tidak terdapat nekrosis dan inflamasi pada semua kelompok mencit baik perlakuan maupun kontrol, terdapat degenerasi sel pada setiap kelompok baik perlakuan maupun kontrol. Degenerasi tersebut bersifat *reversible* dan kemungkinan bukan disebabkan oleh pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirih merah karena didapatkan nilai $p > 0,05$. Artinya tidak ada pengaruh yang bermakna pada gambaran histopatologi organ kelamin mencit antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.

Simpulan: Pemberian ekstrak etanol daun sirih merah yang diberikan selama 90 hari tidak berpengaruh negatif terhadap gambaran histopatologi organ kelamin mencit khususnya pada ovarium dan testis.

Kata kunci: ekstrak etanol, daun sirih merah, histopatologi organ kelamin, ovarium, tubulus seminiferus.

**THE EFFECT OF ETHANOL EXTRACT OF RED BETEL VINE LEAF
(*Piper crocatum*) ADMINISTRATION FOR 90 DAYS ON
HISTOPATHOLOGICAL IMAGE OF DDY MICE'S GENITAL ORGANS**

ABSTRACT

Fitrah, M.A.¹, Fidianingsih, I.², Rachmawaty, F.J.³

¹Medical Student of Faculty of Medicine Islamic University of Indonesia

²Histology Department Faculty of Medicine Islamic University of Indonesia

³Microbiology Department Faculty of Medicine Islamic University of Indonesia

Fitrah.ko3@gmail.com

ABSTRACT

Background: According to the previous study, the red betel vine has activity towards *Mycobacterium tuberculosis*. Necessary to do study on the effect of long-term (90 days) red betel vine administration towards mice's genital organs.

Objective: The aim of this study is to determine how the effect ethanol extract of red betel vine leaf administration for 90 days on histopathological image of mice's genital organs particularly the ovary and testis.

Methods: This experimental study designed by posttest control group used 60 DDY strain mice which were randomly divided into five groups, I:given 50mg/kgbw, II:given 100mg/kgbw, III:given 200mg/kgbw, IV:given 400mg/kgbw, V:given 0,5mL of aquadest. The data collected were analyzed using SPSS with a Kruskal-Wallis test.

Result: There is no necrosis and inflammation in all groups of mice either treated or control, degeneration of cells in each group either treatment or control. The degeneration is reversible and is likely not caused by the effect of ethanol extract of red betel leaf as the p value>0.05, it's no significant effect on the histopathological image of the mice's genital organs in control group to treatment group

Conclusion: There is no effect of ethanol extract of red betel vine leaf administration for 90 days on histopathological image of DYY strain mice particularly in the ovary and seminiferous tubules.

Keywords: ethanol extract, red betel vine leaf, genital organs histopathology, ovary, seminiferous tubules.

PENDAHULUAN

Sirih merah merupakan salah satu jenis tanaman herbal yang banyak ditanam di pekarangan rumah oleh masyarakat. Selain merupakan tanaman herbal, sirih merah juga dapat dijadikan sebagai tanaman hias. Pemeliharaan tanaman sirih merah ini cukup mudah untuk dikembangkan. Tanaman sirih merah dapat tumbuh dimana saja, dan selain itu tanaman sirih merah tidak memerlukan media tanam yang luas karena tanaman sirih merah tumbuh dengan cara merambat. Selain praktis dalam penanaman dan pemeliharaan sirih merah juga mempunyai banyak manfaat¹.

Bukti empiris tentang manfaat dari daun sirih merah ini sudah sangat banyak seperti efektif untuk menghilangkan bau badan, mengobati luka bakar, mimisan,

bisul, mata gatal, mata merah, koreng dan gatal-gatal, menghentikan pendarahan gusi, demam berdarah, asma, bronkitis, dan batuk².

Selain bukti empiris di masyarakat tersebut, efektifitas daun sirih merah didukung dengan bukti-bukti penelitian yang sudah cukup banyak dilakukan di antaranya yaitu, sebagai antibakteri dimana bakteri merupakan agen infeksius yang dapat menyebabkan segala macam penyakit¹.

Ekstrak etanol daun sirih merah yang mengandung flavonoid memiliki kegunaan sebagai antibakteri dan menghambat pertumbuhan dari bakteri dengan cara merusak nukleus dan terjadi kebocoran asam nukleat dan protein, sehingga dapat menurunkan jumlah agen infeksius³. Ekstrak etanol sirih merah juga bermanfaat

sebagai agen anti bakterial terhadap bakteri gram negatif dan gram positif⁴.

Flavonoid juga memiliki manfaat sebagai anti oksidan, sehingga dapat mencegah terjadinya stres oksidatif yang dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan. Flavonoid bekerja sebagai anti oksidan dengan cara menangkap radikal bebas yang berada di dalam tubuh⁵.

Untuk pengembangan keamanan penggunaan daun sirih merah perlu dilakukan penelitian mengenai efek samping terhadap pemberian ekstrak etanol daun sirih merah secara akut maupun secara subkronik⁶.

Daun sirih merah dapat berpotensi untuk menurunkan jumlah bakteri *Micobacterium tuberculosis* yang menjadi agen penyebab dari

penyakit tuberkulosis⁷. Penderita tuberkulosis yang sedang dalam masa perawatan harus menjalani serangkaian pengobatan yang cukup lama sehingga penting untuk diketahui apakah terdapat pengaruh negatif dari penggunaan sirih merah untuk jangka waktu yang lama pada organ kelamin khususnya pada ovarium dan testis, karena penyakit tuberkulosis tidak hanya menyerang anak-anak atau orang lanjut usia, tetapi juga menyerang pada usia dewasa muda yang merupakan usia produktif.

Tujuan dari penelitian ini mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirih merah yang diberikan selama 90 hari terhadap gambaran histopatologi organ kelamin mencit khususnya pada ovarium dan testis

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan menggunakan rancangan *post test control group design*. Subjek dari penelitian dari penelitian ini adalah mencit *strain* DDY yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi subjek pada penelitian ini yaitu mencit *strain* DDY berjenis kelamin jantan dan betina, sehat, tidak cacat, berumur 2 bulan, dan berat badan 25-30 gram. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah jika mencit mati dalam proses penelitian bukan karena perlakuan.

Perlakuan yang diberikan pada hewan coba penelitian ini dilakukan selama 90 hari dengan frekuensi pemberian bahan uji satu kali sehari yaitu setiap sore hari dengan menggunakan sonde oral. Kelompok perlakuan dibagi menjadi kelompok

I, II, III, dan IV merupakan kelompok perlakuan sedangkan kelompok V merupakan kelompok kontrol. Masing-masing kelompok terdiri dari enam mencit jantan dan enam mencit betina, dengan total 12 mencit perkelompok. Kelompok perlakuan mendapatkan ekstrak etanol sirih merah sebanyak 0,5 mL dengan konsentrasi pada kelompok I-IV berturut-turut yaitu 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, dan 400 mg/kgBB. Kelompok kontrol diberikan akuades sebanyak 0,5 mL. Sebelum dilakukan penelitian, mencit diadaptasi pada kandang yang akan digunakan dengan diberikan pakan dan minum secara standar (pakan 10% BB/hari, minum *ad libitum*). Pengukuran berat badan dilakukan seminggu sekali selama 90 hari.

Daun sirih merah yang digunakan adalah sirih merah yang tumbuh di wilayah Sleman dan Yogyakarta, tumbuh di tempat yang teduh, tidak terkena cahaya matahari langsung. Daun diambil dari tanaman yang berumur empat bulan dengan umur daun minimal satu bulan. Pemetikan dilakukan antara pukul 07.00-11.00 WIB dengan tujuan agar kandungan bahan yang diuji dalam kondisi optimal.

Daun sirih merah di cuci bersih terlebih dahulu kemudian dikeringkan di dalam oven selama 6-8 jam pada suhu 40-60°C. Setelah daun sirih merah kering, selanjutnya akan dibuat serbuk dengan dihaluskan menggunakan blender. Proses selanjutnya yaitu dilakukan maserasi dengan menggunakan pelarut etanol 70% selama 24 jam dengan diaduk menggunakan *stirrer*

bertujuan untuk mengambil zat aktif dari daun sirih merah. Dilakukan filtrasi (penyaringan) dengan corong Buchler. Ekstrak cair selanjutnya dipisahkan dari pelarutnya dengan cara diuapkan (evaporasi) menggunakan *rotary evaporator* selama 5 jam. Diperoleh ekstrak kental yang kemudian siap untuk digunakan.

Pengambilan organ testis dan ovarium dilakukan setelah 90 hari perlakuan. Pengambilan organ dilakukan dengan cara mencit dibius dengan menggunakan ketamin. Selanjutnya mencit difiksasi di atas steroform, kemudian dilakukan insisi pada linea mediana dinding abdomen. Insisi dilanjutkan ke bagian organ reproduksi untuk mengambil ovarium dan testis. Setelah itu ovarium dan testis diawetkan menggunakan buffer

formalin 10% didiamkan selama 24 jam kemudian buffer formalin 10% diganti dengan alkohol 70% untuk penyimpanan organ dan selanjutnya siap untuk pembuatan preparat

Organ ovarium dan testis dengan dibelah menjadi dua bagian didehidrasi dengan etanol bertingkat berturut-turut 50%, 70%, 80%, dan 95%, dan kemudian dengan tiga kali larutan etanol 98% pada suhu kamar. Setelah itu dilanjutkan dengan proses penjernihan (*clearing*) dalam larutan silol dan etanol 98%, dan dua kali silol masing-masing selama 45 menit pada suhu kamar. Setelah proses penjernihan dilanjutkan dengan proses infiltrasi dalam larutan silol dan parafin kemudian dilanjutkan dengan tiga kali larutan parafin dengan masing-masing 45 menit dengan suhu 60°C. Kemudian jaringan diletakkan di dalam cetakan

blok kemudian disiram parafin cair dan didinginkan dalam suhu kamar sampai membeku menjadi blok.

Blok parafin organ ovarium dan testis disayat secara serial setebal 5 μm menggunakan *rotary microtome*. Setiap serial diwarnai menggunakan hematoksilin eosin (HE) untuk melihat adanya degenerasi hidropik, inflamasi, dan atau nekrosis pada preparat percobaan

Pengamatan histopatologi dilakukan dengan menggunakan mikroskop perbesaran 40 kali pada lima lapang pandang pada setiap preparat yaitu atas, bawah, kanan, kiri, dan tengah. Kerusakan dinilai dari adanya degenerasi hidropis, inflamasi, dan atau nekrosis pada organ kelamin.

Adanya degenerasi hidropik, inflamasi dan atau nekrosis pada

kelompok perlakuan I, II, III, IV, dan kelompok kontrol V diuji dengan uji *Kruskall-Wallis*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Subjek dalam penelitian ini yaitu berjumlah 60 ekor mencit strain DDY dengan tingkatan dosis pemberian untuk kelompok perlakuan I-IV berturut-turut yaitu 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, dan 400 mg/kgBB dan pemberian akuades sebanyak 0,5 mL untuk kelompok kontrol. Tiap kelompok terdiri dari 6 ekor mencit jantan dan 6 ekor mencit betina (Tabel 1).

Pengamatan histopatologi organ kelamin mencit dilakukan dengan menggunakan mikroskop perbesaran 40 kali pada lima lapang pandang pada setiap preparat. Lima lapang pandang tersebut diambil

pada sisi atas, bawah, kanan, kiri dan tengah dari setiap preparat. Nekrosis, inflamasi dan degenerasi dinilai satu bila ada dan nol bila tidak ada, kemudian dihitung reratanya. Hasil rerata dari setiap kelompok dihitung berdasarkan rerata dari setiap preparat pada masing-masing kelompok (Tabel 2)

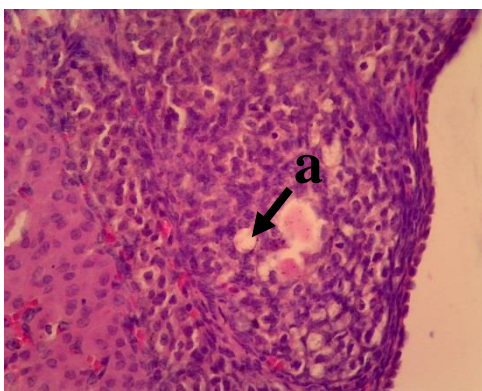
Hasil pemberian ekstrak etanol daun sirih merah terhadap gambaran histopatologi organ reproduksi mencit kelompok perlakuan I, II, III, IV dan kelompok kontrol V menunjukkan tidak terdapatnya nekrosis dan inflamasi pada semua kelompok mencit baik jantan maupun betina, akan tetapi pada kelompok perlakuan I, II, III, IV dan kelompok kontrol V menunjukkan terjadinya degenerasi hidropik

Tabel 1. Daftar Kelompok Subjek Penelitian

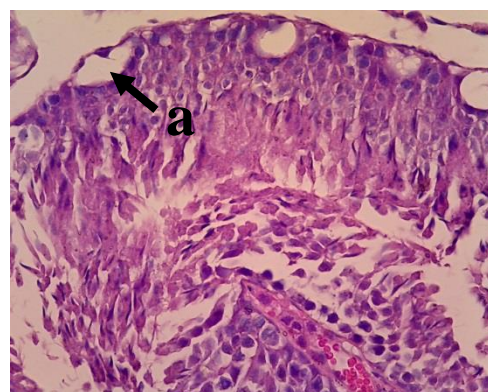
Kelompok	Jantan	Betina	Jumlah
I	J ₁ , J ₂ , J ₃ , J ₄ , J ₅ , J ₆	B ₁ , B ₂ , B ₃ , B ₄ , B ₅ , B ₆	12
II	J ₁ , J ₂ , J ₃ , J ₄ , J ₅ , J ₆	B ₁ , B ₂ , B ₃ , B ₄ , B ₅ , B ₆	12
III	J ₁ , J ₂ , J ₃ , J ₄ , J ₅ , J ₆	B ₁ , B ₂ , B ₃ , B ₄ , B ₅ , B ₆	12
IV	J ₁ , J ₂ , J ₃ , J ₄ , J ₅ , J ₆	B ₁ , B ₂ , B ₃ , B ₄ , B ₅ , B ₆	12
V	J ₁ , J ₂ , J ₃ , J ₄ , J ₅ , J ₆	B ₁ , B ₂ , B ₃ , B ₄ , B ₅ , B ₆	12
Total	30	30	60

Tabel 2. Rerata kejadian nekrosis, inflamasi dan degenerasi

Kelompok	Rerata					
	Jantan			Betina		
	Nekrosis	Inflamasi	Degenerasi	Nekrosis	Inflamasi	Degenerasi
I	0	0	0,233	0	0	0,366
II	0	0	0,233	0	0	0,333
III	0	0	0,466	0	0	0,233
IV	0	0	0,100	0	0	0,333
V	0	0	0,233	0	0	0,300



Gambar 1. Struktur mikroskopis ovarium mencit kelompok perlakuan I B₆ mengalami degenerasi hidropik. a) degenerasi hidropik (hematoksilin dan eosin, 40 kali)



Gambar 2. Struktur mikroskopis tubulus seminiferus mencit kelompok perlakuan III J₁ mengalami degenerasi hidropik. a) degenerasi hidropik (hematoksilin dan eosin, 40 kali)

Degenerasi hidropik ditandai dengan adanya vakuola jernih pada daerah sitoplasma tubulus seminiferus dan ovarium. Sitoplasma normal berwarna merah muda dan warna biru yang samar ketika diwarnai dengan menggunakan hematoksilin dan eosin. Warna biru (basofilia) terjadi karena adanya RNA ribosom. Kerusakan sel subletal akan menyebabkan pengurangan jumlah ribosom, sehingga warna biru pada sitoplasma akan berkurang. Pemucatan yang terjadi pada sitoplasma dikenal dengan istilah *cloudy swelling* akibat dari pembengkakan retikulum endoplasma dan mitokondria⁸.

Degenerasi hidropik terjadi pada semua kelompok baik kelompok perlakuan maupun kelompok control dan degenerasi hidropik yang terjadi bersifat

reversible atau tidak permanen. Bila diperhatikan, rerata kejadian degenerasi hidropik tidak berbanding lurus dengan peningkatan pemberian dosis (Tabel. 2). Rerata degenerasi hidropik pada kelompok kontrol V J (0,233) yang hanya diberikan akuades lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan IV J (0,100) yang merupakan dosis ekstrak etanol daun sirih merah tertinggi. Rerata degenerasi hidropik pada kelompok IV J (0,100) lebih rendah dibandingkan dengan kelompok III J (0,466) dan merupakan rerata degenerasi hidropik paling tinggi pada kelompok jantan.

Hasil tersebut kemungkinan disebabkan oleh faktor lain dan bukan efek dari pemberian sirih merah, karena ekstrak sirih merah

aman digunakan dan signifikan sebagai antioksidan⁹.

Ekstrak etanol pegagan yang juga memiliki kandungan senyawa flavonoid seperti sirih merah secara signifikan mengurangi kerusakan pada tubulus seminiferus yang diinduksi oleh stres imobilisasi kronik¹⁰. Melihat hasil rerata degenerasi hidropik tersebut dan hasil penelitian yang lain membuktikan bahwa degenerasi hidropik bukan karena efek pemberian ekstrak etanol daun sirih.

Seperti halnya dengan tubulus seminiferus, pada organ ovarium mencit ditemukan degenerasi hidropik pada semua kelompok baik kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol, sedangkan nekrosis dan inflamasi tidak ditemukan pada semua kelompok perlakuan dan kelompok control.

Degenerasi hidropik ditandai dengan adanya vakuola jernih pada daerah ovarium. Degenerasi hidropik terjadi pada semua kelompok baik kelompok perlakuan ataupun kelompok kontrol dan degenerasi hidropik yang terjadi bersifat *reversible* atau tidak permanen. Rerata degenerasi hidropik yang tertinggi terjadi pada kelompok I B (0,366) yang merupakan kelompok perlakuan dengan dosis ekstrak paling rendah. Rerata pada kelompok V B (0,300) merupakan kelompok kontrol yang hanya mendapatkan akuades saja lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok III B (0,233) yang mendapatkan perlakuan pemberian ekstrak etanol daun sirih merah.

Ekstrak sirih merah memiliki sifat antioksidan dan non-toksik yang diuji secara *in vitro* dan *in vivo*

dengan pembuktian tidak terdapat kerusakan oksidatif yang bermakna pada ovarium dan testis sehingga dapat dikatakan daun sirih merah aman untuk digunakan¹¹.

Sirih merah dapat menghambat proses penuaan ovarium yang ditunjukkan dengan terjadinya peningkatan jumlah folikel skunder, dan dapat mengurangi pembentukan kista fungsional secara bermakna dengan nilai ($p < 0,05$) yang disebabkan oleh kemampuan dari ekstrak daun gandarusa sebagai fitoestrogen dan antioksidan alami yang dapat menghambat pembentukan radikal bebas, sehingga dapat melindungi DNA dan sel ovarium dari kerusakan. Memperhatikan data hasil rerata degenerasi hidropik dan beberapa hasil penelitian tersebut maka kemungkinan degenerasi hidropik

yang terjadi pada ovarium bukan karena efek pemberian ekstrak etanol daun sirih merah

KESIMPULAN

Pemberian ekstrak etanol daun sirih merah yang diberikan selama 90 hari tidak berpengaruh negatif terhadap gambaran histopatologi organ kelamin mencit khususnya pada ovarium dan testis

SARAN

Setiap mencit sebaiknya dipisahkan pada kandang yang berbeda agar dapat mengurangi kemungkinan terjadinya penyerangan dari mencit yang agresif ke mencit yang lainnya. Pada proses pewarnaan preparat perlu dilakukan dengan lebih teliti sehingga tidak ada preparat yang rusak dan dapat diamati dengan jelas. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai

pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirih merah (*Piper crocatum*) terhadap gambaran histopatologi organ kelamin mencit untuk pengujian toksisitas kronis.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah membantu terutama kepada Dr. dr. Farida Juliantina Rachmawaty, M.Kes yang telah memberikan saya kesempatan mengikuti penelitian mengenai pengaruh ekstrak etanol daun sirih merah (*Piper crocatum*).

REFERENSI

1. Sudewo, B. 2005, *Basmi Penyakit dengan Sirih Merah*. PT. AgroMedia Pustaka, Jakarta.
2. Wherdany. W., I., Marton. A., Setyorini., 2008, *Sirih Merah*, Balai Pengkajian Teknologi Pertanian Yogyakarta, Primatani Kotamadya Yogyakarta, Yogyakarta
3. Prahastiwi, R.D., 2014, Efek Ekstrak Daun Sirih Merah Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Bacillus cereus* ATCC 14745 dan *Shigella flexneri* ATCC 12022 Serta Mekanisme Penghambatannya
4. Rachmawaty, F.J., Mahardina, D.A.C., Nirwani, B., Nurmasitoh, T., Bowo, E.T., 2009, Pemanfaatan Ekstrak Etanol Sirih Merah (*P. crocatum*) sebagai Agen Antibakterial terhadap Bakteri Gram Positif dan Gram Negatif, *JKKI*, 1(1): 12- 20
5. Sumardika. I.W., Jawi. I.M., 2012, Ekstrak Air Daun Ubijalar Ungu Memperbaiki Profil Lipid dan Meningkatkan Kadar SOD Darah Tikus yang Diberi Makanan Tinggi Kolesterol, *Medicina, Jurnal Ilmiah Kedokteran*. P:67-70
6. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. 2014. *Peraturan Kepala Badan Pengawasan Obat Dan Makanan Republik Indonesia Nomor 7 Tahun 2014 Tentang Pedoman Uji Toksisitas Nonklinik Secara In Vivo*. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Jakarta
7. Rachmawaty, F.J., Hisyam, B., Soesetyo, M.H.N.E., 2014, Aktivitas Antimikrobakterium Ekstrak Etanol dan Minyak Atsiri Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) Terhadap *Mycobacterium tuberculosis* Secara *In Vitro* dan *In Vivo*, *Disertasi*, Program Doktor Ilmu Kedokteran & Kesehatan, Universitas Gadjah Mada
8. Stevens, A., Lowe, J.S., Young, B., 2002, *Wheather's Basic Histopathology: a Colour and Text*, Churchill Livingstone, London

9. Sinu. A. J., 2016, *Aktifitas Antidiabetik dan Antioksidan Extract Etanol 70% Daun Sirih Merah (Piper crocatum) pada Tikus Wistar Model Diabetes Mellitus*, Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta
10. Putra. S. A., 2014, Pengaruh Ekstrak Etanol Pegagan (*Centella asiatica L.urban*) terhadap Kerusakan Tubulus Seminiferus Testis Tikus (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Stres Imobilisasi Kronik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret
11. Choudhary. D., Kale. R. K., 2002, *Antioxidant and non-toxic properties of Piper betel leaf extract: in vitro and in vivo studies*, (online), (Wiley Online Library, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.1015/full>, diakses 17 November 2016)



Lampiran 1.



UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
FAKULTAS KEDOKTERAN
KOMITE ETIK PENELITIAN KEDOKTERAN DAN KESEHATAN
Sekretariat : Jl. Kaliurang Km. 14,5 YOGYAKARTA 55584
Telp. (0274) 898444 ext. 2060 Fax. (0274) 898444 ext. 2007; E-mail : ke.fkui@yahoo.co.id

Nomor : AI/Ka.Kom.Et/70/KE/IX/2016

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
ETHICAL APPROVAL

Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran dan kesehatan, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul :

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Islamic University of Indonesia, with regards of the protection of human rights and welfare in medical and health research, has carefully reviewed the research protocol entitled :

"Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) Selama 90 Hari Terhadap Gambaran Histopatologi Organ Kelamin Mencit DDY."

Peneliti Utama : Muhammad Afid Fitrah
Principal Investigator

Nama Institusi : Program Studi Pendidikan Dokter FK UII
Name of the Institution

dan telah menyetujui protokol tersebut diatas,
and approved the above-mentioned protocol.



Yogyakarta, 27 September 2016

Ketua
Chairman

Prof. Dr. Dra. Wiryatun Lestariyana, Apt

*Ethical Approval berlaku satu tahun dari tanggal persetujuan

**Peneliti berkewajiban

1. Menjaga kerahasiaan identitas subyek penelitian
2. Memberitahukan status penelitian apabila :
 - a. Setelah masa berlakunya keterangan lolos kaji etik, penelitian masih belum selesai, dalam hal ini ethical clearance harus diperpanjang
 - b. Penelitian berhenti di tengah jalan
3. Melaporkan kejadian serius yang tidak diinginkan (serious adverse events)
4. Peneliti tidak boleh melakukan tindakan apapun pada subyek sebelum penelitian lolos kaji etik dan informed consent

