

**PENGARUH EKSTRAK DAUN *Tithonia diversifolia*
TERHADAP EKSPRESI INTERLEUKIN-6 (IL-6)
PADA JARINGAN HEPAR TIKUS WISTAR
MODEL DIABETES MELITUS**

SKRIPSI



Oleh:

ZAHWA AURA PUTRI EMILY

NPM. 22820010

**FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS WIJAYA KUSUMA SURABAYA
SURABAYA**

2026

**PENGARUH EKSTRAK DAUN *Tithonia diversifolia*
TERHADAP EKSPRESI INTERLEUKIN-6 (IL-6)
PADA JARINGAN HEPAR TIKUS WISTAR
MODEL DIABETES MELITUS**

SKRIPSI

Skripsi ini diajukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Hewan pada
Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

Oleh:

ZAHWA AURA PUTRI EMILY

NPM. 22820010

**FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS WIJAYA KUSUMA SURABAYA
SURABAYA**

2026

HALAMAN PENGESAHAN

**PENGARUH EKSTRAK DAUN *Tithonia diversifolia*
TERHADAP EKSPRESI INTERLEUKIN-6 (IL-6)
PADA JARINGAN HEPAR TIKUS WISTAR
MODEL DIABETES MELITUS**

Oleh

ZAHWA AURA PUTRI EMILY
NPM. 22820010

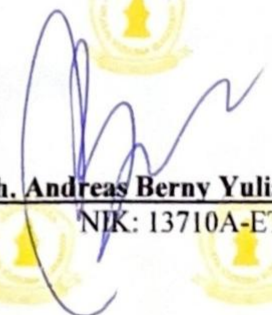
Skripsi ini telah memenuhi syarat ujian guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Hewan di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Wijaya Kusuma Surabaya dan telah disetujui oleh Komisi Pembimbing yang tertera di bawah ini:

Menyetujui,

Pembimbing Utama


Dr. drh. Rondius Solfaine, MP., APVet
NIK: 10526-ET

Pembimbing Pendamping


Dr. drh. Andreas Berny Yulianto, M.Vet
NIK: 13710A-ET

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran Hewan
Universitas Wijaya Kusuma Surabaya


drh. Desty Apritya., M.Vet.
NIK: 13711-ET

HALAMAN PERSETUJUAN PENGUJI

Yang bertanda tangan di bawah ini, menyatakan bahwa:

Nama : Zahwa Aura Putri Emily

NPM : 22820010

Telah melakukan perbaikan terhadap naskah skripsi yang berjudul:

**PENGARUH EKSTRAK DAUN *Tithonia diversifolia* TERHADAP
EKSPRESI INTERLEUKIN-6 (IL-6) PADA JARINGAN HEPAR TIKUS
WISTAR MODEL DIABETES MELITUS**

Sebagaimana yang disarankan oleh tim penguji pada tanggal 12 Mei 2026

Tim Penguji

Ketua

Dr. drh. Rondius Solfaine, MP., APVet

NIK: 10526-ET

Anggota,

Dr. drh. Andreas Berny Yulianto, M.Vet

NIK: 13710A-ET

drh. Marek Yohana Kurniabudhi, M.Vet

NIK: 12696-ET

**PENGARUH EKSTRAK DAUN *Tithonia diversifolia*
TERHADAP EKSPRESI INTERLEUKIN-6 (IL-6) PADA
JARINGAN HEPAR TIKUS WISTAR MODEL DIABETES
MELITUS**

ZAHWA AURA PUTRI EMILY

ABSTRAK

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia dan berkaitan dengan peningkatan mediator inflamasi, salah satunya interleukin-6 (IL-6). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun *Tithonia diversifolia* terhadap ekspresi IL-6 pada jaringan hepar tikus Wistar model diabetes. Penelitian menggunakan desain eksperimental Post Test Only Control Group dengan 18 ekor tikus Wistar jantan yang dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu kontrol negatif, kontrol positif yang diinduksi aloksan, dan kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak daun *Tithonia diversifolia* dosis 100 mg/kgBB selama 7 hari. Ekspresi IL-6 dianalisis menggunakan metode imunohistokimia dan dinilai secara semi-kuantitatif berdasarkan persentase sel imunopositif dan intensitas pewarnaan. Hasil menunjukkan bahwa kelompok kontrol positif mengalami peningkatan ekspresi IL-6 dibandingkan kontrol negatif, sedangkan kelompok yang diberi ekstrak menunjukkan penurunan ekspresi IL-6 dibandingkan kontrol positif. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak daun *Tithonia diversifolia* berpotensi menurunkan respons inflamasi pada jaringan hepar tikus diabetes.

Kata kunci: diabetes melitus, IL-6, hepar, *Tithonia diversifolia*, imunohistokimia

THE EFFECT OF *Tithonia diversifolia* LEAF EXTRACT ON INTERLEUKIN-6 (IL-6) EXPRESSION IN THE LIVER TISSUE OF WISTAR RATS WITH A DIABETES MELLITUS MODEL

ZAHWA AURA PUTRI EMILY

ABSTRACT

*Diabetes mellitus is a chronic metabolic disorder characterized by hyperglycemia and associated with increased inflammatory mediators, including interleukin-6 (IL-6). This study aimed to determine the effect of *Tithonia diversifolia* leaf extract on IL-6 expression in the liver tissue of Wistar rats with a diabetes mellitus model. This study used an experimental Post Test Only Control Group design with 18 male Wistar rats divided into three groups: negative control, positive control induced with alloxan, and treatment group administered *Tithonia diversifolia* leaf extract at a dose of 100 mg/kgBW for 7 days. IL-6 expression was analyzed using immunohistochemistry and assessed semi-quantitatively based on the percentage of immunopositive cells and staining intensity. The results showed that the positive control group exhibited increased IL-6 expression compared to the negative control, while the treatment group showed decreased IL-6 expression compared to the positive control. These findings indicate that *Tithonia diversifolia* leaf extract has potential to reduce inflammatory responses in the liver tissue of diabetic rats.*

Keywords: *diabetes mellitus, IL-6, liver, *Tithonia diversifolia*, immunohistochemistry*

LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMISI

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya mahasiswa Universitas Wijaya Kusuma Surabaya:

Nama : Zahwa Aura Putri Emily

NPM : 22820010

Program Studi : S1 Kedokteran Hewan

Fakultas : Fakultas Kedokteran Hewan

Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya memberikan kepada Perpustakaan Universitas Wijaya Kusuma Surabaya karya ilmiah saya yang berjudul:

Pengaruh Ekstrak Daun *Tithonia diversifolia* terhadap Ekspresi Interleukin (IL-6) pada Jaringan Hepar Tikus Wistar Model Diabetes Melitus

Dengan demikian saya memberikan kepada Perpustakaan Universitas Wijaya Kusuma Surabaya hak untuk menyimpan, mengalihkan dalam bentuk media lain, dan mempublikasikannya di internet atau media lain untuk kepentingan akademisi tanpa perlu meminta ijin dari saya maupun memberikan royalti kepada saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis.

Demikian pernyataan ini yang saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di Surabaya,

Pada tanggal: 15 Mei 2026

Yang menyatakan



(Zahwa Aura Putri Emily)

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh Ekstrak Daun *Tithonia diversifolia* terhadap Ekspresi Interleukin (IL-6) pada Jaringan Hepar Tikus Wistar Model Diabetes Melitus”.

Penyusunan skripsi ini merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan studi dan memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Hewan di Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya. Penelitian yang menjadi dasar penyusunan skripsi ini merupakan bagian dari integrasi riset yang didanai melalui Program Hibah Penelitian Fundamental Kementerian Pendidikan Tinggi, Sains, dan Teknologi (Kemendikisaintek) Tahun Anggaran 2025/2026.

Tersusunnya skripsi ini tidak terlepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan penuh rasa hormat penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Rektor Universitas Wijaya Kusuma Surabaya, Prof. Dr. Ir. Rr. Nugrahini Susantinah Wisnujati, M.Si., yang telah memberikan kesempatan menempuh pendidikan di Universitas Wijaya Kusuma Surabaya.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Hewan, drh. Desty Apritya, M.Vet., yang senantiasa mendukung kelancaran pendidikan penulis.
3. Kepala Program Studi Fakultas Kedokteran Hewan, Dr. drh. Ratna Widyawati, M.Vet., yang telah memberikan arahan selama penulis menempuh studi.

4. Dr. drh. Rondius Solfaine, MP., APVet, selaku dosen pembimbing utama, atas segala bimbingan, arahan, dan koreksi yang penuh kesabaran.
5. Dr. drh. Andreas Berny Yulianto, M.Vet., selaku dosen pembimbing kedua, atas pendampingan, bimbingan, dan masukan yang telah diberikan selama penyusunan skripsi ini.
6. drh. Marek Yohana Kurniabudhi, M.Vet, selaku dosen penguji, atas waktu, masukan, saran, dan motivasi yang sangat berharga bagi penyempurnaan skripsi ini.
7. Seluruh dosen dan staf di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Wijaya Kusuma Surabaya yang telah membantu dalam proses pembelajaran hingga tersusunnya skripsi ini.
8. Kedua orang tua tercinta, Bapak Yap Meng Chua dan Ibu Try Puji Astuty, atas kasih sayang, doa, dukungan, dan semangat yang tiada henti. Segala pengorbanan, perhatian, dan doa tulus yang diberikan menjadi sumber kekuatan serta motivasi terbesar bagi penulis.
9. Hewan peliharaan penulis, Kimi, Remi dan Meri, yang telah menemani dan memberikan keceriaan di sela-sela proses penyusunan laporan ini. Kehadirannya menjadi penghibur setia sekaligus sumber semangat tersendiri.
10. Dan terakhir, untuk diri penulis sendiri, Zahwa Aura Putri Emily, terima kasih atas perjuangan, keteguhan, serta tanggung jawab hingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat penulis harapkan demi perbaikan di masa mendatang. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi masyarakat serta semua pihak yang membacanya. Aamiin.

Surabaya, 1 September 2025

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	Error! Bookmark not defined.
HALAMAN PERSETUJUAN PENGUJI.....	Error! Bookmark not defined.
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMISI.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN.....	xvii
I. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Hipotesis	6
1.5 Manfaat Penelitian	6

II. TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Tikus Wistar (<i>Rattus norvegicus</i> galur Wistar).....	7
2.2 Diabetes Melitus	8
2.3 Inflamasi pada Diabetes Melitus.....	10
2.4 Hepar.....	12
2.5 Sitokin	14
2.6 Interleukin-6.....	15
2.7 <i>Tithonia diversifolia</i>	18
2.8 Imunohistokimia	20
III. METODE PENELITIAN	24
3.1 Lokasi dan Waktu	24
3.2 Materi Penelitian.....	24
3.2.1 Alat Penelitian.....	24
3.2.2 Bahan Penelitian	24
3.3 Metode Penelitian	25
3.3.1 Jenis Penelitian.....	25
3.3.2 Variabel Penelitian.....	27
3.3.3 Teknik Pengambilan Sampel	27
3.4 Prosedur Penelitian	28
3.4.1 Aklimatisasi Tikus Wistar.....	28
3.4.2 Pembuatan Ekstrak Daun <i>Tithonia diversifolia</i>	28

3.4.3 Induksi Diabetes Melitus pada Tikus Wistar	29
3.4.4 Pemberian Ekstrak <i>Tithonia diversifolia</i>	30
3.4.5 Euthanasia dan Nekropsi Pengambilan Organ Hepar	30
3.4.6 Pembuatan Preparat Histologi.....	33
3.4.7 Pengecatan Imunohistokimia	35
3.4.8 <i>Scoring</i> Ekspresi Imunohistokimia	37
3.5 Analisis Data.....	38
3.6 Kerangka Penelitian	40
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	41
4.1 Hasil Penelitian	41
4.1.1 Hasil Ekspresi Interleukin-6 pada Jaringan Hepar.....	42
4.1.2 Tingkat Ekspresi Interleukin-6 (Persentase dan Intensitas)	44
4.1.3 Gambar Mikroskopis Ekspresi Interleukin-6.....	46
4.2 Pembahasan.....	51
4.2.1 Pengaruh Ekstrak <i>Tithonia diversifolia</i> terhadap Ekspresi IL-6	52
4.2.2 Interpretasi Tingkat Ekspresi Interleukin-6 (Persentase Sel Positif dan Intensitas Pewarnaan)	56
V. KESIMPULAN DAN SARAN	59
5.1 Kesimpulan	59
5.2 Saran	59
DAFTAR PUSTAKA.....	61

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 3.1 Tahapan Pemrosesan Jaringan.....	35
Tabel 3.2 Kriteria Skoring Immunopositif (s1)	38
Tabel 4.1 Data hasil skoring ekspresi interleukin-6.....	42
Tabel 4.2 Rerata Persentase Sel Immunopositif (S1) IL-6.....	44
Tabel 4.3 Rerata Intensitas Pewarnaan IL-6 (S2) per Kelompok.....	45

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 2.1 Tikus Wistar.....	7
Gambar 2.2 Lobulus Hepar.....	13
Gambar 2.3 <i>Tithonia diversifolia</i>	20
Gambar 2.4 Pewarnaan imunohistokimia IL-6 pada jaringan hepar.....	23
Gambar 4.1 Diagram rerata hasil skoring ekspresi Interleukin-6.....	44
Gambar 4.2 Gambaran imunohistokimia IL-6 pada jaringan hepar kelompok kontrol negatif (P0) menunjukkan ekspresi sitoplasmik pada hepatosit di sekitar vena sentralis (panah hitam) (IHK, 40×).....	46
Gambar 4.3 Gambaran imunohistokimia IL-6 pada jaringan hepar kelompok kontrol negatif (P0) menunjukkan ekspresi positif berwarna cokelat pada sitoplasma hepatosit di sekitar vena sentralis (panah hitam) (IHK, 100×).....	47
Gambar 4.4 Gambaran imunohistokimia IL-6 pada jaringan hepar kelompok kontrol negatif (P0) menunjukkan ekspresi positif IL-6 berwarna cokelat pada sitoplasma hepatosit di sekitar sinusoid (panah hitam) (IHK, 400×).....	47
Gambar 4.5 Gambaran imunohistokimia IL-6 pada jaringan hepar kelompok kontrol positif (P1) menunjukkan ekspresi positif IL-6 berwarna cokelat pada sitoplasma hepatosit di sekitar vena sentralis (panah hitam) (IHK, 40×).....	48
Gambar 4.6 Gambaran imunohistokimia IL-6 pada jaringan hepar kelompok kontrol positif (P1) menunjukkan ekspresi sitoplasmik positif IL-6 pada hepatosit di sekitar area portal (panah hitam) (IHK, 100×).....	48
Gambar 4.7 Gambaran imunohistokimia IL-6 pada jaringan hepar kelompok kontrol positif (P1) menunjukkan ekspresi positif IL-6 berwarna cokelat pada sitoplasma hepatosit dan sel Kupffer di sekitar sinusoid (panah hitam) (IHK, 400×).....	49

Gambar 4.8 Gambaran imunohistokimia IL-6 pada jaringan hepar kelompok perlakuan (P2) menunjukkan ekspresi positif IL-6 berwarna coklat yang terdistribusi pada hepatosit dalam lobulus hepar (IHK, 40×).....	49
Gambar 4.9 Gambaran imunohistokimia IL-6 pada jaringan hepar kelompok perlakuan (P2) menunjukkan ekspresi sitoplasmik positif IL-6 berwarna coklat pada hepatosit di sekitar vena sentralis dalam lobulus hepar (panah hitam) (IHK, 100×).....	50
Gambar 4.10 Gambaran imunohistokimia IL-6 pada jaringan hepar kelompok perlakuan (P2) menunjukkan ekspresi sitoplasmik positif IL-6 berwarna coklat pada hepatosit di sekitar sinusoid (panah hitam) (IHK, 400×).....	50

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
Lampiran 1 Surat Keterangan Lab dan Validasi Hasil Skoring.....	68
Lampiran 2 Hasil Skoring Ekspresi Interleukin-6.....	70
Lampiran 3 Hasil Analisis Data Deskriptif Skor IRS Ekspresi Interleukin-6.....	72
Lampiran 4 Hasil Analisis Data Deskriptif Persentase Sel Positif (S1) dan Intensitas Pewarnaan (S2).....	73
Lampiran 4 Hasil Analisis Data Kruskal-Wallis Skor IRS Ekspresi Interleukin- 6.....	75
Lampiran 5 Dokumentasi Penelitian.....	76
Lampiran 6 Sertifikat Uji Kelaikan Etik.....	77

DAFTAR SINGKATAN

AKT	Protein Kinase B
CMC-Na	Carboxymethyl Cellulose Sodium
CRP	C-Reactive Protein
DAB	3,3'-Diaminobenzidine
DNA	Deoxyribonucleic Acid
GPx	Glutathione Peroxidase
gp130	Glycoprotein 130
HRP	Horseradish Peroxidase
IFN	Interferon
IHC	Immunohistochemistry (Imunohistokimia)
IL	Interleukin
IL-1RA	Interleukin-1 Receptor Antagonist
IL-1 β	Interleukin-1 Beta
IL-4	Interleukin-4
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
IL-10	Interleukin-10
IL-11	Interleukin-11
IL-12	Interleukin-12
IL-13	Interleukin-13
IL-17	Interleukin-17
IL-35	Interleukin-35
IL-6R	Interleukin-6 Receptor
IRS-1	Insulin Receptor Substrate-1
IRS-2	Insulin Receptor Substrate-2
JAK	Janus Kinase
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
mIL-6R	Membrane Interleukin-6 Receptor
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
NAFLD	Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
PBS	Phosphate Buffered Saline
PI3K	Phosphoinositide 3-Kinase
PMN	Polymorphonuclear Leukocyte
RAL	Rancangan Acak Lengkap

ROS	Reactive Oxygen Species
SAA	Serum Amyloid A
SGLT-2	Sodium-Glucose Cotransporter-2
sIL-6R	Soluble Interleukin-6 Receptor
SOCS3	Suppressor of Cytokine Signaling 3
SOD	Superoxide Dismutase
STAT3	Signal Transducer and Activator of Transcription 3
TGF- β	Transforming Growth Factor Beta
TNF- α	Tumor Necrosis Factor Alpha