

Sentence

BAB 1 PENDAHULUAN A. Latar Belakang International Diabetes Federation (IDF) menyebutkan bahwa prevalensi Diabetes Melitus di dunia adalah 1,9% telah menjadikan DM sebagai penyebab kematian urutan ke tujuh di dunia. Pada tahun 2012 angka kejadian diabetes melitus di dunia adalah sebanyak 371 juta jiwa dimana proporsi kejadian diabetes melitus tipe 2 adalah 95% populasi dunia yang menderita diabetes mellitus. Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang disebabkan karena gangguan produksi insulin. Kurangnya jumlah dan daya kerja insulin menyebabkan glukosa tidak dapat dimanfaatkan oleh sel sehingga hanya berakumulasi dalam darah. DM dapat menjadi penyebab aneka penyakit seperti hipertensi, stroke, jantung koroner, gagal ginjal, katarak, dan lain lain. Prevalensi DM di Indonesia membesar sampai 57%. Tingginya prevalensi Diabetes Melitus tipe 2 disebabkan oleh faktor risiko yang tidak dapat berubah misalnya jenis kelamin, umur, dan faktor genetik (Risksdas, 2008). Penatalaksanaan dilakukan dengan cara penggunaan obat oral hiperglikemi dan insulin serta modifikasi gaya hidup untuk mengurangi kejadian dan komplikasi mikrovaskular maupun makrovaskular dari Diabetes Melitus tipe 2. Kasus diabetes biasanya ditandai adanya gangguan sekresi insulin ataupun gangguan kerja insulin (resistensi insulin) pada organ target terutama hati dan otot. Organ hati merupakan organ dalam tubuh terbesar dan merupakan pusat metabolisme yang paling kompleks di dalam tubuh (Corwin, 2001). Glukagon dan insulin memegang peran penting dalam metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak. Bahkan keseimbangan kadar gula darah dipengaruhi dua hormon ini. Selain organ tempat 2 metabolisme, hati juga sebagai tempat penyimpanan nutrisi yang diserap dari saluran pencernaan untuk selanjutnya dipakai oleh bagian tubuh lainnya (Dalimartha, 2001). Angka kematian maternal di Indonesia masih tinggi. Salah satu penyebabnya adalah diabetes melitus pada masa kehamilan. Hipertensi dan diabetes melitus pada wanita usia subur dapat mempengaruhi kehamilan dan persalinan. Analisis lanjut ini bertujuan menghitung persentase diabetes melitus pada wanita usia subur di daerah urban Indonesia pada tahun 2007. Data bagian kesehatan masyarakat dan biomedik (kadar gula darah) dianalisis secara deskriptif dan analitik. Total sampel data kesehatan masyarakat sebanyak 99.649 dan data biomedik sebanyak 8.951. Hasil analisis menunjukkan persentase diabetes melitus pada wanita hamil usia 15-49 tahun di daerah urban Indonesia sebesar 10,2% ± 4,9 %, sedangkan pada wanita yang tidak hamil sebesar 23,6% ± 4,0 %. Angka tersebut sangat tergolong tinggi untuk angka kematian di Indonesia. (Risksdas, 2007) Beberapa upaya untuk penyembuhan dilakukan, mulai dari penanganan secara medis, pengaturan pola makan, dan perbaikan pola hidup dengan olahraga yang teratur ataupun dengan penggunaan tanaman sebagai obat-obatan. Pemanfaatan tumbuhan sebagai obat sudah dikenal sejak lama oleh masyarakat di Indonesia maupun di negara lain. Salah satu jenis tanaman yang digunakan sebagai obat tradisional untuk menurunkan kadar glukosa darah adalah tanaman kelor (*Moringa olifera*) (Jaiswal et al., 2009). Daun kelor mengandung 46 antioksidan, dimana dapat menghambat atau menghancurkan rantai peroksida (Putri, 2016). Hasil penelitian sebelumnya mengungkapkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun kelor pada dosis 150 mg/kg BB dan 300 mg/kg BB dapat menurunkan kadar glukosa darah (Edoga et al., 2013, Ainiet 3 al., 2015). Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui efek ekstrak etanol daun kelor untuk memperbaiki struktur pada organ hati secara histopatologi. B. Rumusan Masalah 1. Bagaimana efek yang ditimbulkan atas pemberian daun kelor terhadap gambaran histopatologis sel hepar pada tikus putih bunting normal? 2. Bagaimana efek yang ditimbulkan atas pemberian daun kelor terhadap gambaran histologi sel hepar pada tikus putih bunting dengan diabetes gestasional? C. Tujuan Penelitian 1. Tujuan umum Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian serbuk daun kelor (*Moringa Oleifera*) terhadap sel hepar pada tikus putih bunting diabetes mellitus yang diinduksi ALLOXAN dengan tikus putih bunting normal. . 2. Tujuan khusus 1. Mengetahui gambaran histopatologis sel hepar tikus putih bunting dengan diabetes gestasional. 2. Mengetahui kandungan dan pengaruh dari ekstrak daun kelor pada sel hepar tikus putih bunting dengan diabetes gestasional. D. Manfaat Penelitian • Manfaat teoritis: menambah pengetahuan tentang efek terapi daun kelor terhadap tikus putih bunting yang diinduksi aloksan. • Manfaat praktis : 4 1. Bagi pendidikan: sebagai referensi yang mampu menjelaskan tentang efek terapi daun kelor dan cara kerjanya dalam menurunkan kadar gula darah pada mencit bunting 2. Bagi instansi: sebagai salah satu pilihan terapi alternatif untuk diabetes melitus gestasional. 3. Bagi masyarakat: dapat membantu masyarakat menemukan alternatif terapi yang lebih terjangkau untuk mengurangi resiko diabetes melitus gestasional. 5 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA A. Definisi Diabetes Diabetes mellitus adalah gangguan metabolisme yang secara genetik dan klinis termasuk heterogen dengan manifestasi berupa hilangnya toleransi karbohidrat, jika telah berkembang penuh secara klinis maka diabetes mellitus ditandai dengan hiperglikemia puasa dan postprandial, aterosklerosis dan penyakit vaskular mikroangiopati. B. Diabetes Gestasional Kehamilan merupakan kondisi "diabetogenic" yang ditandai dengan hiperglisemia postprandial, hipoglisemia puasa dan resistensi insulin. Pada sekitar 2- 4% ibu hamil tidak dapat mengkompensasi keadaan ini sehingga menimbulkan diabetes mellitus gestasional (DMG). Patofisiologi DMG masih belum jelas sampai saat ini. Prevalensi

diabetes pada semua kelompok usia secara luas saat ini diperkirakan 2,8% pada tahun 2000 dan akan mencapai 4,4% pada tahun 2030. Jumlah penderita yang mengalami diabetes mellitus di Amerika Serikat mencapai 47,8 juta pada tahun 2006, sedangkan 12,7 juta adalah diabetes gestasional, sedangkan 12,7 juta adalah diabetes pragestasional (Galerneau, 2004). Untuk Indonesia, WHO memprediksi kenaikan jumlah pasien dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Di RSU Dr Soetomo, angka kejadian diabetes mellitus gestasional selama 6 tahun 1991 adalah 12 penderita dari 602 penderita (1,99%) yang dilakukan skrining dan meningkat menjadi 1 dari 75 ibu hamil pada tahun 2010. Pada tahun 2006, didapati 1,42% kasus DMG dari seluruh persalinan. Insidens DMG telah mengalami peningkatan selama 6-8 tahun terakhir dan hal ini dikaitkan dengan epidemi obesitas. Diabetes mellitus gestasional memberikan dampak jangka panjang yaitu terjadinya diabetes tipe 2 terhadap ibu dan meningkatkan resiko terjadinya obesitas dan intoleransi glukosa pada keturunannya. Sekresi insulin yang tidak adekuat untuk mengatasi resistensi insulin akan menyebabkan hiperglikemia, yang terdeteksi pada skrining rutin kehamilan. Meskipun belum jelas, resistensi insulin yang kronis adalah komponen sentral dari patofisiologi DMG. Dari penelitian yang ada, disebutkan bahwa semakin berat tingkat resistensi insulin akan meningkatkan komplikasi ibu 1,5 kali. Sedangkan untuk bayi yang dilahirkan akan meningkatkan komplikasi sebanyak 1,75 kali dibandingkan dengan ibu yang lebih rendah tingkat resistensi insulinnya. (Hermanto, 2002) Diabetes Gestasional adalah kondisi asimtomatik yang berpengaruh buruk terhadap kondisi ibu dan anak. Obesitas dan kelebihan berat badan (overweight) mempunyai resiko yang lebih tinggi pada diabetes gestasional. Penyedia layanan kesehatan untuk ibu hamil harus memastikan strategi untuk screening diabetes gestasional sudah memadai. Baik screening secara umum maupun selektif. Wanita dengan diabetes gestasional harus dimonitor dengan ketat. Setelah melahirkan, metabolisme glukosa biasanya kembali normal, namun wanita yang pernah mengalami diabetes gestasional sebelumnya dapat beresiko tinggi terjangkit diabetes mellitus tipe-2 beberapa tahun kemudian. Maka, wanita hamil dengan 7 resiko diabetes mellitus tipe-2 harus diberi edukasi tentang hidup yang sehat dan dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan diabetes atau pre-diabetes dengan interval 1-3 tahun. (Hornnes, 2013) Diabetes Gestasional adalah penyakit intoleransi glukosa dan resistensi insulin yang mengkomplikasi 5-7% kehamilan. Perawatan yang dibutuhkan untuk ibu hamil dengan diabetes gestasional meliputi diagnosis, tatalaksana, dan asesment gula darah untuk mengurangi terjadinya dampak buruk pada ibu dan anak. Tatalaksana diabetes gestasional termasuk diet rendah kalori, olahraga jika tidak ada kontraindikasi, dan terapi farmakologis jika dibutuhkan dengan insulin atau agen hipoglikemik oral. Dengan kontrol ketat pada gula darah, dampak yang merusak ini dapat dikurangi. Pada ibu hamil yang terdiagnosis diabetes gestasional, bayinya akan beresiko terkena obesitas, diabetes, dan sindroma metabolik di kemudian hari. (Federico, 2012) Jika dibiarkan tidak terdiagnosis dan tidak ditindaklanjuti, diabetes gestasional akan menyebabkan efek buruk pada ibu dan janin, termasuk janin kelebihan berat badan, bayi lahir mati, cedera saat lahir, hipoglikemia janin, persalinan sesar, dan resiko medis jangka panjang lain untuk ibu dan bayi. (Federico, 2018) Diabetes gestasional (diabetes tipe-3) adalah diabetes yang timbul saat kehamilan. Gejalanya meliputi rasa haus, sering kencing, penurunan berat badan, letargi, dan kelemahan. Diabetes gestasional didiagnosis melalui pemeriksaan darah dan urin. Hal yang harus dicapai dalam tatalaksananya adalah nutrisi yang adekuat, berat badan yang proporsional, dan normoglikemia. Gula darah 8 optimal pada diabetes gestasional adalah kunci untuk memperbaiki hasil, bukan hanya saat kehamilan tapi untuk masa depan ibu dan janin. (Thomas, 2017) C. Patofisiologi GDM Banyak kemungkinan penyebab dari resistensi insulin, dan beberapa penyimpangan metabolik berperan dalam timbulnya tipe diabetes yang berbedabeda. Penelitian menunjukkan bahwa tipe diabetes yang berbeda mempunyai patogenesis dan disregulasi patofisiologi yang sama berupa disfungsi sel β pankreas progresif, yang termanifestasi klinis sebagai hipoglikemi. Timbulnya diabetes gestasional bisa merupakan tanda awal terjadinya diabetes tipe-2 yang termanifestasi karena stress pada kehamilan. Namun, mekanisme pasti dari GDM tidak terlalu dimengerti. Kemungkinan penyebabnya adalah obesitas, yang merupakan faktor resiko penting timbulnya diabetes. Wanita yang terdiagnosis GDM umumnya mempunyai massa tubuh lebih tinggi ketika dibandingkan dengan ibu hamil yang sehat, dan obesitas dapat menginduksi inflamasi. Inflamasi kronis menginduksi sintesis asam xanthurenic, yang diketahui berhubungan dengan timbulnya diabetes tipe-2, pre-diabetes, dan diabetes gestasional. Hiperglikemi mempercepat sintesis purin, yang menstimulasi breakdown nukleotida dan meningkatkan konsentrasi degradasi nukleotida, termasuk molekul superoxide dan asam urat. (Law, 2017) Pedersen mengatakan dalam hipotesanya bahwa akan menyebabkan hiperglikemia pada fetus oleh karena glukosa dapat melewati sawar plasenta. 9 Kondisi hiper-glikemia pada fetus akan merangsang respon insulin fetus melalui stimulasi pankreas, sehingga produksi insulin fetus meningkat. Hiperinsulinemia pada fetus akan bertanggung jawab terhadap fetopati diabetes seperti makrosomia, hipoglikemia neonatus, hipokalsemia, hipomagnesemia, hiperbilirubinemia, sindroma distress napas, dan lain-lain. Data epidemiologi mengindikasikan bahwa lingkungan intra uterin yang suboptimal diperkirakan akan menyebabkan penyakit kronis pada masa depan. Faktor prenatal yang mengganggu pertumbuhan fetus in utero bekerja dalam jangka panjang, dan kemungkinan sebagian bertanggung jawab terhadap terjadinya obesitas, diabetes, hipertensi, resistensi insulin, dan penyakit kardiovaskuler (Hermanto, 2008). Diabetes gestasional juga meningkatkan insiden makrosomia 2 kali lipat dibandingkan dengan kehamilan normal. Disamping itu makrosomia juga meningkatkan risiko pemanjangan kala 2 persalinan, persalinan operatif, trauma intranatal (distosia bahu) yang kadang berakibat kematian. Disebutkan juga risiko kelahiran prematur meningkat tiga kali lebih tinggi dibandingkan kehamilan normal. (Barbour, 2007) D. Hepar Hepar merupakan organ terbesar yang ada di dalam tubuh, konsistensinya lunak dan terletak di bawah diafragma dalam cavum abdomen regio hipochondriaca dextra sampai regio epigastrica. Hepar mempunyai peran yang sangat penting, di antaranya sebagai tempat penyaringan dan penyimpanan darah, pembentukan empedu, penyimpanan vitamin dan besi, pembentukan faktor koagulasi, serta metabolisme karbohidrat, protein, lemak, hormon, dan zat kimia 10 asing (Guyton dan Hall, 2007). Struktur histologis

hepar terdiri dari beberapa lobus dan tiap lobus terbagi menjadi lobulus-lobulus, yang merupakan unit mikroskopis dan fungsional organ. Setiap lobulus merupakan badan heksagonal yang terdiri dari lempeng-lempeng sel hepar berbentuk kubus, tersusun radier mengelilingi vena sentralis yang mengalirkan darah dari lobulus. Di antara lempengan sel hepar terdapat kapiler-kapiler yang dinamakan sinusoid, yang merupakan cabang vena porta dan arteri hepatica. Sinusoid ini dibatasi oleh sel fagositik atau sel kupffer, yang berfungsi seperti sistem monosit-makrofag. Selain cabang-cabang vena porta dan arteri hepatica yang melingkari bagian perifer lobulus hepar, juga terdapat saluran empedu (Price dan Wilson, 2005). Hepar yang normal, tanpa jejas mempunyai parenkim yang tidak tumpang tindih satu sama lainnya dan mempunyai kapasitas regenerasi yang luar biasa. Regenerasi yang sukses bergantung pada tipe, derajat, dan lamanya jejas serta integritas dari jaringan yang tersisa. Beberapa jaringan, seperti pada kulit dan hepar relatif baik regenerasinya dibanding jaringan lainnya. Ketiadaan regenerasi, maka jaringan fungsional akan digantikan oleh jaringan fibrotik yang mengandung banyak kolagen (Philips, 1997). Respons hepar terhadap jejas dapat memberikan beberapa tampilan histologis yang melibatkan hepatosit, sel vaskuler, dan saluran empedu (Damjanov, 1996).

E. Tanaman Kelor (*Moringa oleifera*)

1. Taksonomi *Moringa oleifera*
11 Sistematika taksonomi menurut Integrated Taxonomic Information System (2019): Kingdom : Plantae Divisi : Tracheophyta Subdivisi : Spermatophytina Kelas : Magnoliopsida Ordo : Brassicales Famili : Moringaceae Genus : *Moringa* Adans. Spesies : *Moringa oleifera* Gambar II.1 Daun kelor (*Moringa oleifera*) Sumber : Chukwuebuka E, 2015 12
2. Deskripsi Tanaman Kelor (*Moringa oleifera*) merupakan salah satu spesies tanaman yang tergabung dalam famili Moringaceae yang berasal dari Asia Selatan. Tanaman ini berwarna hijau dan tumbuh dengan cepat hingga mencapai ketinggian 10-12 m. Daun trippinate dengan panjang hingga 45 cm yang tersusun spiral pada ranting-ranting. Tanaman *Moringa oleifera* juga akan berbunga pada 6 bulan pertama setelah ditanam dan hanya akan berbunga sekali dalam setahun. Metode penanaman dilakukan secara langsung dengan cara menanam bibit *Moringa oleifera* pada kedalaman sekitar 2 cm di dalam tanah. Selain itu, *Moringa oleifera* dapat diperbanyak dengan menggunakan wadah atau kantong plastik yang berisi tanah berpasir atau tanah lempung. Tanaman ini dapat tumbuh di daerah beriklim tropis maupun subtropis dengan temperatur berkisar antara 25o -35o C dengan pH agak sedikit asam hingga sedikit basa. Hal ini menjadi alasan mengapa tanaman *Moringa oleifera* banyak dibudidayakan secara pribadi oleh masyarakat untuk kebutuhan obat tradisional.
3. Kandungan dan Manfaat Daun *Moringa oleifera*
Moringa oleifera mengandung banyak zat yang bermanfaat bagi kesehatan. Hampir semua bagian dari tanaman ini memiliki nilai fungsional yang bervariasi dan bermanfaat bagi tubuh manusia. Daun *Moringa oleifera* menjadi bagian yang kaya akan berbagai zat bermanfaat seperti protein, mineral, vitamin C, kalsium, potasium, beta-karoten, flavonoid, asam fenolat, tannin, dan saponin. Flavonoid pada *Moringa oleifera* terdiri atas quercetin dan kaempferol yang memiliki aktivitas antioksidan tinggi. Asam fenolat juga memiliki efek antioksidan, antiinflamasi, dan antikanker. Tannin bekerja sebagai anti kanker, anti aterosklerosis, anti inflamasi dan anti 13 hepatotoksik. Sedangkan saponin bermanfaat sebagai anti kanker. Banyaknya kandungan yang bermanfaat dalam daun *Moringa oleifera* membuat *Moringa oleifera* dipercaya oleh masyarakat sebagai produk makanan atau obat-obatan herbal. Pada pengobatan tradisional, *Moringa oleifera* sering digunakan sebagai obat bagi penyakit malaria, demam tifoid, arthritis, infeksi parasit, penyakit genito-urinari, hipertensi dan diabetes. Namun, dewasa ini penelitian semakin berkembang, sehingga banyak ilmuwan yang membuktikan khasiat dari *Moringa oleifera* dan bahkan ada yang menemukan fungsi lain dari *Moringa oleifera* diantaranya, sebagai agen anti diabetik, anti bakteri, anti hipertensi, proteksi pada ulkus gaster, regulasi hormon tiroid, memberikan proteksi terhadap kerusakan hepar, fibrosis hepar dan hiperkolesterolemia. Pada kasus DM tipe 1, kandungan asam fenolat dan flavonoid dapat mengembalikan integritas membran sel β pankreas dan fungsinya, serta meningkatkan sensitivitas insulin di jaringan perifer. Kaempferol pada *Moringa oleifera* mampu menstimulasi ambilan glukosa pada muskulus soleus tikus melalui jalur phosphatidyl inositol- kinase (PI3K) dan protein kinase C (PKC) dan quercetin pada *Moringa oleifera* juga bekerja menghambat transpor dari glukosa dan fruktosa oleh GLUT 2 di otak, serta menstimulasi ekspresi dan translokasi dari GLUT 4 di otot skelet sehingga glukosa darah dapat masuk ke sel dan kadar glukosa darah dapat menurun. Hal ini sesuai dengan penelitian Ratna dkk (2015), bahwa dengan pemberian ekstrak daun *Moringa oleifera* dengan dosis 250 dan 500 mg/kgBB/hari selama 21 hari pada tikus yang diinduksi STZ dapat meningkatkan ekspresi insulin oleh quercetin yang menstimulasi sel-sel progenitor pada saluran pankreas untuk berdiferensiasi membentuk pulau langerhans yang baru.
- 14 Efek antidiabetik dari *Moringa oleifera* juga telah dibuktikan oleh penelitian Onyagbodor dkk (2017) yang menyatakan bahwa pemberian ekstrak daun *Moringa oleifera* dengan tiga varian dosis yang berbeda selama 14 hari mampu menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan pada tikus yang diinduksi aloksan. Hal serupa juga dibuktikan oleh Omodanisi dkk (2017) yang menyatakan bahwa pemberian ekstrak daun *Moringa oleifera* dengan dosis 250 mg/kgBB selama 6 minggu dapat menurunkan kadar glukosa darah dan memperbaiki kerusakan hepar pada tikus Wistar yang diinduksi streptozotocin. Selain itu, flavonoid juga memiliki efek hepatoprotektif dengan cara menurunkan ekspresi Diacylglycerol acyltransferase (DGAT), dimana DGAT berperan sebagai enzim untuk pembentukan trigliserida di hepar, sehingga dengan supresi enzim tersebut dapat mencegah steatosis hepar. Muzumbukilwa dkk (2019) menyatakan bahwa pemberian ekstrak *Moringa oleifera* dengan dosis 250 dan 500 mg/kgBB selama 54 hari terhadap tikus yang diinduksi aloksan mampu memberikan efek hepatoprotektif yang ditandai dengan penurunan kadar AST dan ALT dalam darah dan memperbaiki gambaran histopatologis hepar tikus DM berupa gambaran hepatosit yang normal, penurunan kongesti vena, dan mengurangi sel radang. Flavonoid juga dapat menurunkan aksi dari nuclear factor kappa-beta (NF- κ B) sehingga berperan sebagai agen antiinflamasi agar kerusakan pada hepar dapat teratasi. Hal tersebut sesuai dengan penelitian Sheikh dkk (2014) yang menyatakan bahwa pemberian serbuk *Moringa oleifera* dengan dosis 50 mg/kgBB selama 16 minggu pada mencit yang diinduksi arsenik dapat menghentikan peningkatan AST dan ALT di serum darah yang menandakan bahwa fungsi hepar

berangsur membaik. Arsenik sendiri merupakan zat yang toksik dan menyebabkan stres oksidatif, peningkatan pembentukan radikal bebas dan nitrit oksida, serta menghambat enzim mitokondria. Pada penyakit diabetes yang cukup parah dapat juga ditemukan intoksikasi oleh arsenik. Pidada dkk (2018) menyatakan bahwa pemberian ekstrak daun Moringa oleifera pada tikus yang diinduksi STZ dengan dosis 400 mg/kgBB selama 5 minggu mampu menurunkan jumlah degenerasi melemak dan nekrosis sel. Terdapat juga penelitian serupa yang dilakukan oleh Syahrin dkk (2016) mengenai efek ekstrak daun Moringa oleifera terhadap histopatologis hepar, tetapi menggunakan penginduksi CCl₄ yang merupakan zat hepatotoksik yang lazim digunakan sebagai penginduksi kerusakan hepar. CCl₄ dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450 dan diubah menjadi lebih reaktif dan toksik sehingga menyebabkan kerusakan hepar. Pada penelitian ini CCl₄ menyebabkan steatosis makro dan mikrovaskuler dimana tampak vakuola kecil pada sitoplasma hepatosit yang tidak mendesak inti dan vakuola besar yang mendesak inti ke tepi, sedangkan ekstrak daun Moringa oleifera yang diberikan dengan dosis 100 mg/KgBB selama 5 hari pasca induksi CCl₄ menyebabkan regenerasi hampir seluruh hepatosit.

F. Animal Remodelling Menggunakan Tikus Putih Injeksi aloksan dilakukan secara intra peritoneal. Injeksi ini dilakukan dengan tujuan untuk menginduksi diabetes pada tikus. Dalam prosesnya, liver, jantung, usus, ginjal, pankreas dan cortex cerebral tikus akan mengalami kerusakan. Dosis yang dibutuhkan untuk percobaan ini pada umumnya adalah 120- 150mg/kgBB (Baigent, 2011) dan diberikan secara intravena, intraperitoneal, atau subkutan pada binatang percobaan, dan membuat tikus menjadi hiperglikemia.

16 Tabel II.1 Data Biologi Tikus Berat Badan - Jantan (g) 300-400 - Betina (g) 200-300 Lama hidup (tahun) 2,5-3 Temperature tubuh (oC) 37,5 Kebutuhan air (g/100gBB) 8-11 Kebutuhan makanan (g/100gBB) 5 Pubertas (hari) 50-60 Lama kebuntingan (hari) 21-23 Mata membuka (hari) 10-13 Tekanan darah - Sistolik (mmHg) 84-184 - Diastolic (mmHg) Frekuensi Jantung (per menit) 58-145 330-480 Frekuensi respirasi (per menit) 66-114 Tidal volume (ml) 0,6-1,25 Sumber: Fox, 1984 dalam Kusumawati, 2004

17 Tabel II.2 Gambaran Hematologi Tikus Eritrosit (RBC) (x 10⁶ /mm³) 5,00 - 12,00 Hemoglobin (g/dl) 11,1 - 18,0 MCV (μ³) 44,5 - 69,0 MCH (μg) 12,0 - 24,5 MCHC (%) 21,6 - 42,0 Hematokrit (PCV) (ml %) 36,0 - 52,0 Leukosit (WBC) (x 10³ /mm³) 3,00 - 15,00 Neutrofil (x 10³ /mm³) 1,10 - 4,00 Basofil 0,00 - 4,00 Limfosit 4,00 - 10,00 Glukosa (mg/dl) 50 - 135 Kolesterol (mg/dl) 10,0 - 54,0 Total protein (g/dl) 4,70 - 8,15 Albumin (g/dl) 2,70 - 5,10 SGOT (IU/l) 45,7 - 80,8 SGPT (IU/l) 17,5 - 30,2 Alkalin fosfatase (IU/l) 56,8 - 128 Sumber: Mitruka (1981) dan Loeb (1989) dalam Kusumawati (2004)

Ukuran panjang dan lebar tikus sebaiknya lebih panjang tubuh hewan termasuk ekornya. Agar tidak berdesakan, pengisian kandang hendaknya tidak lebih dari 20 ekor hewan coba berukuran kecil. Suasana di dalam kandang diharapkan juga sesuai lingkungan alam dan sesuai dengan karakter binatang. Ukuran luas kandang minimal pada tikus adalah 500 cm²/hewan untuk kandang individual dan 200 cm²/hewan untuk kandang kelompok (Kusumawati, 2004). Pada umumnya tikus selalu berusaha menggigit bila dikendalikan, sehingga perlu didekati dengan sangat hati-hati. Hewan ini perlu ditangkap pada ekornya lalu ditempatkan di bahan yang besar (seperti secarik handuk) atau dibiarkan istirahat di lengan baju laboran. Bila perlu perlakuan yang lebih diteliti, tengkuk hewan ini 18 ditangkap dengan ibu jari dan telunjuk, sedangkan ekornya ditarik. Selanjutnya tikus diangkat agar terlepas dari bahan kasar tersebut dan ekornya dipegang oleh jari ketiga dan keempat. Lebih tepatnya yaitu memegang pada setengah bagian dari pangkal ekor tikus tersebut. Secara umum prosedur penelitian medis meliputi penentuan hewan coba, jumlah hewan coba jalur pemberian dan frekuensi pemberian, peringkat dosis, saat dan lama pemberian, pengamatan dan evaluasi hasil. Tikus nampaknya merupakan spesies ideal untuk uji toksikologi karena berat badannya dapat mencapai 500 gram. Dengan ukuran tersebut tikus lebih mudah dipegang, dikendalikan atau dapat diambil darahnya dalam jumlah yang relatif besar. Organ-organ tubuh tikus pun relatif besar sehingga materi dapat diberikan dengan mudah melalui berbagai rute. Konversi perhitungan dosis untuk tikus ke tikus adalah 1,0. Sedangkan dari manusia ke tikus adalah sebesar 0,018 (Gosh, 1971, dalam Kusumawati). Sedangkan faktor-faktor lain hewan coba adalah variasi strain, perbedaan jenis kelamin, kondisi lingkungan, diet, umur, dan cara pemberian materi.

G. Aloksan Aloksan adalah suatu substrat yang secara struktural adalah derivat pirimidin sederhana. (Baigent, 2011). Aloksan diperkenalkan sebagai hidrasi aloksan pada larutan encer. Nama aloksan diperoleh dari penggabungan kata allantoin dan oksalurea (asam oksalurik). Nama lain dari aloksan adalah 2,4,5,6 tetraoxypirimidin; 2,4,5,6-primidinetetron; 1,3-Diazinan-2,4,5,6-tetron (IUPAC) 19 dan asam Mesoxalylurea 5-16 oxobarbiturat. Rumus kimia aloksan adalah C₄H₂N₂O₄. Aloksan murni diperoleh dari oksidasi asam urat oleh asam nitrat. Aloksan adalah senyawa kimia tidak stabil dan senyawa hidrofilik. Waktu paruh aloksan pada pH 7,4 dan suhu 37 derajat celcius adalah 1,5 menit. (Bouhairie, 2015).

H. Pengaruh Aloksan terhadap Kerusakan Sel Beta Pankreas Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada binatang percobaan. Pemberian aloksan adalah cara yang cepat untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) pada binatang percobaan. Aloksan dapat diberikan secara intravena, intraperitoneal, atau subkutan pada binatang percobaan. Aloksan dapat menyebabkan Diabetes Melitus tergantung insulin pada binatang tersebut (aloksan diabetes). Aloksan bersifat toksik selektif terhadap sel beta pancreas yang memproduksi insulin karena terakumulasinya aloksan secara khusus melalui transporter glukosa yaitu GLUT2. Tingginya konsentrasi aloksan tidak mempunyai pengaruh pada jaringan percobaan lainnya. Mekanisme aksi dalam menimbulkan kerusakan selektif sel beta pankreas belum diketahui dengan jelas. Efek diabetogeniknya bersifat antagonis terhadap glutathion yang bereaksi dengan gugus SH. Aloksan bereaksi dengan merusak substansi esensial di dalam sel beta pankreas sehingga menyebabkan berkurangnya granula - granula pembawa insulin di dalam sel beta pankreas. Aloksan meningkatkan pelepasan insulin dan protein dari sel beta pankreas tetapi tidak berpengaruh pada sekresi glucagon. Efek inisipisik untuk sel beta pankreas sehingga aloksan dengan 20 konsentrasi tinggi tidak berpengaruh terhadap jaringan lain. Aloksan mungkin mendesak efek diabetogenik oleh kerusakan membran sel beta dengan meningkatkan permeabilitas. Dean dan Matthew (1972) mendemonstrasikan adanya depolarisasi membran sel beta pankreas dengan pemberian aloksan. Aksi sitotoksik

aloksan dimediasi oleh radikal bebas. Aksi toksik aloksan pada sel beta diinisiasi oleh radikal bebas yang dibentuk oleh reaksi redoks. Aloksan dan produk reduksinya, asam dialurik, membentuk siklus redoks dengan formasi radikal superoksida. Radikal ini mengalami dismutasi menjadi hydrogen peroksida. Radikal hidroksil dengan kereaktifan yang tinggi dibentuk oleh reaksi Fenton. Aksi radikal bebas dengan rangsangan tinggi meningkatkan konsentrasi kalsium sitosol yg menyebabkan destruksi cepat sel beta. Penelitian terhadap mekanisme kerja aloksan secara invitro menunjukkan bahwa aloksan menginduksi pengeluaran ion kalsium dari mitokondria yang mengakibatkan proses oksidasi sel terganggu. Keluarnya ion kalsium dari mitokondria mengakibatkan homeostasis yang merupakan awal dari matinya sel

21 BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN A. Kerangka Konsep = diteliti = Tidak diteliti Tikus yang diinduksi aloksan akan menyebabkan rusaknya sel beta pankreas sehingga membuat metabolisme glukosa terganggu, glukosa tidak dapat diserap oleh sel karena terbatasnya jumlah hormon insulin, setelah diinduksi aloksan sendiri akan memakan waktu 12 jam untuk bereaksi. Mekanisme yang menyebabkan tikus putih yang terinduksi aloksan menjadi diabetes adalah aloksan memiliki bentuk molekul yang mirip dengan glukosa (glukomimetik). Sehingga pada saat aloksan diinduksikan ke tubuh tikus, maka glukosa transpoter GLUT yang ada di dalam sel beta pankreas akan menganggap aloksan itu sendiri sebagai glukosa, dan aloksan Kerusakan/ke matian sel hepar • Karbohidrat • Protein • Flavonoid • Vitamin • Mineral • Asam Amino Lengkap: - Prolin - Lisin - Aspartat - Arginin - Histidin - Tirosin - Leusin - Alanin - Valin Tikus Putih Bunting Peningkatan Glukosa Darah Stres Oksidatif Peningkatan ROS (reactive oxygen species) Serbuk Daun Kelor Tikus Putih Bunting Diabetes Aloksan 22 akan dibawa menuju sitosol tanpa disadari. Di dalam sitosol, aloksan akan mengalami reaksi redoks yang menghasilkan Reactive Oxygen Species (ROS). Terbentuknya ROS akan menyebabkan depolarisasi membran sel beta dan peningkatan Ca^{2+} , sehingga sitosol akan mengaktifasi berbagai enzim yang menyebabkan peroksidasi lipid, fragmentasi DNA, dan fragmentasi protein. Akibatnya sel beta pankreas menjadi nekrosis dan rusak, sehingga fungsinya untuk sintesis dan sekresi insulin pastinya menurun (Lenzen, 2007). Kelor (*Moringa Oleifera*) merupakan salah satu tanaman lokal yang memiliki multiguna, padat nutrisi dan berkhasiat obat. Daun kelor mengandung berbagai zat gizi makro dan mikro serta bahan-bahan aktif yang bersifat sebagai antioksidan. Mengandung nutrisi penting seperti zat besi 28, 2 mg, kalsium (Ca) 2003,0 mg dan vitamin A 16,3 mg kaya β -karoten, protein vitamin A, C, D, E, K dan B (tiamin, riboflan, niasin, asam pantotenat, biotin, vitamin B6, vitamin B12 dan folat. Berbagai jenis senyawa antioksidan seperti asam askorbat, flavonoid, fenolat, dan karotenoid (Almatsier, 2010). Penelitian yang dilakukan mengenai pengaruh ekstrak daun kelor terhadap apoptosis sel hepar pada ibu hamil dan hasil yang diperoleh bahwa pemberian ekstrak daun kelor berpengaruh mengurangi kerusakan sel beta pankreas sehingga juga dapat menghambat apoptosis sel hepar. B. Hipotesis Penelitian Ada pengaruh pemberian serbuk daun kelor (*Moringa Oleifera*) terhadap sel hepar pada tikus putih bunting diabetes mellitus yang diinduksi ALLOXAN dengan tikus putih bunting normal.

23 C. Cara Kerja 1. Langkah I: Persiapan Hewan Uji. Sampel tikus putih dibagi menjadi 6 kelompok masing-masing di Kontrol positif 5 tikus, Kontrol negatif 5 tikus, Perlakuan 1 sebanyak 4 tikus. Perlakuan 2 sebanyak 4 tikus, Perlakuan 3 sebanyak 6 tikus. Perlakuan 4 sebanyak 4 tikus secara acak (random sederhana). Sampel diadaptasikan di Laboratorium Percobaan Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma selama 7 Hari dengan diberi makan dan minum di cek glukosa awal dan di tensi. 2. Langkah II: Pemberian Aloksan. Aloksan adalah obat yang dapat mengakibatkan kerusakan sel beta pankreas yang akhirnya akan menginduksi terjadinya Diabetes Mellitus. Dosis aloksan yang akan dipakai pada penelitian ini adalah 150 gram/KgBB. 3. Langkah III: Pemberian Ekstrak Daun Kelor. Ekstrak daun kelor ini diberikan dalam 1 ml larutan ekstrak. Ekstrak daun kelor didapat dari LHC UWKS sebanyak 10 gram dan dilarutkan dalam pelarut Aqua Pro Injection. Dosis yang dipakai dalam penelitian ini berbeda pada tiap perlakuan. Pada kelompok perlakuan 1 akan diberi 100mg/KgBB ekstrak daun kelor, dan akan meningkat dua kali lipat pada tiap kelompok perlakuan berikutnya. Tikus putih yang akan diberi perlakuan dipuasakan dulu selama 5 jam untuk mengosongkan lambung. 24 4. Langkah IV: Perlakuan Hewan Uji Hewan uji dibagi dalam enam kelompok dan diberi perlakuan berbeda dengan langkah sebagai berikut: a. Kelompok kontrol negatif (KN), terdiri dari 5 ekor tikus putih yang diberi diet standar, yaitu pelet dan air selama 12 hari b. Kelompok kontrol positif (KP), terdiri dari 5 ekor tikus putih yang diberi diet standar dan diinduksi aloksan sebanyak 150mg/KgBB. c. Kelompok perlakuan 1 (KP 1), terdiri dari 4 ekor tikus putih yang diberi diet standar dan diinduksi aloksan sebanyak 150mg/KgBB. Pada saat sudah bunting hari ke 2, diberikan ekstrak daun kelor per oral dengan dosis 100mg/KgBB per hari dalam 1 ml Aqua Pro Injection selama 12 hari. d. Kelompok perlakuan 2 (KP 2), terdiri dari 7 ekor tikus putih yang diberi diet standar dan diinduksi aloksan sebanyak 150mg/KgBB. Pada saat sudah bunting hari ke 2, diberikan ekstrak daun kelor per oral dengan dosis 200mg/KgBB per hari dalam 1 ml Aqua Pro Injection selama 12 hari e. Kelompok perlakuan 3 (KP 3), terdiri dari 7 ekor tikus putih yang diberi diet standar dan diinduksi aloksan sebanyak 150mg/KgBB. Pada saat sudah bunting hari ke 2, diberikan ekstrak daun kelor per oral dengan dosis 400mg/KgBB per hari dalam 1 ml Aqua Pro Injection selama 12 hari. f. Kelompok perlakuan 4 (KP 4), terdiri dari 7 ekor tikus putih yang diberi diet standar dan diinduksi aloksan sebanyak 150mg/KgBB. Pada saat sudah bunting hari ke 2, diberikan ekstrak daun kelor per oral dengan dosis 800mg/KgBB per hari dalam 1 ml Aqua Pro Injection selama 12 hari. 25 5. Langkah V: Pembuatan Preparat Histologis Pada hari ke 13 setelah semua perlakuan selesai diberikan, semua hewan percobaan diterminasi. Pertama tikus di bius dengan etyleter setelah tidak sadar lalu dibedah dibagian perut tikus dan diambil organ heparnya. Dari 30 hewan coba dibuat 4 irisan untuk masing-masing hewan coba. Organ hepar bagian dextra diambil untuk selanjutnya dibuat preparat histopatologi dengan metode block paraffin dengan pengecatan Haematoxilin Eosin. Pengambilan hepar bagian dextra ini ditujukan untuk homogenitas sampel. Bagian dextra memiliki penampang yang lebih luas dibanding bagian sinistra sehingga diharapkan dalam pengambilan sampel lebih mudah dan lebih representatif. 6. Langkah VI: Pengamatan Sediaan Histologis Preparat Hepar Empat irisan dari masing-masing hepar diambil dua dengan pewarnaan terbaik untuk diamati. Pengamatan

preparat jaringan hepar dilakukan dengan perbesaran 40 kali untuk mengamati seluruh lapang pandang. Daerah yang akan diamati yaitu daerah Vena Centrallis dan sekitar Segitiga Kiernan. Kemudian perbesaran mikroskop ditingkatkan menjadi pembesaran 40 kali dengan 10 perlapang pandang. 26 BAB 4 METODE PENELITIAN A. Rancangan Penelitian Jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah eksperimental laboratorik pada hewan coba tikus Wistar dengan menggunakan desain penelitian Control Group Post Test Design. Pemilihan obyek penelitian untuk pengelompokan dan pemberian perlakuan menggunakan metode RAL (Rancangan Acak Lengkap), hal ini karena hewan coba, bahan ransum, tempat percobaan dan bahan penelitian lainnya bersifat homogen. Rancangan penelitian masing - masing perlakuan sebagai berikut: a. Kelompok kontrol negatif (KN) : Tanpa diinduksi aloksan b. Kelompok control positif (KP) : Diinduksi Aloksan dosis 150 mg/KgBB c. Kelompok Dosis 1 : Diinduksi Aloksan dosis 150 mg/KgBB dan diberi ekstrak daun kelor dosis 100 mg/hari d. Kelompok Dosis 2 : Diinduksi Aloksan dosis 150 mg/KgBB dan diberi Ekstrak daun kelor dosis 200mg/hari e. Kelompok Dosis 3 : Diinduksi Aloksan dosis 150 mg/KgBB dan diberi ekstrak daun kelor dosis 400mg/hari f. Kelompok Dosis 4 : Diinduksi Aloksan dosis 150 mg/KgBB dan diberi ekstrak daun kelor dosis 800 mg/hari 27 B. Lokasi dan Waktu Penelitian Penelitian ini dilakukan di laboratorium hewan coba Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma dan laboratorium patologi anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma dan laboratorium faal lab faal Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. dilaksanakan pada bulan Februari hingga Maret 2020. C. Populasi dan Sampel 1. Populasi Populasi dalam penelitian ini adalah tikus putih bunting strain wistar (RN) yang diperoleh dari Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada Yogyakarta dengan kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut : a. Kriteria inklusi : - Tikus putih tidak cacat - Tikus putih dengan berat 150 - 200 gram - Tikus putih dengan usia 3 - 4 bulan - Tikus putih betina b. Kriteria eksklusi : - Tikus putih mengalami kelain anatomis - Tikus putih jantan 2. Sampel a. Besar sampel Besar sampel ditentukan dengan mengacu pada rumus federer yakni: $(n-1) (p-1) \geq 15$ $28 (n-1) (6-1) \geq 15$ $5n \geq 24$ $n \geq 4$ Maka jumlah sampel dalam penelitian ini adalah 24 ekor tikus, dengan 4 ekor pada tiap kelompok perlakuan. D. Variabel Penelitian Variabel bebas : Dosis ekstrak daun kelor Variabel terikat : Ekspresi apoptosis

| | |
|---|---|
| Report Title: | PENGARUH PEMBERIAN SERBUK DAUN KELOR (Moringa oleifera) TERHADAP SEL HEPAR PADA TIKUS PUTIH BUNTING DIABETES MELLITUS YANG DIINDUKSI ALLOXAN DENGAN TI |
| Report Link: (Use this link to send report to anyone) | https://www.check-plagiarism.com/plag-report/42571a07eb9973a81a051472f57c89a8df9061631764007 |
| Report Generated Date: | 16 September, 2021 |
| Total Words: | 4711 |
| Total Characters: | 36759 |
| Keywords/Total Words Ratio: | 0% |
| Excluded URL: | No |
| Unique: | 75% |
| Matched: | 25% |

Sentence wise detail:

BAB 1 PENDAHULUAN A. (0)

Latar Belakang International Diabetes Federation (IDF) menyebutkan bahwa prevalensi Diabetes Melitus di (1) dunia adalah 1,9% dan telah menjadikan DM sebagai penyebab kematian urutan ke tujuh di dunia. (2)

Pada tahun 2012 angka kejadian diabetes melitus didunia adalah sebanyak 371 juta jiwa dimana proporsi kejadian diabetes melitus tipe 2 adalah 95% dari populasi dunia yang menderita diabetes mellitus. (3)

Pada tahun 2012 angka kejadian diabetes melitus didunia adalah sebanyak 371 juta jiwa dimana proporsi kejadian diabetes melitus tipe 2 adalah 95% dari populasi Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang disebabkan karena gangguan produksi insulin. (4)

Pada tahun 2012 angka kejadian diabetes melitus didunia adalah sebanyak 371 juta jiwa dimana proporsi kejadian diabetes melitus tipe 2 adalah 95% dari populasi Kurangnya jumlah dan daya kerja insulin menyebabkan glukosa tidak dapat dimanfaatkan oleh sel sehingga hanya berakumulasi dalam darah. (5)

DM dapat menjadi penyebab aneka penyakit seperti hipertensi, stroke, jantung koroner, gagal ginjal, katarak, dan lain lain. Prevalensi DM di Indonesia membesar sampai 57%. (6)

Tingginya prevalensi Diabetes Melitus tipe 2 disebabkan oleh faktor risiko yang tidak dapat berubah misalnya jenis

kelamin, umur, dan faktor genetik (Riskasdas, 2008).

Penatalaksanaan dilakukan dengan cara penggunaan obat oral hiperglikemi dan insulin serta modifikasi gaya hidup untuk mengurangi kejadian dan komplikasi mikrovaskular maupun makrovaskular dari Diabetes Melitus tipe 2. (7)

Kasus diabetes biasanya ditandai adanya gangguan sekresi insulin ataupun gangguan kerja insulin (resistensi insulin) pada organ target terutama hati dan otot.

Organ hati merupakan organ dalam tubuh terbesar dan merupakan pusat metabolisme yang paling kompleks di dalam tubuh (Corwin, 2001).

Glukagon dan insulin memegang peran penting dalam metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak.

Bahkan keseimbangan kadar gula darah dipengaruhi dua hormon ini.

Selain organ tempat 2 metabolisme, hati juga sebagai tempat penyimpanan nutrisi yang diserap dari saluran pencernaan untuk selanjutnya dipakai oleh bagian tubuh lainnya (Dalimartha, 2001). (8)

Selain organ tempat 2 metabolisme, hati juga sebagai tempat penyimpanan nutrisi yang diserap dari saluran pencernaan untuk selanjutnya dipakai oleh bagian tubuh. Angka kematian maternal di Indonesia masih tinggi. (9)

Salah satu penyebabnya adalah diabetes melitus pada masa kehamilan.

Hipertensi dan diabetes melitus pada wanita usia subur dapat mempengaruhi kehamilan dan persalinan.

Analisis lanjut ini bertujuan menghitung persentase diabetes melitus pada wanita usia subur di daerah urban Indonesia pada tahun 2007.

Data bagian kesehatan masyarakat dan biomedik (kadar gula darah) dianalisis secara deskriptif dan analitik.

Total sampel data kesehatan masyarakat sebanyak 99.

649 dan data biomedik sebanyak 8.951.

Hasil analisis menunjukkan persentase diabetes melitus pada wanita hamil usia 15-49 tahun di daerah urban Indonesia sebesar 10,2 % dan 4,9 %, sedangkan pada wanita (10)

yang tidak hamil sebesar 23,6 % dan 4,0 %.

Angka tersebut sangat tergolong tinggi untuk angka kematian di Indonesia.

(Riskasdas, 2007) Beberapa upaya untuk penyembuhan dilakukan, mulai dari penanganan secara medis, pengaturan pola makan, dan perbaikan pola hidup dengan olahraga yang teratur ataupun dengan penggunaan tanaman (11)

(Riskasdas, 2007) Beberapa upaya untuk penyembuhan dilakukan, mulai dari penanganan secara medis, pengaturan sebagai obat-obatan. (12)

(Riskasdas, 2007) Beberapa upaya untuk penyembuhan dilakukan, mulai dari penanganan secara medis, pengaturan Pemanfaatan tumbuhan sebagai obat sudah dikenal sejak lama oleh masyarakat di Indonesia maupun di negara lain. (13)

Salah satu jenis tanaman yang digunakan sebagai obat tradisional untuk menurunkan kadar glukosa darah adalah tanaman kelor (*Moringa olifera*) (Jaiswal et al., 2009).

Daun kelor mengandung 46 antioksidan, dimana dapat menghambat atau menghancurkan rantai peroksida (Putri, 2016).

Hasil penelitian sebelumnya mengungkapkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun kelor pada dosis 150

mg/kg BB dan 300 mg/kg BB dapat menurunkan kadar glukosa darah (Edoga et al.

, 2013, Ainiet 3 al., 2015).

Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui efek ekstrak etanol daun kelor untuk memperbaiki struktur pada organ hati secara histopatologi. B. Rumusan Masalah 1. (14)

Bagaimana efek yang ditimbulkan atas pemberian daun kelor terhadap gambaran histopatologis sel hepar pada tikus putih bunting normal? 2.

Bagaimana efek yang ditimbulkan atas pemberian daun kelor terhadap gambaran histologi sel hepar pada tikus putih bunting dengan diabetes gestasional? C. Tujuan Penelitian 1. (15)

Tujuan umum Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian serbuk daun kelor (*Moringa Oleifera*)

terhadap sel hepar pada tikus putih bunting diabetes mellitus yang diinduksi ALLOXAN dengan tikus putih bunting normal. . 2. Tujuan khusus 1. (16)

Mengetahui gambaran histopatologis sel hepar tikus putih bunting dengan diabetes gestasional. 2.

Mengetahui kandungan dan pengaruh dari ekstrak daun kelor pada sel hepar tikus putih bunting dengan diabetes gestasional. D.

Manfaat Penelitian • Manfaat teoritis: menambah pengetahuan tentang efek terapi daun kelor terhadap tikus putih

bunting yang diinduksi aloksan.

- Manfaat praktis : 4 1.

Bagi pendidikan: sebagai referensi yang mampu menjelaskan tentang efek terapi daun kelor dan cara kerjanya dalam menurunkan kadar gula darah pada mencit bunting 2.

Bagi instansi: sebagai salah satu pilihan terapi alternatif untuk diabetes melitus gestasional. 3.

Bagi masyarakat: dapat membantu masyarakat menemukan alternatif terapi yang lebih terjangkau untuk mengurangi resiko diabetes melitus gestasional. 5 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA A. (17)

Definisi Diabetes Diabetes mellitus adalah gangguan metabolisme yang secara genetik dan klinis termasuk heterogen dengan manifestasi berupa hilangnya toleransi karbohidrat, jika telah berkembang penuh secara klinis maka diabetes mellitus ditandai dengan hiperglikemia puasa dan postprandial, aterosklerosis dan penyakit vaskular mikroangiopati. B. (18)

Definisi Diabetes Diabetes mellitus adalah gangguan metabolisme yang secara genetik dan klinis termasuk heterogen dengan manifestasi berupa hilangnya toleransi karbohidrat, Diabetes Gestasional Kehamilan merupakan kondisi diabetogenic yang ditandai dengan hiperglisemia postprandial, hipoglisemia puasa dan resistensi insulin. (19)

Pada sekitar 2- 4% ibu hamil tidak dapat mengkompensasi keadaan ini sehingga menimbulkan diabetes mellitus gestasional (DMG). Patofisiologi DMG masih belum jelas sampai saat ini. (20)

Prevalensi diabetes pada semua kelompok usia secara luas saat ini diperkirakan 2,8% pada tahun 2000 dan akan mencapai 4,4% pada tahun 2030. Jumlah penderita yang mengalami diabetes mellitus di Amerika Serikat mencapai 4% dengan 88% adalah diabetes gestasional, sedangkan 12% (21)

adalah diabetes pragestasional (Galerneau, 2004). Untuk Indonesia, WHO memprediksi kenaikan jumlah pasien dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. (22)

Di RSUD Dr Soetomo, angka kejadian diabetes mellitus gestasional selama 6 tahun

1991 adalah 12 penderita dari 602 penderita (1,99%) yang dilakukan skrining dan meningkat menjadi 1 dari 75 ibu hamil pada tahun 2010. (23)

Pada tahun 2006, didapati 1,42% kasus DMG dari seluruh persalinan. Insidens DMG telah mengalami peningkatan selama 6-8 tahun terakhir dan hal ini dikaitkan dengan epidemi obesitas. (20)

Diabetes mellitus gestasional memberikan dampak jangka panjang yaitu terjadinya diabetes tipe 2 terhadap ibu dan meningkatkan resiko terjadinya obesitas dan intoleransi glukosa pada keturunannya. (25)

Diabetes mellitus gestasional memberikan dampak jangka panjang yaitu terjadinya diabetes tipe 2 terhadap ibu dan meningkatkan resiko terjadinya obesitas dan intoleransi glukosa Sekresi insulin yang tidak adekuat untuk mengatasi resistensi insulin akan menyebabkan hiperglikemia, yang terdeteksi pada skrining rutin kehamilan. (20)

Meskipun belum jelas, resistensi insulin yang kronis adalah komponen sentral dari patofisiologi DMG. Dari penelitian yang ada, disebutkan bahwa semakin berat tingkat resistensi insulin akan meningkatkan komplikasi ibu 1,5 kali. (20)

Sedangkan untuk bayi yang dilahirkan akan meningkatkan komplikasi sebanyak 1,75 kali dibandingkan dengan ibu yang lebih rendah tingkat resistensi insulinnya.

(Hermanto, 2002) Diabetes Gestasional adalah kondisi asimtomatik yang berpengaruh buruk terhadap kondisi ibu dan anak.

Obesitas dan kelebihan berat badan (overweight) mempunyai resiko yang lebih tinggi pada diabetes gestasional.

Penyedia layanan kesehatan untuk ibu hamil harus memastikan strategi untuk screening diabetes gestasional sudah memadai.

Baik screening secara umum maupun selektif.

Wanita dengan diabetes gestasional harus dimonitor dengan ketat.

Setelah melahirkan, metabolisme glukosa biasanya kembali normal, namun wanita yang pernah mengalami diabetes gestasional sebelumnya dapat beresiko tinggi terjangkit diabetes mellitus tipe-2 beberapa tahun kemudian. (28)

Maka, wanita hamil dengan 7 resiko diabetes mellitus tipe-2 harus diberi edukasi tentang

hidup yang sehat dan dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan diabetes atau pre-diabetes dengan interval 1-3 tahun. (29)

(Hornnes, 2013) Diabetes Gestasional adalah penyakit intoleransi glukosa dan resistensi insulin yang mengkomplikasi 5-7% kehamilan.

Perawatan yang dibutuhkan untuk ibu hamil dengan diabetes gestasional meliputi diagnosis, tatalaksana, dan assesment gula darah untuk mengurangi terjadinya dampak buruk pada ibu dan anak. (30)

Tatalaksana diabetes gestasional termasuk diet rendah kalori, olahraga jika tidak ada kontraindikasi, dan terapi farmakologis jika dibutuhkan dengan insulin atau agen hipoglikemik oral. (31)

Dengan kontrol ketat pada gula darah, dampak yang merusak ini dapat dikurangi.

Pada ibu hamil yang terdiagnosis diabetes gestasional, bayinya akan beresiko terkena obesitas, diabetes, dan sindroma metabolik di kemudian hari.

(Federico, 2012) Jika dibiarkan tidak terdiagnosa dan tidak ditindaklanjuti, diabetes gestasional akan menyebabkan efek buruk pada ibu dan janin, termasuk janin

kelebihan berat badan, bayi lahir mati, cedera saat lahir, hipoglikemia janin, persalinan sesar, dan resiko medis jangka panjang lain untuk ibu dan bayi. (32)

(Federico, 2018) Diabetes gestasional (diabetes tipe-3) adalah diabetes yang timbul saat kehamilan.

Gejalanya meliputi rasa haus, sering kencing, penurunan berat badan, letargi, dan kelemahan.

Diabetes gestasional didiagnosis melalui pemeriksaan darah dan urin.

Hal yang harus dicapai dalam tatalaksananya adalah nutrisi yang adekuat, berat badan yang proporsional, dan normoglikemia.

Gula darah 8 optimal pada diabetes gestasional adalah kunci untuk memperbaiki hasil, bukan hanya saat kehamilan tapi untuk masa depan ibu dan janin. (Thomas, 2017) C.

Patofisiologi GDM Banyak kemungkinan penyebab dari resistensi insulin, dan beberapa penyimpangan metabolik berperan dalam timbulnya tipe diabetes yang berbedabeda.

Penelitian menunjukkan bahwa tipe diabetes yang berbeda mempunyai patogenesis dan disregulasi patofisiologi yang sama berupa disfungsi sel β pankreas progresif, yang termanifestasi klinis

sebagai hipoglikemi.

Timbulnya diabetes gestasional bisa merupakan tanda awal terjadinya diabetes tipe-2 yang termanifestasi karena stress pada kehamilan.

Namun, mekanisme pasti dari GDM tidak terlalu dimengerti.

Kemungkinan penyebabnya adalah obesitas, yang merupakan faktor resiko penting timbulnya diabetes.

Wanita yang terdiagnosis GDM umumnya mempunyai massa tubuh lebih tinggi ketika dibandingkan dengan ibu hamil yang sehat, dan obesitas dapat menginduksi inflamasi.

Inflamasi kronis menginduksi sintesis asam xantheurenic, yang diketahui berhubungan dengan timbulnya diabetes tipe-2, pre-diabetes, dan diabetes gestasional.

Hiperglikemi mempercepat sintesis purin, yang menstimulasi breakdown nukleotida dan meningkatkan konsentrasi degradasi nukleotida, termasuk molekul superoxide dan asam urat. (33)

(Law, 2017) Pedersen mengatakan dalam hipotesanya bahwa akan menyebabkan hiperglikemia pada fetus oleh karena glukosa dapat melewati sawar plasenta.

9 Kondisi hiper-glikemia pada fetus akan merangsang respon insulin fetus melalui stimulasi pankreas, sehingga produksi insulin fetus meningkat.

Hiperinsulinemia pada fetus akan bertanggung jawab terhadap fetopati diabetes seperti makrosomia, hipoglikemia neonatus, hipokalsemia, hipomagnesemia, hiperbilirubinemia, sindroma distres napas, dan

lain-lain. Data epidemiologi mengindikasikan bahwa lingkungan intra uterin yang suboptimal diperkirakan akan menyebabkan penyakit kronis pada masa depan. (20)

lain-lain. Faktor prenatal yang mengganggu pertumbuhan fetus in utero bekerja dalam jangka panjang, dan (20)

lain-lain. kemungkinan sebagian bertanggung jawab terhadap terjadinya obesitas, diabetes, hipertensi, resistensi insulin, dan penyakit kardiovaskuler (20)

lain-lain. (Hermanto, 2008). (37)

Diabetes gestasional juga meningkatkan insiden makrosomia 2 kali lipat dibandingkan dengan kehamilan normal.

Disamping itu makrosomia juga meningkatkan risiko pemanjangan kala 2 persalinan, persalinan operatif, trauma intranatal (distosia bahu) yang kadang berakibat kematian.

Disebutkan juga risiko kelahiran prematur meningkat tiga kali lebih tinggi dibandingkan kehamilan normal. (Barbour, 2007) D.

Hepar Hepar merupakan organ terbesar yang ada di dalam tubuh, konsistensinya lunak

dan terletak di bawah diafragma dalam cavum abdomen regio hypochondriaca dextra sampai regio epigastrica. (38)

Hepar mempunyai peran yang sangat penting, di antaranya sebagai tempat penyaringan dan penyimpanan darah, pembentukan empedu, penyimpanan

vitamin dan besi, pembentukan faktor koagulasi, serta metabolisme karbohidrat, protein, lemak, hormon, dan zat kimia 10 asing (Guyton dan Hall, 2007). (39)

Struktur histologis hepar terdiri dari beberapa lobus dan tiap lobus terbagi menjadi lobulus-lobulus, yang merupakan unit mikroskopis dan fungsional organ.

Setiap lobulus merupakan badan heksagonal yang terdiri dari lempeng-lempeng sel hepar berbentuk kubus, tersusun radier mengelilingi vena sentralis yang mengalirkan darah dari lobulus. (40)

Di antara lempengan sel hepar terdapat kapiler- kapiler yang dinamakan sinusoid, yang merupakan cabang vena porta dan arteri hepatica. Sinusoid ini dibatasi oleh sel fagositik atau sel kupffer, yang berfungsi seperti sistem monosit-makrofag. (41)

Selain cabang-cabang vena porta dan arteri hepatica yang melingkari bagian perifer lobulus hepar, juga terdapat saluran empedu (Price dan Wilson, 2005).

Hepar yang normal, tanpa jejas mempunyai parenkim yang tidak tumpang tindih satu sama lainnya dan mempunyai kapasitas regenerasi yang luar biasa.

Regenerasi yang sukses bergantung pada tipe, derajat, dan lamanya jejas serta integritas dari jaringan yang tersisa.

Beberapa jaringan, seperti pada kulit dan hepar relatif baik regenerasinya dibanding jaringan lainnya.

Ketiadaan regenerasi, maka jaringan fungsional akan digantikan oleh jaringan fibrotik yang mengandung banyak kolagen (Philips, 1997).

Respons hepar terhadap jejas dapat memberikan beberapa tampilan histologis yang melibatkan hepatosit, sel vaskuler, dan saluran empedu (Damjanov, 1996). E. Tanaman Kelor (*Moringa oleifera*) 1. (42)

Taksonomi *Moringa oleifera* 11 Sistematika taksonomi menurut Integrated Taxonomic Information System (2019):
Kingdom : Plantae Divisi : Tracheophyta Subdivisi : Spermatophytina Kelas : Magnoliopsida

Ordo : Brassicales Famili : Moringaceae Genus : *Moringa* Adans.

Spesies : *Moringa oleifera* Gambar II.

1 Daun kelor (*Moringa oleifera*) Sumber : Chukwuebuka E, 2015 12 2.

Deskripsi Tanaman Kelor (*Moringa oleifera*) merupakan salah satu spesies tanaman yang tergabung dalam famili Moringaceae yang berasal dari Asia Selatan.

Tanaman ini berwarna hijau dan tumbuh dengan cepat hingga mencapai ketinggian 10-12 m.

Daun trippinate dengan panjang hingga 45 cm yang tersusun spiral pada ranting-ranting.

Tanaman *Moringa oleifera* juga akan berbunga pada 6 bulan pertama setelah ditanam dan hanya akan berbunga sekali dalam setahun.

Metode penanaman dilakukan secara langsung dengan cara menanam bibit *Moringa oleifera* pada kedalaman sekitar 2 cm di dalam tanah.

Selain itu, *Moringa oleifera* dapat diperbanyak dengan menggunakan wadah atau kantong plastik yang berisi tanah berpasir atau tanah lempung.

Tanaman ini dapat tumbuh di daerah beriklim tropis maupun subtropis dengan temperatur berkisar antara 25o -35o C dengan pH agak sedikit asam hingga sedikit basa.

Hal ini menjadi alasan mengapa tanaman *Moringa oleifera* banyak dibudidayakan secara pribadi oleh masyarakat untuk kebutuhan obat tradisional. 3.

Kandungan dan Manfaat Daun *Moringa oleifera* *Moringa oleifera* mengandung banyak zat yang bermanfaat bagi kesehatan.

Hampir semua bagian dari tanaman ini memiliki nilai fungsional yang bervariasi dan bermanfaat bagi tubuh manusia.

Daun *Moringa oleifera* menjadi bagian yang kaya akan berbagai zat bermanfaat seperti protein, mineral, vitamin C, kalsium, potasium, beta-karoten, flavonoid, asam fenolat, tannin, dan saponin. (43)

Flavonoid pada *Moringa oleifera* terdiri atas quercetin dan kaempferol yang memiliki aktivitas antioksidan tinggi.

Asam fenolat juga memiliki efek antioksidan, antiinflamasi, dan antikanker.

Tannin bekerja sebagai anti kanker, anti aterosklerosis, anti inflamasi dan anti 13 hepatoksik.

Sedangkan saponin bermanfaat sebagai anti kanker.

Banyaknya kandungan yang bermanfaat dalam daun *Moringa oleifera* membuat *Moringa oleifera* dipercaya oleh masyarakat sebagai produk makanan atau obat-obatan herbal.

Pada pengobatan tradisional, *Moringa oleifera* sering digunakan sebagai obat bagi penyakit malaria, demam tifoid, arthritis, infeksi parasit, penyakit genito-urinari, hipertensi dan diabetes. (44)

Namun, dewasa ini penelitian semakin berkembang, sehingga banyak ilmuwan yang membuktikan khasiat dari *Moringa oleifera* dan bahkan ada yang menemukan fungsi lain dari *Moringa*

oleifera diantaranya, sebagai agen anti diabetik, anti bakteri, anti hipertensi, proteksi pada ulkus gaster, regulasi hormon tiroid, memberikan proteksi terhadap kerusakan hepar, fibrosis hepar dan hiperkolesterolemia. (45)

Pada kasus DM tipe 1, kandungan asam fenolat dan flavonoid dapat mengembalikan integritas membran sel β pankreas dan fungsinya, serta meningkatkan sensitivitas insulin di jaringan perifer. (46)

Kaempferol pada *Moringa oleifera* mampu menstimulasi ambilan glukosa pada musculus soleus tikus melalui jalur phosphatidyl inositol- kinase (PI3K) dan protein

kinase C (PKC) dan quercetin pada *Moringa oleifera* juga bekerja menghambat transpor dari glukosa dan fruktosa oleh GLUT 2 di otak,

serta menstimulasi ekspresi dan translokasi dari GLUT 4 di otot skelet sehingga glukosa darah dapat masuk ke sel dan kadar glukosa darah dapat menurun. (47)

Hal ini sesuai dengan penelitian Ratna dkk (2015), bahwa dengan pemberian ekstrak daun *Moringa oleifera* dengan dosis 250 dan 500 mg/kgBB/hari selama 21

hari pada tikus yang diinduksi STZ dapat meningkatkan ekspresi insulin oleh quercetin yang menstimulasi sel-sel progenitor pada saluran pankreas untuk berdiferensiasi membentuk pulau langerhans yang baru. (48)

14 Efek antidiabetik dari *Moringa oleifera* juga telah dibuktikan oleh penelitian Onyagbodor dkk (2017) yang menyatakan bahwa pemberian ekstrak

daun *Moringa oleifera* dengan tiga varian dosis yang berbeda selama 14 hari mampu menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan pada tikus yang diinduksi aloksan. (49)

Hal serupa juga dibuktikan oleh Omodanisi dkk (2017) yang menyatakan bahwa pemberian ekstrak daun *Moringa oleifera* dengan

dosis 250 mg/kgBB selama 6 minggu dapat menurunkan kadar glukosa darah dan memperbaiki kerusakan hepar pada tikus Wistar yang diinduksi streptozotocin. (50)

Selain itu, flavonoid juga memiliki efek hepatoprotektif dengan cara menurunkan ekspresi Diacylglycerol acyltransferase (DGAT), dimana DGAT

berperan sebagai enzim untuk pembentukan trigliserida di hepar, sehingga dengan supresi enzim tersebut dapat mencegah steatosis hepar.

Muzumbukilwa dkk (2019) menyatakan bahwa pemberian ekstrak *Moringa oleifera* dengan dosis 250 dan 500 mg/kgBB selama 54

hari terhadap tikus yang diinduksi aloksan mampu memberikan efek hepatoprotektif yang ditandai dengan penurunan kadar AST dan ALT

dalam darah dan memperbaiki gambaran histopatologis hepar tikus DM berupa gambaran hepatosit yang normal, penurunan kongesti vena, dan mengurangi sel radang. (51)

Flavonoid juga dapat menurunkan aksi dari nuclear factor kappa-beta (NF- κ B) sehingga berperan sebagai agen antiinflamasi agar kerusakan pada hepar dapat teratasi.

Hal tersebut sesuai dengan penelitian Sheikh dkk (2014) yang menyatakan bahwa pemberian serbuk *Moringa oleifera* dengan dosis 50 mg/kgBB selama

16 minggu pada mencit yang diinduksi arsenik dapat menghentikan peningkatan AST dan ALT di serum darah yang menandakan bahwa fungsi hepar berangsur membaik. (52)

Arsenik sendiri merupakan zat yang toksik dan menyebabkan stres oksidatif, peningkatan pembentukan radikal bebas dan nitrit oksida, serta menghambat enzim mitokondria.

Pada penyakit diabetes yang cukup parah dapat juga ditemukan intoksikasi oleh arsenik.

Pidada dkk (2018) menyatakan bahwa pemberian ekstrak daun *Moringa oleifera* pada tikus yang

diinduksi STZ dengan dosis 400 mg/kgBB selama 5 minggu mampu menurunkan jumlah degenerasi melemak dan nekrosis sel. (53)

Terdapat juga penelitian serupa yang dilakukan oleh Syahrin dkk (2016) mengenai efek ekstrak daun *Moringa oleifera* terhadap histopatologis hepar, tetapi menggunakan penginduksi CCl₄ yang merupakan zat hepatotoksik yang lazim digunakan sebagai penginduksi kerusakan hepar. (54)

CCl₄ dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450 dan diubah menjadi lebih reaktif dan toksik sehingga menyebabkan kerusakan hepar. Pada penelitian ini CCl₄ menyebabkan steatosis makro dan mikrovesikuler dimana tampak vakuola kecil pada sitoplasma hepatosit yang tidak mendesak inti dan vakuola besar yang

mendesak inti ke tepi, sedangkan ekstrak daun *Moringa oleifera* yang diberikan dengan dosis 100 mg/KgBB selama 5 hari pasca induksi CCl₄ menyebabkan regenerasi hampir seluruh

hepatosit. F.

Animal Remodelling Menggunakan Tikus Putih Injeksi aloksan dilakukan secara intra peritoneal.

Injeksi ini dilakukan dengan tujuan untuk menginduksi diabetes pada tikus.

Dalam prosesnya, liver, jantung, usus, ginjal, pankreas dan cortex cerebral tikus akan mengalami kerusakan. Dosis yang dibutuhkan untuk percobaan ini pada umumnya adalah 120- 150mg/kgBB (Baigent, 2011) dan diberikan secara intravena, intraperitoneal, atau subkutan pada binatang percobaan, dan membuat tikus menjadi hiperglikemia. 16

Tabel II.

1 Data Biologi Tikus Berat Badan - Jantan (g) 300-400 - Betina (g) 200-300 Lama hidup (tahun) 2,5-3 Temperature tubuh (oC) 37,5 Kebutuhan

air (g/100gBB) 8-11 Kebutuhan makanan (g/100gBB) 5 Pubertas (hari) 50-60 Lama kebuntingan (hari) 21-23 Mata membuka (hari) 10-13 Tekanan darah - Sistolik (mmHg)

84-184 - Diastolic (mmHg) Frekuensi Jantung (per menit) 58-145 330-480 Frekuensi respirasi (per menit) 66-114 Tidal volume (ml) 0,6-1,25 Sumber: Fox, 1984 dalam

Kusumawati, 2004 17 Tabel II.

2 Gambaran Hematologi Tikus Eritrosit (RBC) (x 10⁶ /mm³) 5,00 - 12,00 Hemoglobin (g/dl) 11,1 - 18,0 MCV (μ³) 44,5 - 69,0 MCH (μg) 12,0 - 24,5 MCHC (%) 21,6 - 42,0 Hematokrit (PCV) (ml %) 36,0 - 52,0 Leukosit

(WBC) (x 10³ /mm³) 3,00 - 15,00 Neutrofil (x 10³ /mm³) 1,10 - 4,00 Basofil 0,00 - 4,00 Limfosit

4,00 - 10,00 Glukosa (mg/dl) 50 - 135 Kolesterol (mg/dl) 10,0 - 54,0 Total protein (g/dl) 4,70 - 8,15 Albumin (g/dl)

2,70 - 5,10 SGOT (IU/l) 45,7 - 80,8 SGPT (IU/l) 17,5 - 30,2 Alkalin fosfatase (IU/l) 56,8 - 128 Sumber: Mitruka

Agar tidak berdesakan, pengisian kandang hendaknya tidak lebih dari 20 ekor hewan coba berukuran kecil.

Suasana di dalam kandang diharapkan juga sesuai lingkungan alam dan sesuai dengan karakter binatang.

Ukuran luas kandang minimal pada tikus adalah 500 cm²/hewan untuk kandang individual dan 200 cm²/hewan untuk kandang kelompok (Kusumawati, 2004).

Pada umumnya tikus selalu berusaha menggigit bila dikendalikan, sehingga perlu didekati dengan sangat hati-hati.

Hewan ini perlu ditangkap pada ekornya lalu ditempatkan di bahan yang besar (seperti secarik handuk) atau dibiarkan istirahat di lengan baju laboran.

Bila perlu perlakuan yang lebih diteliti, tengkuk hewan ini 18 ditangkap dengan ibu jari dan telunjuk, sedangkan ekornya ditarik.

Selanjutnya tikus diangkat agar terlepas dari bahan kasar tersebut dan ekornya dipegang oleh jari ketiga dan keempat.

Lebih tepatnya yaitu memegang pada setengah bagian dari pangkal ekor tikus tersebut.

Secara umum prosedur penelitian medis meliputi penentuan hewan coba, jumlah hewan coba jalur

pemberian dan frekuensi pemberian, peringkat dosis, saat dan lama pemberian, pengamatan dan evaluasi hasil.

Tikus nampaknya merupakan spesies ideal untuk uji toksikologi karena berat badannya dapat mencapai 500 gram.

Dengan ukuran tersebut tikus lebih mudah dipegang, dikendalikan atau dapat diambil darahnya dalam jumlah yang relatif besar.

Organ-organ tubuh tikus pun relatif besar sehingga materi dapat diberikan dengan mudah melalui berbagai rute.

Konversi perhitungan dosis untuk tikus ke tikus adalah 1,0.

Sedangkan dari manusia ke tikus adalah sebesar 0,018 (Gosh, 1971, dalam Kusumawati).

Sedangkan faktor-faktor lain hewan coba adalah variasi strain, perbedaan jenis kelamin, kondisi lingkungan, diet, umur, dan cara pemberian materi. G.

Aloksan Aloksan adalah suatu substrat yang secara struktural adalah derivat pirimidin sederhana. (Baigent, 2011).

Aloksan diperkenalkan sebagai hidrasi aloksan pada larutan encer. (56)

Aloksan Aloksan adalah suatu substrat yang secara struktural adalah derivat pirimidin sederhana. (Baigent, 2011). Nama aloksan diperoleh dari penggabungan kata allantoin dan oksalurea (asam oksalurik). (57)

Nama lain dari aloksan adalah 2,4,5,6 tetraoxypirimidin; 2,4,5,6-primidinetetron; 1,3-Diazinan-2,4,5,6-tetron (IUPAC) 19 dan asam Mesoxalylurea 5-16 oxobarbiturat. Rumus kimia aloksan adalah C₄H₂N₂O₄. (58)

Nama lain dari aloksan adalah 2,4,5,6 tetraoxypirimidin; 2,4,5,6-primidinetetron; 1,3-Diazinan-2,4,5,6-tetron (IUPAC) 19 dan asam Mesoxalylurea 5-16 oxobarbiturat. Aloksan murni diperoleh dari oksidasi asam urat oleh asam nitrat. (57)

Nama lain dari aloksan adalah 2,4,5,6 tetraoxypirimidin; 2,4,5,6-primidinetetron; 1,3-Diazinan-2,4,5,6-tetron (IUPAC) 19 dan asam Mesoxalylurea 5-16 oxobarbiturat. Aloksan adalah senyawa kimia tidak stabil dan senyawa hidrofilik. (58)

Waktu paruh aloksan pada pH 7,4 dan suhu 37 derajat celcius adalah 1,5 menit. (Bouhairie, 2015). H. Pengaruh Aloksan terhadap Kerusakan Sel Beta Pankreas Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada binatang percobaan. (56)

Waktu paruh aloksan pada pH 7,4 dan suhu 37 derajat celcius adalah 1,5 menit. (Bouhairie, 2015). H. Pemberian aloksan adalah cara yang cepat untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) pada binatang percobaan. (56)

Waktu paruh aloksan pada pH 7,4 dan suhu 37 derajat celcius adalah 1,5 menit. (Bouhairie, 2015). H. Aloksan dapat diberikan secara intravena, intraperitoneal, atau subkutan pada binatang percobaan. (56)

Waktu paruh aloksan pada pH 7,4 dan suhu 37 derajat celcius adalah 1,5 menit. (Bouhairie, 2015). H. Aloksan dapat menyebabkan Diabetes Melitus tergantung insulin pada binatang tersebut (aloksan diabetes). (64)

Aloksan bersifat toksik selektif terhadap sel beta pancreas yang memproduksi insulin karena terakumulasinya aloksan secara khusus melalui transporter glukosa yaitu GLUT2. (65)

Aloksan bersifat toksik selektif terhadap sel beta pancreas yang memproduksi insulin karena terakumulasinya aloksan secara khusus melalui transporter glukosa yaitu Tingginya konsentrasi aloksan tidak mempunyai pengaruh pada jaringan percobaan lainnya. (66)

Aloksan bersifat toksik selektif terhadap sel beta pancreas yang memproduksi insulin karena terakumulasinya aloksan secara khusus melalui transporter glukosa yaitu Mekanisme aksi dalam menimbulkan kerusakan selektif sel beta pankreas belum diketahui dengan jelas. (57)

Aloksan bersifat toksik selektif terhadap sel beta pancreas yang memproduksi insulin karena terakumulasinya aloksan secara khusus melalui transporter glukosa yaitu Efek diabetogeniknya bersifat antagonis terhadap glutathion yang bereaksi dengan gugus SH. (56)

Aloksan bereaksi dengan merusak substansi esensial di dalam sel beta pankreas sehingga menyebabkan berkurangnya granula - granula pembawa insulin di dalam sel beta pankreas. (69)

Aloksan bereaksi dengan merusak substansi esensial di dalam sel beta pankreas sehingga menyebabkan berkurangnya granula - granula pembawa insulin di dalam sel Aloksan meningkatkan pelepasan insulin dan protein dari sel beta pankreas tetapi tidak berpengaruh pada sekresi glucagon. (70)

Efek inispesifik untuk sel beta pankreas sehingga aloksan dengan 20 konsentrasi tinggi tidak berpengaruh terhadap jaringan lain. Aloksan mungkin mendesak efek diabetogenik oleh kerusakan membran sel beta dengan meningkatkan permeabilitas. (71)

Efek inispesifik untuk sel beta pankreas sehingga aloksan dengan 20 konsentrasi tinggi tidak berpengaruh terhadap jaringan lain. Dean dan Matthew (1972) mendemonstrasikan adanya depolarisasi membran sel beta pankreas dengan pemberian aloksan. (72)

Efek inispesifik untuk sel beta pankreas sehingga aloksan dengan 20 konsentrasi tinggi tidak berpengaruh terhadap jaringan lain. Aksi sitotoksik aloksan dimediasi oleh radikal bebas. (73)

Efek inispesifik untuk sel beta pankreas sehingga aloksan dengan 20 konsentrasi tinggi tidak berpengaruh terhadap jaringan lain. Aksi toksik aloksan pada sel beta diinisiasi oleh radikal bebas yang dibentuk oleh reaksi redoks. (74)

Efek inispesifik untuk sel beta pankreas sehingga aloksan dengan 20 konsentrasi tinggi tidak berpengaruh terhadap jaringan lain. Aloksan dan produk reduksinya, asam dialurik, membentuk siklus redoks dengan formasi radikal superoksida. (75)

Efek inispesifik untuk sel beta pankreas sehingga aloksan dengan 20 konsentrasi tinggi tidak berpengaruh terhadap jaringan lain. Radikal ini mengalami dismutasi menjadi hydrogen peroksida. (71)

Efek inispesifik untuk sel beta pankreas sehingga aloksan dengan 20 konsentrasi tinggi tidak berpengaruh terhadap jaringan lain. Radikal hidroksil dengan kereaktifan yang tinggi dibentuk oleh reaksi Fenton. (77)

Efek inispesifik untuk sel beta pankreas sehingga aloksan dengan 20 konsentrasi tinggi tidak berpengaruh terhadap jaringan lain. Aksi radikal bebas dengan rangsangan tinggi meningkatkan konsentrasi kalsium sitosol yg menyebabkan destruksi cepat sel beta. (78)

Efek inispesifik untuk sel beta pankreas sehingga aloksan dengan 20 konsentrasi tinggi tidak berpengaruh terhadap jaringan lain. Penelitian terhadap mekanisme kerja aloksan secara invitro menunjukkan bahwa aloksan menginduksi pengeluaran ion kalsium dari mitokondria yang mengakibatkan proses oksidasi sel (78)

Efek inispesifik untuk sel beta pankreas sehingga aloksan dengan 20 konsentrasi tinggi tidak berpengaruh terhadap jaringan lain. terganggu. (78)

Keluarnya ion kalsium dari mitokondria mengakibatkan homeostasis yang merupakan awal dari matinya sel 21 BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN A.

Kerangka Konsep = diteliti = Tidak diteliti Tikus yang diinduksi aloksan akan menyebabkan rusaknya sel beta pankreas sehingga membuat metabolisme

glukosa terganggu, glukosa tidak dapat diserap oleh sel karena terbatasnya jumlah hormon insulin, setelah diinduksi aloksan sendiri akan memakan waktu 12 jam untuk bereaksi. (78)

Mekanisme yang menyebabkan tikus putih yang terinduksi aloksan menjadi diabetes adalah aloksan memiliki bentuk

molekul yang mirip dengan glukosa (glukomimetik).

Sehingga pada saat aloksan diinduksikan ke tubuh tikus, maka glukosa transpoter GLUT yang ada di dalam sel beta pankreas akan menganggap

aloksan itu sendiri sebagai glukosa, dan aloksan Kerusakan/ke matian sel hepar • Karbohidrat • Protein • Flavonoid • Vitamin • Mineral

• Asam Amino Lengkap: - Prolin - Lisin - Aspartat - Arginin - Histidin - Tirosin - Leusin - Alanin -

Valin Tikus Putih Bunting Peningkatan Glukosa Darah Stres Oksidatif Peningkatan ROS (reactive oxygen species) Serbuk Daun Kelor Tikus Putih Bunting Diabetes

Aloksan 22 akan dibawa menuju sitosol tanpa disadari. Di dalam sitosol, aloksan akan mengalami reaksi redoks yang menghasilkan Reactive Oxygen Species (ROS). (78)

Aloksan 22 akan dibawa menuju sitosol tanpa disadari. Terbentuknya ROS akan menyebabkan depolarisasi membran sel beta dan peningkatan Ca^{2+} , sehingga (78)

Aloksan 22 akan dibawa menuju sitosol tanpa disadari. Sitosol akan mengaktifkan berbagai enzim yang menyebabkan peroksidasi lipid, fragmentasi DNA, dan fragmentasi (78)

Aloksan 22 akan dibawa menuju sitosol tanpa disadari. protein. (78)

Akibatnya sel beta pankreas menjadi nekrosis dan rusak, sehingga fungsinya untuk sintesis dan sekresi insulin pastinya menurun (Lenzen, 2007).

Kelor (*Moringa Oleifera*) merupakan salah satu tanaman lokal yang memiliki multiguna, padat nutrisi dan berkhasiat obat.

Daun kelor mengandung berbagai zat gizi makro dan mikro serta bahan-bahan aktif yang bersifat sebagai antioksidan.

Mengandung nutrisi penting seperti zat besi 28, 2 mg, kalsium (Ca) 2003,0 mg dan vitamin A 16,3 mg kaya β -karoten, protein vitamin A, C, D, E, K dan B (tiamin, riboflavin, niasin, asam pantotenat, biotin, vitamin B6, (78)

vitamin B12 dan folat. Berbagai jenis senyawa antioksidan seperti asam askorbat, flavonoid, fenolat, dan karotenoid (Almatsier, 2010). (78)

Penelitian yang dilakukan mengenai pengaruh ekstrak daun kelor terhadap apoptosis sel hepar pada ibu hamil dan hasil yang

diperoleh bahwa pemberian ekstrak daun kelor berpengaruh mengurangi kerusakan sel beta pankreas sehingga juga dapat menghambat apoptosis sel hepar. B. (78)

Hipotesis Penelitian Ada pengaruh pemberian serbuk daun kelor (*Moringa Oleifera*) terhadap sel hepar pada tikus putih bunting diabetes mellitus yang diinduksi ALLOXAN dengan tikus putih bunting normal. 23 C. Cara Kerja 1. (78)

Langkah I: Persiapan Hewan Uji.

Sampel tikus putih dibagi menjadi 6 kelompok masing-masing di Kontrol positif 5 tikus, Kontrol negatif 5 tikus, Perlakuan 1 sebanyak 4 tikus.

Perlakuan 2 sebanyak 4 tikus, Perlakuan 3 sebanyak 6 tikus.

Perlakuan 4 sebanyak 4 tikus secara acak (random sederhana).

Sampel diadaptasikan di Laboratorium Percobaan Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma selama 7 Hari dengan diberi makan dan minum di cek glukosa awal dan di

tensi. 2.

Langkah II: Pemberian Aloksan.

Aloksan adalah obat yang dapat mengakibatkan kerusakan sel beta pankreas yang akhirnya akan menginduksi terjadinya Diabetes Mellitus.

Dosis aloksan yang akan dipakai pada penelitian ini adalah 150 gram/KgBB. 3.

Langkah III: Pemberian Ekstrak Daun Kelor.

Ekstrak daun kelor ini diberikan dalam 1 ml larutan ekstrak.

Ekstrak daun kelor didapat dari LHC UWKS sebanyak 10 gram dan dilarutkan dalam pelarut Aqua Pro Injection.

Dosis yang dipakai dalam penelitian ini berbeda pada tiap perlakuan.

Pada kelompok perlakuan 1 akan diberi 100mg/KgBB ekstrak daun kelor, dan akan meningkat dua kali lipat pada tiap kelompok perlakuan berikutnya.

Tikus putih yang akan diberi perlakuan dipuasakan dulu selama 5 jam untuk mengosongkan lambung. 24 4.

Langkah IV: Perlakuan Hewan Uji Hewan uji dibagi dalam enam kelompok dan diberi perlakuan berbeda dengan langkah sebagai berikut: a.

Kelompok kontrol negatif (KN), terdiri dari 5 ekor tikus putih yang diberi diet standar, yaitu pelet dan air selama 12 hari

b.

Kelompok kontrol positif (KP), terdiri dari 5 ekor tikus putih yang diberi diet standar dan diinduksi aloksan sebanyak 150mg/KgBB. c.

Kelompok perlakuan 1 (KP 1), terdiri dari 4 ekor tikus putih yang diberi diet standar dan diinduksi aloksan sebanyak 150mg/KgBB.

Pada saat sudah bunting hari ke 2, diberikan ekstrak daun kelor per oral dengan dosis 100mg/KgBB per hari dalam 1 ml Aqua Pro Injection selama 12 hari. d.

Kelompok perlakuan 2 (KP 2), terdiri dari 7 ekor tikus putih yang diberi diet standar dan diinduksi aloksan sebanyak 150mg/KgBB.

Pada saat sudah bunting hari ke 2, diberikan ekstrak daun kelor per oral dengan dosis 200mg/KgBB per hari dalam 1 ml Aqua Pro Injection selama 12 hari e.

Kelompok perlakuan 3 (KP 3), terdiri dari 7 ekor tikus putih yang diberi diet standar dan diinduksi aloksan sebanyak 150mg/KgBB.

Pada saat sudah bunting hari ke 2, diberikan ekstrak daun kelor per oral dengan dosis 400mg/KgBB per hari dalam 1 ml Aqua Pro Injection selama 12 hari. f.

Kelompok perlakuan 4 (KP 4), terdiri dari 7 ekor tikus putih yang diberi diet standar dan diinduksi aloksan sebanyak 150mg/KgBB.

Pada saat sudah bunting hari ke 2, diberikan ekstrak daun kelor per oral dengan dosis 800mg/KgBB per hari dalam 1 ml Aqua Pro Injection selama 12 hari. 25 5.

Langkah V: Pembuatan Preparat Histologis Pada hari ke 13 setelah semua perlakuan selesai diberikan, semua hewan percobaan diterminasi .

Pertama tikus di bius dengan etyleter setelah tidak sadar lalu dibedah dibagian perut tikus dan diambil organ hatinya. Dari 30 hewan coba dibuat 4 irisan untuk masing-masing hewan coba.

Organ hepar bagian dextra diambil untuk selanjutnya dibuat preparat histopatologi dengan metode block paraffin dengan pengecatan Haematoxilin Eosin.

Pengambilan hepar bagian dextra ini ditujukan untuk homogenitas sampel.

Bagian dextra memiliki penampang yang lebih luas dibanding bagian sinistra sehingga diharapkan dalam pengambilan sampel lebih mudah dan lebih representatif. 6.

Langkah VI: Pengamatan Sediaan Histologis Preparat Hepar Empat irisan dari masing-masing hepar diambil dua dengan pewarnaan terbaik untuk diamati.

Pengamatan preparat jaringan hepar dilakukan dengan perbesaran 40 kali untuk mengamati seluruh lapang pandang.

Daerah yang akan diamati yaitu daerah Vena Centrallis dan sekitar Segitiga Kiernan.

Kemudian perbesaran mikroskop ditingkatkan menjadi pembesaran 40 kali dengan 10 perlapang pandang. 26 BAB 4 METODE PENELITIAN A. (78)

Rancangan Penelitian Jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah eksperimental laboratorik pada hewan coba tikus Wistar dengan menggunakan desain penelitian Control Group Post Test (78)

Rancangan Penelitian Jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah eksperimental laboratorik Design. (78)

Pemilihan obyek penelitian untuk pengelompokan dan pemberian perlakuan menggunakan metode RAL (Rancangan Acak Lengkap), hal ini karena hewan coba, bahan ransum, tempat percobaan dan bahan penelitian lainnya bersifat homogen. (78)

Rancangan penelitian masing - masing perlakuan sebagai berikut: a.

Kelompok kontrol negatif (KN) : Tanpa diinduksi aloksan b.

Kelompok control positif (KP) : Diinduksi Aloksan dosis 150 mg/KgBB c.

Kelompok Dosis 1 : Diinduksi Aloksan dosis 150 mg/KgBB dan diberi ekstrak daun kelor dosis 100 mg/hari d.

Kelompok Dosis 2 : Diinduksi Aloksan dosis 150 mg/KgBB dan diberi Ekstrak daun kelor dosis 200mg/hari e.

Kelompok Dosis 3 : Diinduksi Aloksan dosis 150 mg/KgBB dan diberi ekstrak daun kelor dosis 400mg/hari f.

Kelompok Dosis 4 : Diinduksi Aloksan dosis 150 mg/KgBB dan diberi ekstrak daun kelor dosis 800 mg/hari 27 B.

Lokasi dan Waktu Penelitian Penelitian ini dilakukan di laboratorium hewan coba Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma

dan laboratorium patologi anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma dan laboratorium faal lab faal Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. (78)

dilaksanakan pada bulan Februari hingga Maret 2020. C. Populasi dan Sampel 1. (78)

Populasi Populasi dalam penelitian ini adalah tikus putih bunting strain wistar (RN) yang diperoleh dari Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada Yogyakarta dengan kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut : a. Kriteria inklusi : - Tikus putih tidak cacat - Tikus putih dengan berat 150 - 200 gram - Tikus putih dengan usia 3 - 4 bulan - Tikus putih betina b. Kriteria eksklusi : - Tikus putih mengalami kelain anatomis - Tikus putih jantan 2. Sampel a. Besar sampel Besar sampel ditentukan dengan mengacu pada rumus federer yakni: $(n-1) (p-1) \geq 15$ $28 (n-1) (6-1) \geq 15$ $5n \geq 24$ $n \geq 4$ Maka jumlah sampel dalam penelitian ini adalah 24 ekor tikus, dengan 4 ekor pada tiap kelompok perlakuan. D. Variabel Penelitian Variabel bebas : Dosis ekstrak daun kelor Variabel terikat : Ekspresi apoptosis

Match Urls:

- 0: http://eprints.ums.ac.id/30330/2/04._BAB_I.pdf
- 1: <https://www.scribd.com/presentation/427641794/Lapsus-DM-pptx>
- 2: <https://www.youtube.com/watch?v=2vPy2A7o42s>
- 3: <https://joke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/viewFile/615/619>
- 4: <http://etheses.uin-malang.ac.id/4471/1/03520066.pdf>
- 5: <http://etheses.uin-malang.ac.id/4471/>
- 6: <http://eprints.umm.ac.id/41339/2/BAB%20I.pdf>
- 7: <https://www.alodokter.com/diabetes-tipe-2>
- 8: <http://repositori.usu.ac.id/bitstream/handle/123456789/30388/160805001.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- 9: <http://ejournal.litbang.kemkes.go.id/index.php/BPK/article/download/283/376>
- 10: <https://123dok.com/document/zkxj171y-hipertensi-diabetes-mellitus-wanita-subur-daerah-urban-indonesia.html>
- 11: http://ejournal.stikes-bth.ac.id/index.php/P3M_JKBTH/article/download/94/94
- 12: <https://www.neliti.com/publications/53195/pemanfaatan-vegetasi-mangrove-sebagai-obat-obatan-tradisional-pada-lima-suku-di>
- 13: <https://repositori.unud.ac.id/protected/storage/upload/repositori/df4e7a342bbc39a99fe1ddfdb8e1ad1e.pdf>
- 14: <https://penerbitbukudeepublish.com/pengertian-rumusan-masalah/>
- 15: <https://ejournal.uinib.ac.id/jurnal/index.php/almunir/article/download/722/596>
- 16: <http://scholar.unand.ac.id/16603/1/BAB%20I%28pendahuluan%29.pdf>
- 17: https://www.academia.edu/20206640/Jenis_Dinding_Penahan_Tanah
- 18: <https://www.scribd.com/document/384194684/M-DM>
- 19: <https://www.e-jurnal.com/2014/10/korelasi-antara-homa-ir-ibu-diabetes.html>
- 20: <http://journal.unair.ac.id/filerPDF/mog6e8e918888full.pdf>
- 21: <https://www.scribd.com/document/441686960/LAPORAN-KASUS-1-DMG>
- 22: http://eprints.ums.ac.id/14987/2/BAB_1.pdf
- 23: <http://journal.um-surabaya.ac.id/index.php/qanunmedika/article/download/640/805>
- 24: <https://www.antoncabon.us/2017/01/pewarisan-sifat-pada-makhluk-hidup.html>
- 25: <https://en.bab.la/dictionary/indonesian-english/kemudian>
- 26: <https://en.wiktionary.org/wiki/tahun>
- 27: <https://www.kingjamesbibleonline.org/Anak/>
- 28: <https://www.beaumontoralsurgery.com/>
- 29: https://sv.wikipedia.org/wiki/Bayi,_Nyingtri
- 30: <http://www.utahrat.com/>
- 31: http://eprints.ums.ac.id/23514/16/DAFTAR_PUSTAKA.pdf
- 32: <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/superior-epigastric-artery>
- 33: <https://www.amazon.com/1000-Ft-Keel-Hall-2007-05-03/dp/B01G47BOA2>

34: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/central-lobule>

35:
<https://123dok.com/document/zwvv607q-pengaruh-pemberian-ekstrak-curcuma-mencegah-kerusakan-musculus-diinduksi.html>

36: <http://repository.poltekkes-denpasar.ac.id/1214/2/BAB%20II.pdf>

37: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Saponin>

38: <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/diabetes.html>

39: <https://www.academia.edu/9577453/hiperkolesterolemia>

40:
https://www.researchgate.net/publication/292615802_Patogenesis_Diabetes_Tipe_2_Resistensi_Insulin_dan_Defisiensi_Insulin

41: <https://www.alodokter.com/meniran-hijau>

42: <http://bynil.dttodhi.com/yang-baru-di-microsoft-teams>

43: http://eprints.uad.ac.id/10286/1/SIMVASTATIN_SEBAGAI_HEPATOPROTEKTOR_PADA_TIKUS_Spr.pdf

44: <https://core.ac.uk/download/pdf/35390154.pdf>

45:
<https://klikseleb.pikiran-rakyat.com/celebrity/pr-952560853/dr-tirta-jelaskan-pentingnya-sel-radang-untuk-menciptakan-antibodi-setelah-vaksin>

46:
<https://www.suara.com/news/2021/09/01/144156/berangsur-membaik-tim-hukum-yahya-waloni-persiapkan-pengajuan-penangguhan-penahanan>

47: <https://core.ac.uk/display/225524255>

48: <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/hepar>

49: <https://www.scribd.com/document/260379251/kolesterol-dan-perlemakan-hati>

50: http://eprints.undip.ac.id/7527/1/adhita_yuriska_f.pdf

51: <http://eprints.umm.ac.id/35045/3/jiptummpg-gdl-atminisak2-47408-3-babii.pdf>

52: <https://www.scribd.com/document/369128683/Aloksan-Adalah-Senyawa-Kimia-Tidak-Stabil-Dan-Senyawa-Hidrofil1>

53: https://repository.maranatha.edu/23966/3/1410170_Chapter1.pdf

54: <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/glut2>

55: <https://core.ac.uk/download/pdf/11708127.pdf>

56: <https://m-edukasi.kemdikbud.go.id/medukasi/produk-files/kontenkm/km2016/KM201613/materi2.html>

57:
<https://text-id.123dok.com/document/7qvlgj20y-tinjauan-mengenai-aloksan-sebagai-induktor-atau-diabetagon-tinjauan-mengenai-ulkus-diabetik.html>

58: <http://etheses.uin-malang.ac.id/430/5/09620054%20Bab%201.pdf>

59: <https://adoc.pub/efektivitas-taurin-terhadap-penurunan-kadar-glukosa-darah-me.html>

60:
https://www.researchgate.net/profile/Dian-Marlina-2/publication/343254933_UJI_AKTIVITAS_ANTIHIPERGLIKEMIK_EKSTRAK_ETANOL_DAUN_KETAPANG_Terminalia_catappa_L_PADA_MENCIT_PUTIH_YANG_DIINDUKSI_ALOKSAN_THE_ANTIHYPERGLYCEMIC_ACTIVITY_OF_ETHANOL_CATAPPA%27S_LEAVES_EXTRACT_Terminalia/links/5f1fdf26a6fdcc9626b9f0d0/UJI-AKTIVITAS-ANTIHIPERGLIKEMIK-EKSTRAK-ETANOL-DAUN-KETAPANG-Terminalia-catappa-L-PADA-MENCIT-PUTIH-YANG-DIINDUKSI-ALOKSAN-THE-ANTIHYPERGLYCEMIC-ACTIVITY-OF-ETHANOL-CATAPPAS-LEAVES-EXTRACT-Terminalia.pdf

61: <http://etheses.uin-malang.ac.id/916/5/06520033%20Bab%203.pdf>

62: http://eprints.ums.ac.id/30366/2/BAB_I.pdf

63: https://journal.uwks.ac.id/index.php/jikw/article/download/314/pdf_1

64: <https://core.ac.uk/download/pdf/296272611.pdf>

65: http://repository.upi.edu/26732/4/S_BIO_1200436_Chapter1.pdf

66: <https://www.definitions.net/definition/terganggu>

67: <https://brainly.com/question/24416826>

68: <http://eprints.umm.ac.id/41122/3/jiptummpg-gdl-nadyacitra-47062-3-bab2.pdf>

69: <https://www.webmd.com/diet/benefits-protein>

70: <http://jurnal.poltekkesmamaju.ac.id/index.php/m/article/download/292/128/>

71: <https://www.merriam-webster.com/dictionary/b>

72:

https://www.academia.edu/38116863/LAPORAN_PRAKTIKUM_FISIOLOGI_SEL_DIFUSI_SIRUP_DAN_CUPRI_SULFAT_CuSO4_T ERHADAP_AIR

73: <https://adoc.pub/program-studi-ilmu-keperawatan-fakultas-kedokteran-dan-ilmu-.html>

74: <https://jtp.ub.ac.id/index.php/jtp/article/download/336/424>

75: <https://www.merriam-webster.com/dictionary/design>

76: <https://jpa.ub.ac.id/index.php/jpa/article/download/609/450>

77: <https://www.instagram.com/univ.brawijaya/>

78: <https://www.coursehero.com/file/105374390/sampel-dan-populasidocx/>

Keywords Density

| One Word | 2 Words | 3 Words |
|----------------|----------------------------|-----------------------------|
| yang 2.78% | moringa oleifera 0.64% | ekstrak daun kelor 0.32% |
| pada 1.82% | tikus putih 0.56% | tikus putih buntin 0.24% |
| akan 1.78% | daun kelor 0.56% | tikus putih bunting 0.22% |
| dengan 1.54% | diabetes gestasional 0.42% | sel beta pankreas 0.22% |
| diabetes 1.44% | ekstrak daun 0.42% | daun moringa oleifera 0.18% |

Plagiarism Report

By check-plagiarism.com