

**HUBUNGAN KADAR MALONDIALDEHIDE (MDA) SERUM DENGAN
KADAR MALONDIALDEHIDE (MDA) JARINGAN HATI PADA TIKUS
Rattus norvegicus STRAIN WISTAR MODEL FIBROSIS HATI
YANG DIBERI CURCUMIN**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Srajana Kedokteran**



Oleh:

HAFIDZ AHMAD A

125070100111062

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2019**

DAFTAR ISI

	Halaman
Judul	i
Lembar Pengesahan	ii
Kata Pengantar	iii
Abstrak	v
Abstract	vi
Daftar Isi	vii
Daftar Gambar	ix
Daftar Tabel	x
Daftar Singkatan	xi
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.3.1 Tujuan Umum	2
1.3.2 Tujuan Khusus	2
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Fibrosis Hati	4
2.2. Karbon Tetraklorida	4
2.3. Radikal Bebas	5
2.4. Curcumin.....	6
BAB 3 KERANGKA KONSEP	
3.1. Kerangka Konsep Penelitian	7
3.2. Hipotesis Penelitian	8
BAB 4 METODE PENELITIAN	
4.1. Rancangan Penelitian	9
4.2. Tempat dan Waktu Penelitian	10
4.3. Sampel Penelitian	10
4.4. Estimasi Jumlah Sampel	11
4.5. Kriteria Inklusi dan Drop Out	11

4.6. Variabel Penelitian	12
4.7. Alat dan Bahan Penelitian	12
4.7.1. Alat	12
4.7.2. Bahan	13
4.8. Prosedur Penelitian dan Pengumpulan Data	13
BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA	
5.1. Hasil Penelitian	20
5.2. Analisis Data	21
BAB 6 PEMBAHASAN	
6.1. Pembahasan	24
BAB 7 PENUTUP	
7.1. Kesimpulan	26
7.2. Saran	26
Daftar Pustaka	27
Lampiran	30

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

HUBUNGAN KADAR MALONDIALDEHIDE (MDA) SERUM DENGAN
KADAR MALONDIALDEHIDE (MDA) JARINGAN HATI PADA TIKUS
Rattus norvegicus STRAIN WISTAR MODEL FIBROSIS HATI
YANG DIBERI CURCUMIN

Oleh:

Hafidz Ahmad A.
NIM 125070100111062

Telah diuji pada

Hari : Kamis

Tanggal : 27 Desember 2018

dan dinyatakan lulus oleh:

Pengaji-I,

dr. Bayu Lestari, M.Biomed

NIP. 19860201 201012 1 004

Pembimbing-I/Pengaji-II,

dr. Supriono, Sp.PD-KGEH

NIP. 19660517 199803 1 004

Pembimbing-II/Pengaji-III,

dr. Elly Mayangsari, M.Biomed

NIP. 19840516 200912 1 005

Mengetahui,

Ketua Program Studi Pendidikan Dokter,

dr. Tri Wahyu Astuti, M.Kes., Sp.P(K)

NIP. 19631022 199601 2 001

ABSTRAK

Ahmad, Hafidz. 2019. **Hubungan Kadar Malondialdehide (MDA) Serum dengan Kadar Malondialdehide Jaringan Hati pada Tikus *Rattus norvegicus* Strain Wistar Model Fibrosis yang Diberi Curcumin.** Tugas Akhir, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) dr. Supriono, Sp.PD-KGEH (2) dr. Elly Mayangsari, M.Biomed

Penyakit hati merupakan salah satu penyebab kematian terbanyak di dunia. Hal ini dikarenakan penyakit hati sering ketahuan saat keadaannya sudah parah. Diantara penyakit hati yaitu sirosis hati yang berhubungan erat dengan fibrosis hati. Penilitian ini merupakan bagian dari penelitian payung tentang terapi curcumin terhadap fibrosis hati, yang menggunakan hewan coba berupa tikus putih dari spesies *Rattus norvegicus* strain Wistar yang dibuat model fibrosis dengan injeksi CCI4 intraperitoneal, lalu diberi terapi curcumin. Jumlah tikus yaitu 48 ekor yang dibagi menjadi 8 kelompok ($n=6$) berdasarkan dilakukannya terapi curcumin atau tidak dan lama pemberian terapi curcumin. Penelitian ini menggunakan variabel berupa Malondialdehide (MDA), yang merupakan salah satu penanda terjadinya peroksidasi lemak yang terjadi saat fibrosis hati. MDA yang diperiksa yaitu MDA jaringan hati dan MDA serum. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar MDA jaringan hati dan MDA serum. Hasil penelitian menunjukkan adanya perbandingan lurus yang sedang dan signifikan antara kadar MDA jaringan hati dengan kadar MDA serum (Pearson, $r=0,408$, $p=0,021$). Kesimpulan dari penelitian ini adalah kadar MDA jaringan hati berbanding lurus dengan kadar MDA serum.

Kata kunci: fibrosis hati, sirosis hati, curcumin, malondialdehide

ABSTRACT

Ahmad, Hafidz. 2019. **Correlation between Serum Malondialdehyde (MDA) Level and Liver Tissue Malondialdehyde Level in Curcumin-Treated CCl4-Induced Hepatic Fibrosis in *Rattus norvegicus* Strain Wistar Rats.** Final Assignment, Medical Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisors: (1) dr. Supriono, Sp.PD-KGEH (2) dr. Elly Mayangsari, M.Biomed

Liver disease is one of the major cause of death worldwide due to its low detection rate, and it is usually detected already in severe condition. One of the said diseases is liver cirrhosis, which is strongly related to hepatic fibrosis. This research is part of a bigger research project about curcumin treatment against hepatic fibrosis, which used *Rattus norvegicus* strain Wistar rats which is injected intraperitoneally with CCl4 then treated with curcumin extract. There are a total number of 48 rats which are divided into 8 groups ($n=6$) based on whether they receive curcumin treatment and the duration of curcumin treatment. The variable of this research is Malondialdehyde (MDA), which is the marker of lipid peroxidation happened in the hepatic fibrosis cascade. This research analyzed the correlation between the level of MDA taken from the liver tissue and the level of MDA taken from the serum. The levels of liver tissue and serum MDA were taken and analyzed. The result of this experiment is that there is a significantly moderate positive association between the level of liver tissue MDA and the level of serum MDA (Pearson, $r=0,408$, $p=0,021$). The conclusion of this research is that there is a positive association between the level of MDA in liver tissue and serum.

Keywords: hepatic fibrosis, liver cirrhosis, curcumin, malondialdehyde

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit hati merupakan salah satu penyebab kematian terbesar karena penyakit kronis. Beberapa di antara banyak penyakit hati yaitu fibrosis hati, sirosis hati, dan kanker hati. Penyakit hati yang sudah ketahuan sering kali sudah dalam tahap yang parah karena memang penyakit hati kronis baru menunjukkan tanda-tanda jika sudah pada tahap kronis. (Media AAM, 2012)

Banyak sekali penyebab terjadinya penyakit hati, mulai dari pola hidup yang buruk, kebiasaan merokok, minum alkohol, diet tidak teratur, kurang olahraga, hingga *progress* dari infeksi hati oleh virus hepatitis. Dari banyak penyakit hati tersebut, ada satu proses yang berujung pada keparahan kondisi hati yaitu fibrosis hati. (Media AAM, 2012)

Fibrosis hati merupakan proses pembentukan jaringan fibrous pada jaringan hati sebagai akibat setelah terjadinya proses inflamasi karena infeksi hati. Pada dasarnya proses fibrosis ini terjadi secara alami untuk melindungi hati dari kerusakan-kerusakan yang ditimbulkan dari adanya infeksi virus tersebut. Akan tetapi proses fibrosis yang tak terkendali ini akan berdampak negatif bagi jaringan hati sendiri karena jumlah jaringan fibrosis yang terus bertambah dan akhirnya menggeser jaringan normal hati sehingga fungsi hati menjadi terganggu. (Bataller et al., 2005)

Penelitian telah menunjukkan khasiat dari bahan alami berupa *curcumin* yang sebagai antioksidan dapat menghambat proses radikal bebas dalam tubuh. Salah satu proses yang dihambat oleh *curcumin* adalah proses fibrosis pada hati. Curcumin dapat berperan sebagai antioksidan yang berperan dalam menyeimbangkan terhadap radikal bebas yang merupakan proksidan, sehingga kerusakan sel-sel hati dapat dikendalikan. (Jurenka, 2009)

Malondialdehyde (MDA) merupakan suatu marker yang dapat digunakan untuk mengukur kerusakan hati. MDA meningkat apabila terjadi injuri pada sel hati. MDA merupakan hasil dari peroksidasi lipid yang disebabkan oleh meningkatnya radikal bebas akibat kerusakan sel hati. (Li et al., 2015)

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ada hubungan antara kadar malondialdehyde pada serum dengan kadar malondialdehyde pada jaringan hati pada tikus model fibrosis hati akibat paparan CCl₄ yang diberi terapi curcumin?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui apakah ada hubungan antara kadar malondialdehyde serum dengan kadar malondialdehyde jaringan hati pada tikus model fibrosis hati akibat paparan CCl₄ yang diberi terapi curcumin

1.3.2 Tujuan khusus

- a. Mengukur kadar malondialdehyde serum dan jaringan hati pada tikus model fibrosis akibat paparan CCl₄ yang diberi curcumin
- b. Membandingkan kadar malondialdehyde jaringan hati dengan kadar malondialdehyde serum pada tikus model fibrosis akibat paparan CCl₄ yang diberi curcumin

1.4 Manfaat Penelitian

- a. Dapat mengetahui hubungan antara kadar MDA jaringan hati dengan kadar MDA serum
- b. Sebagai dasar penelitian-penelitian tentang MDA berikutnya



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Fibrosis Hati

Fibrosis hati merupakan suatu kondisi penumpukan jaringan fibrous di parenkim hati. Fibrosis hati merupakan salah satu bentuk pertahanan terhadap adanya kerusakan pada jaringan hati, seperti infeksi virus hepatitis dan paparan bahan kimia berbahaya. Fibrosis merupakan proses reversible, yaitu proses yang dapat kembali ke keadaan sebelumnya/semula dan tidak permanen (Bataller et al, 2005).

Fibrosis hati diawali dengan kerusakan sel-sel hati yang akan mengaktifasi sistem pertahanan dari Hepatic Stellate Cell (HSC) dan Kupffer Cell. HSC dan Kupffer cell akan menghasilkan Extracellular Matrix (ECM) yang mengandung banyak zat fibrosis. (Bataller et al., 2005)

Fibrosis hati bisa disebabkan oleh pola hidup yang tidak sehat, seperti kurang berolahraga, kebiasaan mengonsumsi junk food, merokok, dan minum alkohol. Pola hidup yang tidak sehat dapat berujung pada perlemakan hati, yang pada tahap berikutnya akan mencapai fibrosis hati. (Media AAM, 2012)

2.2 Karbon Tetraklorida

Dalam membuat tikus model fibrosis, dapat digunakan Karbon Tetraklorida (CCl₄). CCl₄ dilarutkan terlebih dahulu ke dalam minyak jagung, kemudian diinjeksikan melalui intraperitoneal sebanyak 0,5-2 mL/kg BB secara intraperitoneal selama 2-3 kali per pekan. Melalui metode ini fibrosis dapat terbentuk dalam waktu 4-6 pekan (Liedtke, 2013).

CCl4 akan dimetabolisme di dalam hati menjadi CCl3 yang merupakan radikal bebas dan menyebabkan kerusakan pada sel-sel hati. CCl4 akan menimbulkan apoptosis dan nekrosis dari sel-sel hati. Kerusakan sel-sel hati yang meningkat akan menimbulkan teraktivasinya HSC dari bentuk tidak aktif (quiescent) menjadi bentuk aktif. (Lee et al., 2005)

HSC yang teraktivasi akan menghasilkan Extracellular Matrix (ECM) yang mengandung bahan-bahan fibrogenesis, dengan komponen yang paling banyak berupa kolagen. Selain itu HSC yang teraktivasi akan meningkat kemampuan proliferasinya sehingga jumlah HSC teraktivasi akan semakin banyak yang berujung pada bertambah menumpuknya ECM. (Lee et al., 2005)

Kerusakan sel-sel hati juga akan menimbulkan meningkatnya produksi radikal bebas. Radikal bebas dihasilkan secara normal dalam jumlah terbatas dan diseimbangkan dengan adanya antioksidan. Akan tetapi dalam jumlah yang besar akan mulai menimbulkan masalah (Li et al, 2012).

2.3 Radikal Bebas

Radikal bebas adalah suatu molekul yang dihasilkan secara normal oleh sel, akan tetapi saat terjadi injuri sel hati, jumlah radikal bebas yang dihasilkan akan meningkat. Radikal bebas merupakan molekul yang tidak stabil dan mudah berikatan dengan molekul-molekul lain. (McGill and Jaeschke, 2013)

Radikal bebas bisa berupa reactive oxygen species (ROS) atau reactive nitrogen species (RNS). Pada dasarnya ROS dan RNS merupakan substansi yang bermanfaat dalam sitotoksitas terhadap bakteri dan patogen lain, akan tetapi kemampuannya untuk melukai sel sendiri dapat merugikan apabila jumlahnya tidak terkendali. (McGill and Jaeschke, 2013)

Saat terjadi kerusakan pada sel hati, radikal bebas yang dihasilkan akan meningkat. Radikal bebas yang meningkat ini akan menimbulkan kerusakan sel hati lebih banyak lagi. Kerusakan hati yang meningkat ini juga akan menyebabkan aktivasi HSC. (McGill and Jaeschke, 2013)

Untuk menjaga agar tetap pada fungsi yang normal, diperlukan keseimbangan antara antioksidan dan prooksidan. Ketidakseimbangan antara antioksidan dan prooksidan biasa disebut stress oksidatif, dimana radikal bebas akan mulai berikatan dengan molekul-molekul yang ada pada sel. (Rice-Evans, 1994)

Peroksidasi lipid merupakan efek utama yang disebabkan oleh stress oksidatif. Peroksidasi lipid akan menghasilkan produk akhir yang salah satunya berupa Malondialdehyde (MDA) (Bhogal et al, 2010).

2.4 Curcumin

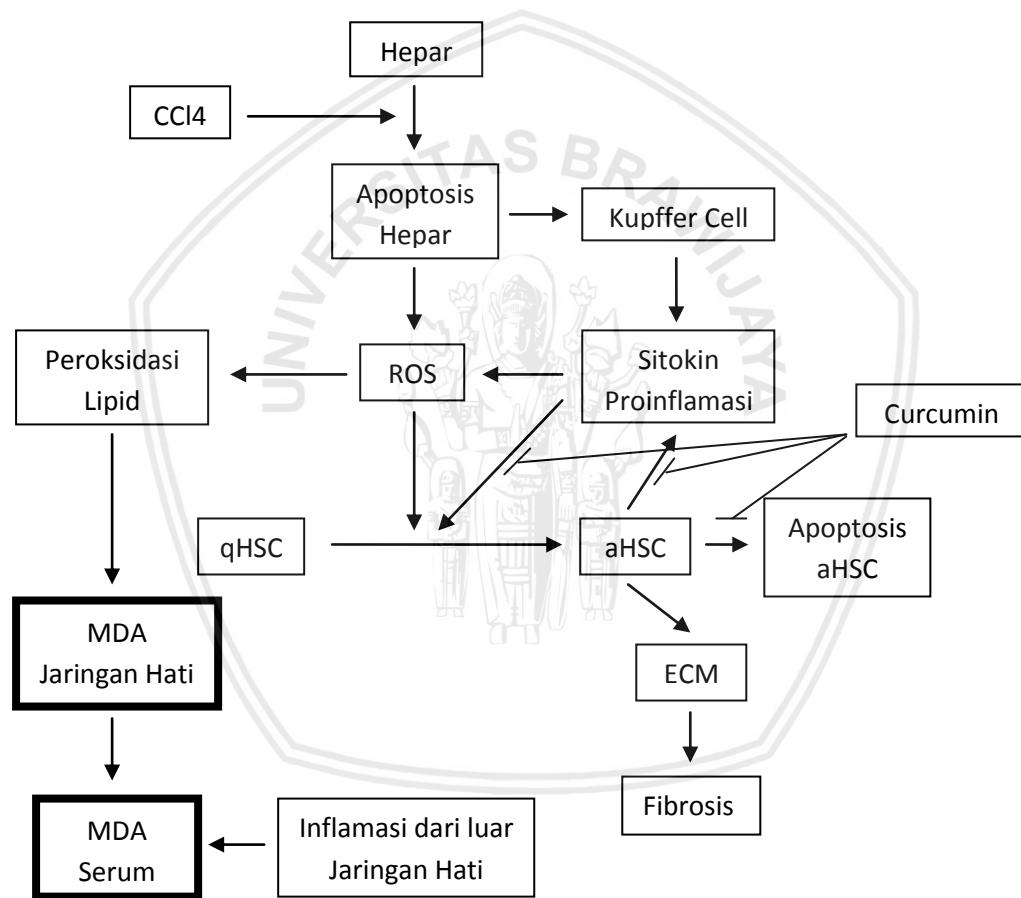
Curcumin merupakan bahan aktif dari turmeric (*curcuma longa*). Turmeric digunakan oleh manusia sebagai obat sudah mulai sejak lama, bahkan sebelum kandungan dan khasiat curcumin dibuktikan secara ilmiah. Curcumin memiliki banyak manfaat, diantaranya yaitu sebagai antioksidan, antibakteri, dan antiinflamasi (Chen et al, 2015).

Curcumin dapat melindungi jaringan hati dari fibrosis melalui sifat antioksidannya. Meningkatnya jumlah radikal bebas dapat mempercepat kerusakan sel-sel hati. Dengan adanya curcumin sebagai antioksidan, keseimbangan antioksidan dan prooksidan dapat terjaga (Jurenka, 2009).

BAB 3

KERANGKA KONSEP

3.1 Kerangka Konsep Penelitian



Penjelasan Kerangka Konsep

Karbon tetraklorida (CCl_4) disini berperan sebagai agen yang menyebabkan kerusakan hati. CCl_4 mewakili penyebab-penyebab kerusakan hati yang sering terjadi seperti alkohol dan juga infeksi virus hepatitis. Meski penyebab kerusakan hati bermacam-macam, tetapi mekanisme kerusakan hati pada umumnya sama (Lee et al, 2005).

CCl_4 akan dimetabolisme menjadi CCl_3 menyebabkan kerusakan pada hepatosit. Kerusakan pada sel-sel hepatosit akan memicu terjadinya defense mechanism yang akan mengeluarkan sel-sel inflamasi pada hati dan memicu sel kupffer yang merupakan sel yang berperan dalam injuri hati dan perbaikan hati. Akan terjadi juga peningkatan stress oksidatif yang berujung pada meningkatnya malondialdehide (MDA).

Curcumin yang berperan sebagai mediator antioksidan dan antiinflamasi akan berperan menghambat terbentuknya fibrosis di berbagai titik pada kaskade terbentuknya fibrosis.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat bagaimana pengaruh pengobatan curcumin kadar MDA yang beredar di jaringan hati serta serum.

3.2 Hipotesis Penelitian

Ada hubungan antara kadar MDA jaringan hati dengan kadar MDA serum pada tikus model fibrosis akibat paparan CCl_4 yang diberi terapi curcumin.

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan pengembangan dari pohon penelitian “Peran Curcuma pada Fibrogenesis Tikus Wistar *Rattus norvegicus* yang Dipapar dengan CCl4”. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental in vivo pada hewan coba tikus putih (*Rattus norvegicus* strain wistar) dengan analisis pada akhir perlakuan (post test group design) yang dilakukan di laboratorium dengan rancangan acak lengkap. Hewan coba dibagi dalam 8 kelompok dan diberi perlakuan sebagai berikut:

Tabel 4.1 Perlakuan pada Hewan Coba

Kel.	Nama kel.	Perlakuan	
		Injeksi CCl4	Curcumin 200mg/kgBB/hari
1.	K-negatif	Injeksi NaCl, 9 pekan	Tanpa diberi curcumin
2.	K-positif	Injeksi CCl4, 9 pekan	Tanpa diberi curcumin
3.	KP2	Injeksi CCl4, 9 pekan	Diberi curcumin selama 2 pekan
4.	KK2	Injeksi CCl4, 9 pekan	Diberi plasebo pelarut curcumin selama 2 pekan
5.	KP5	Injeksi CCl4, 9 pekan	Diberi curcumin selama 5 pekan
6.	KK5	Injeksi CCl4, 9 pekan	Diberi plasebo pelarut curcumin selama 5 pekan
7.	KP9	Injeksi CCl4, 9 pekan	Diberi curcumin selama 9 pekan
8.	KK9	Injeksi CCl4, 9 pekan	Diberi plasebo pelarut curcumin selama 9 pekan

Hewan coba dibagi menjadi delapan kelompok. Kelompok dibagi berdasarkan perbedaan perlakuan. Kelompok terdiri dari KN, KP, KK2, KP2, KK5, KP5, KK9, dan KP9. KN merupakan kelompok kontrol yang tidak diinjeksi dengan CCl₄ melainkan dengan NaCl selama 9 pekan, sementara kelompok lainnya diinjeksi dengan CCl₄ selama 9 pekan. Setelah injeksi selama 9 pekan, kelompok KPn (KP2, KP5, dan KP9) diberikan terapi curcumin selama n pekan (2, 5, dan 9 pekan berturut-turut) dan kelompok KK_n (KK2, KK5, dan KK9) tidak diberikan terapi curcumin melainkan hanya terapi palsebo pelarut curcumin selama n pekan (2, 5, dan 9 pekan berturut-turut). Pada akhir perlakuan tiap kelompok tikus dilakukan pembedahan dan pemeriksaan variabel-variabel, termasuk kadar MDA jaringan hati dan kadar MDA serum. Penghitungan kadar MDA menggunakan metode TBARS Assay dan Thiobarbituric Acid sebagai reagen.

4.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Fisiologi dan Patologi Anatomi, Laboratorium Farmakologi, Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang. Penelitian direncanakan akan dilakukan sekitar 6 bulan mulai bulan Maret sampai September 2016.

4.3 Sampel Penelitian

Sampel penelitian menggunakan tikus jantan jenis *Rattus norvegicus* strain wistar. Pemilihan sampel penelitian dan pengelompokan perlakuan menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) atau Randomized Completely Design (RCD) sesuai dengan kriteria inklusi-eksklusi, bahan pakan, dan bahan penelitian yang sama.

4.4 Estimasi Jumlah Sampel

Penentuan besar sample untuk penelitian eksperimen dengan rancangan acak lengkap, menggunakan rumus Federer (1963) dalam Supranto J (2000), yaitu :

$$(t-1)(r-1) \geq 15$$

dimana, t : banyaknya kelompok perlakuan,

 r : jumlah pengulangan (replikasi)

pada penelitian ini t = 8, sehingga didapatkan pengulangan sebesar :

$$(8-1)(r-1) \geq 15$$

$$7(r-1) \geq 15$$

$$7r - 7 \geq 15$$

$$7r \geq 15 + 7$$

$$r \geq 22/7$$

$$r \geq 3,1 \text{ (dibulatkan menjadi 4)}$$

dengan demikian, jumlah pengulangan yang diperlukan di setiap kelompok perlakuan minimal 4. Untuk mengantisipasi adanya tikus yang meninggal (17,5%), (Li et al., 2012) tiap kelompok ditambahkan faktor koreksi sebesar 20%, sehingga jumlah pengulangan tiap kelompok perlakuan adalah $4+(4 \times 20\%) = 4+0,8=4,8$ atau minimal 5. Pada penelitian ini kami tetapkan jumlah sampel pada setiap kelompok sebanyak 6 tikus. Jadi secara keseluruhan diperlukan $8 \times 6 = 48$ tikus.

4.5 Kriteria Inklusi dan Drop Out

Kriteria Inklusi

- Tikus *Rattus norvegicus* strain wistar berjenis kelamin jantan
- Usia 2-3 bulan
- Berat badan 150-250gram
- Kondisi tikus sehat, aktif, dan tidak ada kelainan anatomi

Kriteria Drop Out

- Tikus yang tidak mau makan seterusnya selama masa penelitian
- Tikus yang sakit atau mati selama masa penelitian

4.6 Variabel Penelitian

Variabel Bebas (Independen)

Lama paparan curcumin

Variabel Tergantung (Dependen)

Kadar malondialdehide (MDA) jaringan dan serum

Variabel Kontrol

Jenis tikus putih jantan strain wistar, pemberian CCl₄, kandang tikus, makanan tikus, minuman tikus

4.7 Alat dan Bahan Penelitian

4.7.1 Alat

- Alat pemeliharaan tikus

Kandang dari kotak berukuran 45cm x 35,5cm x 14,5cm dengan alas sekam yang bersih dan kering serta diganti dua hari sekali, tutup kandang dari anyaman kawat, botol air dan tempat pakan tikus, penimbang berat badan dengan neraca sartorius

- Alat pembuat makanan tikus

Baskom plastik, timbangan, sarung tangan, gelas ukur, pengaduk, penggilingan pakan, nampan

- Alat pengambil serum (plasma)

Seperangkat alat bedah minor (spuit, kapas, tabung reaksi, pinset, scalpel, gunting), spuit 5mL, kapas, seperangkat tabung reaksi

- Sonde untuk pemberian perlakuan beserta tube ukuran 1,5mL dan 15mL

- Alat pembuat dan pemberian larutan CCl₄

Pipet, beaker glass, spatula, spuit

- Alat pengukuran MDA
Sentrifuge, spektrofotometer

4.7.2 Bahan

- Hewan coba: *Rattus norvegicus* strain wistar sesuai kriteria inklusi
- Bahan perawatan tikus: air, sekam, dan pakan tikus
- Bahan pembuatan pakan standard: konsentrat PARS 53,87%, tepung terigu 26,94%, dan air 19,18%
- Bahan pembuatan larutan CCl₄: CCl₄ dan pelarut berupa minyak jagung
- Bahan pakan paparan curcumin
- Bahan bedah tikus: alkohol, kapas, dan ether
- Bahan pengukuran MDA: larutan EDTA, larutan Trichloroacetic Acid (TCA) 15%, larutan Thiobarbituric Acid (TBA) 0,37% dalam HCl 0,25N

4.8 Prosedur Penelitian dan Pengumpulan Data

Prosedur Perlakuan Terhadap Tikus

1. Persiapan sebelum pemeliharaan tikus

Sebelum pemeliharaan, peneliti mempersiapkan kandang tikus sejumlah 8 buah dan memberi label pada kandang tikus sesuai dengan kelompok perlakuan (KK, KP, KK2, KP2, KK5, KP5, KK9, dan KP9). Tiap kandang berisikan 6 ekor tikus. Kandang ditutup dengan menggunakan anyaman kawat berongga sehingga tikus bisa bernapas dengan ventilasi udara yang cukup. Kandang diletakkan pada suhu ruangan 25-28°C dan kelembapan udara 50-70%. Peneliti juga menyiapkan tempat minum untuk tikus yang bersih dan dilengkapi dengan sedotan sehingga tikus bisa dengan mudah meminum air.

2. Pemeliharaan tikus

- Sebelum diberi perlakuan, tikus diadaptasikan terlebih dahulu dengan kondisi laboratorium selama satu pekan.
- Pemeliharaan tikus dilakukan selama 2-15 pekan.
- Memberikan pakan berupa konsentrat PARS 53,8%, tepung terigu 26,94%, dan air sebesar 19,18%.
- Makanan dan air ditambahkan setiap hari secukupnya.
- Lingkungan tempat pemeliharaan tikus dikondisikan 12 jam terang selama pukul 06.00 hingga 18.00 dan 12 jam gelap selama pukul 18.00 hingga 06.00.
- Alas sekam diganti sepekan dua kali untuk menjaga kebersihan kandang dan tikus.
- Pencatatan pada logbook dilakukan setiap kali melakukan tindakan pada hewan coba.

3. Perlakuan fisik

- Tikus dikeluarkan dari kandang untuk diberikan perlakuan seperti penimbangan berat badan dan induksi fibrosis hati dengan CCI4. Sebelum memegang tikus, peneliti mendekatkan diri dengan tikus agar tikus mengetahui keberadaan orang di sekitarnya dan menghindari gigitan tikus. Pengeluaran tikus dari kandang dilakukan dengan memegang ekor yang dekat di badan. Setelah ekor dipegang, tikus didekatkan ke bagian lengan tangan yang memegang ekor tikus. Kemudian tangan yang lain, memegang tubuh bagian atas dengan posisi kaki depan tikus di antara jari telunjuk dan jari tengah peneliti. Pada saat memegang tubuh bagian atas, cengkeraman tangan peneliti tidak terlalu kencang agar tikus dapat

bernafas. Kemudian, tangan lain memegang tubuh bagian bawah kemudian tikus diposisikan secara vertical.

- Berat badan tikus ditimbang dan dicatat di awal percobaan untuk memastikan tikus sesuai dengan kriteria inklusi berat badan 280-300 g.
- Sepekan setelah adaptasi, induksi fibrosis hati dilakukan kepada pada kelompok K-2, K-5, K-9, dan K-15 dengan injeksi CCl₄ dosis 1 ml/kg berat badan secara intraperitoneal. Berat badan tikus ditimbang sebelum induksi fibrosis hati untuk menentukan dosis karbon tetraklorida yang akan diberikan. Injeksi diberikan dua kali sepekan.
- Injeksi karbon tetraklorida dilakukan setelah tikus dianestesi dengan isofluran. Setelah tikus dibius, karbon tetraklorida disuntikkan di bagian kuadran kanan bawah abdomen untuk menghindari tertusuknya organ-organ vital. Pada saat injeksi, posisi kepala tikus berada di bagian bawah agar organ-organ juga merosot. serta memastikan tidak ada udara dalam sput yang dapat menyebabkan emboli.

4. Perlakuan Perilaku

- Tikus galur wistar tidak terlalu agresif dan mudah ketika diberi perlakuan. Pada percobaan, tikus diperlakukan dengan baik dan hati-hati agar tikus menjadi jinak. Perlakuan secara berulang setiap hari membuat tikus jinak dan terhindar dari stress
- Perlakuan terhadap tikus seperti, pengukuran berat badan dan pemberian CCl₄ dilakukan pada pagi hari pukul 10 karena tikus binatang yang aktif ketika malam hari hingga pagi hari.

5. Pembedahan

Pembedahan dilakukan setelah euthanasia dengan inhalasi gas eter. Teknik pembedahan dilakukan menurut Prosedur tetap Pembedahan Hewan Uji dengan langkah-langkah:

- Tikus di euthanasia dengan inhalasi eter
- Tikus diposisikan pada papan bedah dengan menggunakan pin.
- Tubuh tikus dipastikan terfiksasi dengan baik pada papan sehingga memudahkan tahap pembedahan
- Pembedahan dimulai dari bagian perut menggunakan gunting bengkok
- Bila perlu, bulu tikus dicukur pada bagian perut dan sisa bulu dibersihkan dengan kapas yang dibasahi air
- Masing-masing organ diambil dan dipisahkan dengan menggunakan gunting lurus (organ yang diambil adalah darah, hepar, otak, esofagus-gaster-intestin, paru, limpa dan ginjal)
- Lemak-lemak yang menempel pada organ dibersihkan
- Organ dicuci dengan aquades berulang-ulang hingga bersih dari darah
- Organ kemudian dicuci dengan NaCl 0,9% berulang-ulang
- Organ ditiriskan diatas kertas saring
- Setelah air berkurang, organ ditempatkan pada cawan petri kering kemudian di timbang
- Bobot masing-masing organ dicatat
- Organ yang telah ditimbang kemudian dimasukkan dalam pot berisi formalin 4% dan buffer formalin
- Pembedahan dilakukan sesuai dengan waktu yang ditentukan untuk mendapatkan semua variabel.

- Setelah dilakukan pembedahan dan pengambilan organ, tubuh tikus dikuburkan dan area pembedahan dibersihkan dengan sabun.
6. Rasa nyeri
- Nyeri akan timbul akibat injeksi CCl₄ melalui intraperitoneal. Oleh sebab itu, sebelum injeksi tikus diinhalasi isofluran yang dilakukan hingga kecepatan pernafasan tikus melambat dan kesadaran menurun. Kemudian inhalasi dihentikan dan tikus diinjeksikan CCl₄ intraperitoneal. Tikus yang telah diinjeksikan dimasukkan kembali ke kandang.
 - Nyeri akan timbul setelah efek anastesi hilang. Oleh karena itu, manajemen nyeri diperlukan untuk mengurangi ketidaknyamanan selama percobaan. Menurut *Guidelines for Assessment and Management of Pain in Rodent and Rabbit*, nyeri akibat injeksi termasuk kategori ringan yang diatasi dengan terapi nonfarmakologi dengan mengurangi stres pada tikus melalui standar laboratorium seperti suhu ruangan yang sesuai, makanan dan air tercukupi dan mudah diakses oleh hewan coba. Keberhasilan dalam mengatasi nyeri dinilai dari aktivitas hewan, kebiasaan hewan seperti mengeliat, asupan makanan, air, dan agresivitas saat diberikan perlakuan.
7. Tindakan mematikan/mengorbankan hewan
- Euthanasia dilakukan setelah pemberian suplemen ALA tiga pekan berdasarkan salah satu metode euthanasia yang dicantumkan dalam *AVM Guidelines on Euthanasia* (2007) yaitu dengan inhalasi eter. Inhalasi eter dapat mendepresi langsung korteks serebral, struktur subkortikal, dan otot jantung yang menyebabkan hipoksia. Inhalasi eter dilakukan dengan memasukkan kedalam tabung berisi eter dan kemudian ditutup. Tikus di

tunggu hingga tidak bergerak, kemudian kematian dipastikan dengan memeriksa tanda-tanda vital. Metode Euthanasia menggunakan inhalasi eter karena efek depresan cepat dan mudah dilakukan dengan menggunakan wadah tertutup.

8. Bahaya potensial yang dapat terjadi selama pemeliharaan dan cara pencegahan yang dilakukan.
 - Perlakuan terhadap hewan seperti penyuntikan CCl₄ dapat menimbulkan stres pada tikus. Untuk itu dilakukan dengan teknik yang tepat, tenang, dan hati-hati.
 - Infeksi yang dapat terjadi akibat penyuntikan CCl₄ secara terus menerus dapat dicegah dengan pemberian alkohol sebelum injeksi dan jarum yang digunakan baru dan steril untuk masing-masing tikus.

Pembuatan dan Pemberian Larutan CCl₄

1. Mengambil CCl₄ dengan pipet ukur sebanyak 5 mL/hari.
2. Melarutkan CCl₄ dengan minyak jagung sebanyak 1:1 didalam beaker glass, yaitu 5 mL CCl₄ dan 5mL minyak jagung dengan konsentrasi 50%, kemudian mengaduknya hingga tercampur rata.

Pembedahan dan Pengambilan organ

1. Pembedahan dilakukan sesuai dengan waktu yang ditentukan untuk mendapatkan semua derajat fibrosis hati dan sirosis.
2. Sebelum pembedahan, tikus dianastesi terlebih dahulu dengan eter perinhalasi.

3. Tikus dibaringkan pada permukaan meja yang keras yang dialasi dengan streofoam. Kaki dan tangan tikus difiksasi dengan jarum pentul pada atas streofoam.
4. Torak dan abdomen tikus dibuka dengan memotong dinding abdomen (kulit dan peritoneum) pada aksis median. Pembukaan abdomen diperluas kearah lateral, sehingga organ dalam rongga abdomen terlihat.
5. Dilakukan pengambilan darah tikus yang diambil dari ventrikel jantung dengan menggunakan jarum suntik.
6. Dilakukan pengambilan organ hati.

Pengukuran Kadar MDA

1. Darah 3cc dimasukkan tabung sentrifuge yang sudah diberi larutan EDTA sebanyak 2 tetes.
2. Dilakukan sentrifuge dengan kecepatan 3000rpm selama 30 menit.
3. Diambil supernatan sebanyak $200\mu\text{L}$.
4. Ditambahkan larutan TCA 15% sebanyak $2000\mu\text{L}$.
5. Ditambahkan larutan TBA 0,37% dalam HCl 0,25N sebanyak $2000\mu\text{L}$.
6. Dilakukan pemanasan dengan waterbath pada suhu 95°C selama 60 menit.
7. Didinginkan pada suhu ruang dengan icebath selama 15 menit.
8. Dilakukan sentrifuge dengan kecepatan 3000rpm selama 15 menit.
9. Diambil supernatan dan dilakukan pembacaan absorbansi dengan spektrofotometer.

BAB 5**HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA****5.1 Hasil Penelitian****Tabel 5.1 Kadar MDA Jaringan Hati dan Kadar MDA Serum**

Kelompok		Kadar MDA Jaringan Hati (ng/mL)	Kadar MDA Serum (ng/100µL)
KN	1	2.778125	0.643125
	2	2.884375	0.740625
	3	2.84375	0.504375
	4	2.825	0.830625
KP	1	3.834375	1.359375
	2	2.571875	1.30875
	3	2.471875	1.21875
	4	2.309375	1.21875
KK2	1	2.9875	1.089375
	2	2.659375	1.340625
	3	2.7625	1.359375
	4	2.70625	0.6125
KP2	1	2.878125	1.15
	2	2.9125	1.396875
	3	3.20625	1.51875
	4	2.840625	1.378125
KK5	1	2.615625	1.029375
	2	2.978125	1.044375
	3	3.140625	1.044375
	4	3.178125	1.070625
KP5	1	2.240625	2.47625
	2	2.41875	2.153125
	3	2.6625	2.166875
	4	2.86875	2.111875
KK9	1	1.365625	0.211875
	2	1.746875	0.106875
	3	1.85	0.066875
	4	2.434375	0.259375
KP9	1	2.403125	0.622916667
	2	1.23125	0.730208333
	3	1.078125	0.458333333
	4	1.265625	0.669791667

5.2 Analisis Data

Proses analisis data hasil penelitian ini dilakukan dengan bantuan program aplikasi SPSS 16.0.

Data berupa kadar MDA pada jaringan hati dan kadar MDA pada serum perlu diuji normalitas data untuk menentukan apakah data-datanya berdistribusi normal atau tidak. Uji normalitas menggunakan metode *Shapiro-Wilk*. Data dikatakan normal apabila hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk* berupa $p<0,05$. Dari hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk* didapatkan nilai $p=0,006$. Nilai signifikansi kadar malondialdehide jaringan hati bernilai $p<0,05$ sehingga dapat ditarik kesimpulan bahwa data kadar malondialdehide jaringan hati dan kadar malondialdehide serum berdistribusi normal.

Tabel 5.2 Hasil Uji Normalitas Kolmogorov-Smirnov dan Shapiro-Wilk

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kadar	.145	64	.002	.944	64	.006

a. Lilliefors Significance Correction

Selanjutnya dilakukan uji homogenitas menggunakan *Levene Test Homogeneity of Variances*. Hasil menunjukkan nilai $p=0,915$. Nilai signifikansi kadar malondialdeide jaringan hati bernilai $p>0,05$ sehingga dapat dikatakan bahwa data kadar malondialdeide jaringan hati dan serum homogen.

Tabel 5.3 Hasil Uji Homogenitas Levene

Test of Homogeneity of Variances

Kadar			
Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.012	1	62	.915

Tabel 5.4 Hasil Uji ANOVA**ANOVA**

Kadar

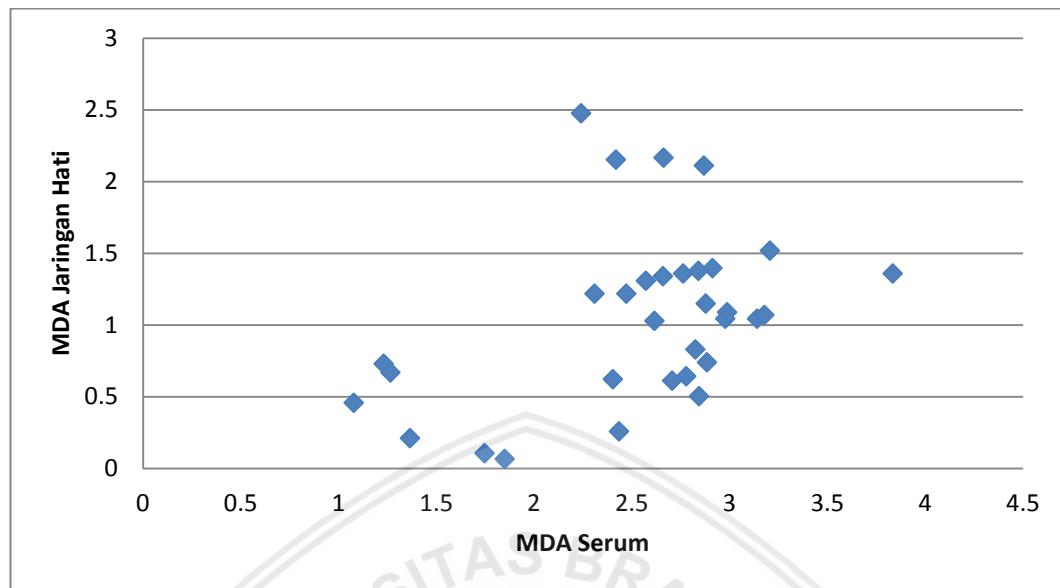
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	34.599	1	34.599	90.956	.000
Within Groups	23.585	62	.380		
Total	58.184	63			

Setelah itu dilakukan uji korelasi *Pearson* untuk menentukan hubungan antara kadar MDA jaringan hati dan kadar MDA serum. Dari uji korelasi *Pearson* didapatkan koefisien korelasi antara kadar MDA jaringan hati dan kadar MDA serum yaitu $r=0,408$ dengan nilai signifikansi $p=0,021$. Nilai r positif yang berarti adanya hubungan positif antara kadar MDA jaringan hati dan kadar MDA serum. Jika terjadi kenaikan kadar MDA jaringan akan diikuti dengan kenaikan kadar MDA serum. Nilai $r=0,408$ yang berarti hubungan kadar MDA jaringan hati dan kadar MDA serum sedang ($0-0,2$ berarti sangat lemah, $>0,2-0,4$ lemah, $>0,4-0,6$ sedang, $>0,6-0,8$ kuat, dan $>0,8$ sangat kuat). Nilai signifikansi $p<0,05$ menunjukkan ada hubungan yang signifikan antara kadar MDA jaringan hati dan kadar MDA serum.

Tabel 5.5 Hasil Uji Korelasi Pearson**Correlations**

		Kadar_MDA_Jaringan	Kadar_MDA_Serum
Kadar_MDA_Jaringan	Pearson Correlation	1	.408*
	Sig. (2-tailed)		.021
	N	32	32
Kadar_MDA_Serum	Pearson Correlation	.408*	1
	Sig. (2-tailed)	.021	
	N	32	32

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).



Gambar 5.1 Grafik scattergram hubungan antara kadar MDA jaringan hati dan kadar MDA serum

Gambar diatas berupa scattergram yang menunjukkan hubungan kadar MDA jaringan hati dan kadar MDA serum dari semua kelompok. Grafik tersebut nantinya yang akan digunakan untuk menentukan hubungan antara kadar MDA pada jaringan hati dan kadar MDA pada serum.

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara kadar MDA jaringan hati dengan kadar MDA serum pada tikus model fibrosis hati hasil induksi CCl₄ yang diberi terapi curcumin. Sampel terdiri dari 48 tikus dari spesies *Rattus norvegicus* strain wistar jantan yang sudah diseleksi sesuai kriteria. Semua tikus mengalami adaptasi selama satu pekan sebelum dilakukan perlakuan apapun. Tikus dibagi menjadi 8 kelompok dengan masing-masing kelompok terdiri dari 6 tikus.

Kelompok pertama yaitu kelompok KN yaitu kontrol negatif. Kelompok KN tidak diinjeksi dengan CCl₄ melainkan dengan NaCl selama 9 pekan sebagai kontrol. Kelompok berikutnya yaitu kelompok KP yang diinjeksi dengan CCl₄ selama 9 pekan tetapi tidak dilanjutkan dengan terapi curcumin. Kelompok KK_n (KK₂, KK₅, dan KK₉) diinjeksi dengan CCl₄ selama 9 pekan dan dilanjutkan dengan terapi plasebo berupa pelarut curcumin selama n pekan (2 pekan, 5 pekan, 9 pekan berturut-turut). Kelompok KP_n (KP₂, KP₅, dan KP₉) diinjeksi dengan CCl₄ selama 9 pekan dan dilanjutkan dengan terapi curcumin selama n pekan (2 pekan, 5 pekan, 9 pekan berturut-turut).

Pada akhir penelitian dari masing-masing kelompok diambil 4 tikus karena ada beberapa tikus yang mati sehingga untuk menyamakan jumlah diambil 4 tikus dari tiap kelompok. Tikus yang dikorbankan diambil organ-organanya yaitu berupa serum, hati, dan beberapa organ-organ lainnya untuk diuji

variabel diantaranya MDA, IL-17, TGF beta. Untuk pengujian kadar MDA dari serum dan jaringan hati digunakan metode *TBARS Assay* dengan menggunakan *Thibarbituric acid* sebagai reagen. (Zeb et al. 2016)

Hubungan kadar MDA jaringan hati dengan kadar MDA serum dapat dilihat sekilas dengan menggunakan grafik *scattergram* yang akan tampak sebaran *plotting* dengan sumbu x menunjukkan kadar MDA serum dan sumbu y menunjukkan kadar MDA jaringan hati. Dari perhitungan korelasi *Pearson* ditemukan bahwa ada korelasi positif antara kadar MDA pada jaringan hati dan kadar MDA pada serum.

Adanya hubungan antara kadar MDA jaringan hati dan kadar MDA dalam serum karena adanya struktur pada organ hati yang disebut dengan fenestra sel endotel sinusoid. Zat-zat yang ada di dalam jaringan hati dapat melalui fenestra sel endotel sinusoid untuk bergerak menuju arah serum. (Braet et al., 2002)

Akan tetapi sumber MDA tidak hanya dari jaringan hati. Organ-organ tubuh lain yang mengalami peroksidasi lipid juga akan menghasilkan MDA, terutama pada daerah rongga abdomen karena pada penelitian ini dilakukan injeksi pada rongga intraperitoneal. (Mylonas et al. 1999)

BAB 7

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Kesimpulan yang dapat ditarik dari penelitian ini yaitu adanya hubungan signifikan antara kadar MDA jaringan hati dengan kadar MDA serum, dengan korelasi positif dan berkekuatan sedang.

7.2 Saran

Saran yang dapat peneliti berikan berdasarkan penelitian ini yaitu:

- a. Melakukan penelitian lebih lanjut untuk melihat toksisitas penggunaan curcumin jangka panjang untuk menentukan lama terapi curcumin yang tepat.
- b. Melihat marker-marker lain selain MDA untuk melihat efektivitas terapi curcumin.

DAFTAR PUSTAKA

- Bataller R, Brenner D.A. Liver Fibrosis. *The Journal of Clinical Investigation*, 2005, 115 (2): 209-218.
- Bhogal R.H., Curbishley S.M., Weston C.J., Adams D.H., Afford S.C. Reactive Oxygen Species Mediate Human Hepatocyte Injury During Hypoxia/Reoxygenation. *Liver Transplantation*, 2010, 16: 1303-1313.
- Braet F., Wisse E. Structural and Functional Aspects of Liver Sinusoidal Endothelial Cell Fenestrae: A Review. *Comparative Hepatology*, 2002.
- Chen S.R., Chen X.P., Lu J.J., Wang Y., Wang Y.T. Potent natural products and herbal medicines for treating liver fibrosis. *Chinese Medicine*, 2015, 10 (7): 1-13.
- Gressner A.M., Weiskirchen R. Modern pathogenetic concepts of liver fibrosis suggest stellate cells and TGF-beta as major players and therapeutic targets. *Journal of Cell and Molecular Medicine*, 2006, 10 (1): 76-99.
- Jaeschke H. Reactive oxygen and mechanisms of inflammatory liver injury. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2000, 15: 718-724.
- Jurenka J.S. Anti-inflammatory Properties of Curcumin, a Major Constituent of Curcuma longa: A Review of Preclinical and Clinical Research. *Alternative Medicine Review*, 2009, 14 (2): 141-153.
- Kang L.I., Mars W.M., Michalopoulos G.K. Signals and Cells Involved in Regulating Liver Regeneration. *Cells*, 2012, 1: 1261-1292.
- Lee G.P., Jeong W.I., Jeong D.H., Do S.H., Kim T.H., Jeong K.S. Diagnostic Evaluation of Carbon Tetrachloride-induced Rat Hepatic Cirrhosis Model. *Anticancer Research*, 2005, 25: 1029-1038.

- Li L., Hu Z., Li W., Hu M., Ran J., Chen P. Establishment of Standardized Liver Fibrosis Model with Different Pathological Stages in Rats. *Gastroenterology Research and Practice*, 2012: 1-6.
- Li S., Tan H.Y., Wang N., Zhang Z.J., Lao L., Wong C.W. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 2015, 16: 26087-26124.
- Liedtke C., Luedde T., Sauerbruch T., Scholten D., Streetz K., Tacke F. Experimental liver fibrosis research: update on animal models, legal issues and translational aspects. *Fibrogenesis & Tissue Repair*, 2013, 6 (19): 1-24.
- McGill M.R. and Jaeschke H., 2013. *Drug Induced Liver Disease*, Third Edition, Academic Press, Edited by Kaplowitz N. and Deleve L.D., Kansas, p. 71-84.
- Media AAM. Edisi 45 Special Edition. *Bahayanya Komplikasi Sirosis*. hal. 15.
- Muriel P. Role of free radicals in liver disease. *Hepatol Int*, 2009, 3: 526-536.
- Mylonas C., Kouretas D. Lipid Peroxidation and Tissue Damage. *In Vivo*, 1999, p. 295-309
- Rice-Evans C.A., 1994. *New Comprehensive Biochemistry*, Volume 28, Elsevier, London, p. 131-153.
- Yao Q.Y., Xu B.L., Wang J.Y., Liu H.C., Zhang S.C., Tu C.T. Inhibition by curcumin of multiple sites of the transforming growth factor-beta1 signalling pathway ameliorates the progression of liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2012, 12 (156): 1-11.

Zeb A., Ullah F. A Simple Spectrophotometric Method for the Determination of Thiobarbituric Acid Reactive Substances in Fried Fast Foods. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, 2016.



Lampiran 1**Kadar MDA Jaringan Hati dan Kadar MDA Serum**

Kelompok		Kadar MDA Jaringan Hati (ng/mL)	Kadar MDA Serum (ng/100µL)
KN	1	2.778125	0.643125
	2	2.884375	0.740625
	3	2.84375	0.504375
	4	2.825	0.830625
KP	1	3.834375	1.359375
	2	2.571875	1.30875
	3	2.471875	1.21875
	4	2.309375	1.21875
KK2	1	2.9875	1.089375
	2	2.659375	1.340625
	3	2.7625	1.359375
	4	2.70625	0.6125
KP2	1	2.878125	1.15
	2	2.9125	1.396875
	3	3.20625	1.51875
	4	2.840625	1.378125
KK5	1	2.615625	1.029375
	2	2.978125	1.044375
	3	3.140625	1.044375
	4	3.178125	1.070625
KP5	1	2.240625	2.47625
	2	2.41875	2.153125
	3	2.6625	2.166875
	4	2.86875	2.111875
KK9	1	1.365625	0.211875
	2	1.746875	0.106875
	3	1.85	0.066875
	4	2.434375	0.259375
KP9	1	2.403125	0.622916667
	2	1.23125	0.730208333
	3	1.078125	0.458333333
	4	1.265625	0.669791667

Lampiran 2

Analisis Data

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kadar	.145	64	.002	.944	64	.006

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

Kadar			
Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.012	1	62	.915

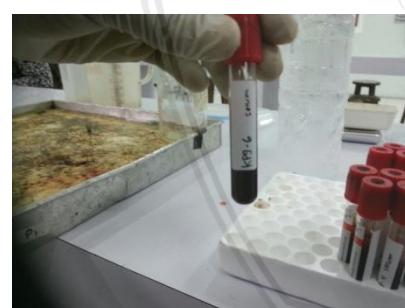
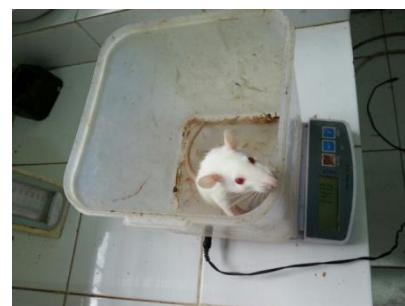
ANOVA

Kadar					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	34.599	1	34.599	90.956	.000
Within Groups	23.585	62	.380		
Total	58.184	63			

Correlations

		Kadar_MDA_Jaringan	Kadar_MDA_Serum
Kadar_MDA_Jaringan	Pearson Correlation	1	.408*
	Sig. (2-tailed)		.021
	N		32
Kadar_MDA_Serum	Pearson Correlation	.408*	1
	Sig. (2-tailed)	.021	
	N	32	32

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Lampiran 3**Dokumentasi Penelitian**

Lampiran 4

Keterangan Kelaikan Etik


**KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI
 UNIVERSITAS BRAWIJAYA
 FAKULTAS KEDOKTERAN
 KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN**
 Jalan Veteran Matang - 66145, Jawa Timur - Indonesia
 Telp. (031) 551811 Ext. 188, 569117, 567197 - Fax. (031) 564738
<http://www.fk.ub.ac.id>
 e-mail : kep.fk@ub.ac.id

**KETERANGAN KELAIKAN ETIK
 ("ETHICAL CLEARANCE")**

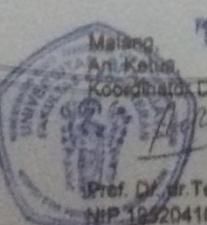
No. 76A / EC / KEPK - S1 - PD / 03 / 2016

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA, SETELAH MEMPELAJARI DENGAN SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN DENGAN

JUDUL	Peran Kurkumin Terhadap Perbaikan Fibrosis Hati Pada Tikus Model Fibrosis Akibat Induksi Karbon Tetraklorida (CC14).	
PENELITI	Akhmad Ikbah Purnawarman Marcellina Loisa Holly Ayamiseba Ayu Novita Kartikaningtyas Muhammad Abdur Eka Pratiwi Muhammad Rizky Putra Adi Ifa Febriana Noerdian Syah Indra Sutanto Vivi Herdiana Fatmasari Lazuardi Fadillah Wahyu Yoga Septian	
UNIT / LEMBAGA	S1 Pendidikan Dokter - Fakultas Kedokteran - Universitas Brawijaya Malang	
TEMPAT PENELITIAN	Laboratorium Farmakologi, Laboratorium FAAL, dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.	

DINYATAKAN LAIK ETIK.

11 MAR 2016


 Prof. Dr. Ir. Teguh W. Sardjono, DTM&H, MSc, SpPark
 NIP 19420410 196002 1 001

Catatan :
 Keterangan Laik Etik ini Berlaku 1 (Satu) Tahun Sejak Tanggal Dikeluarkan
 Pada Akhir Penelitian, Laporan Pelaksanaan Penelitian Harus Diserahkan Kepada KEPK-PKUB Dalam Bentuk Soft Copy. Jika Ada Perubahan Protokol Dan / Atau Perpanjangan Penelitian, Harus Mengajukan Kembali Permohonan Kajian Etik Penelitian (Amandemen Protokol).

