

**PENGARUH EKSTRAK DAUN *Tithonia diversifolia*
TERHADAP EKSPRESI TUMOR NECROSIS FACTOR
ALPHA (TNF- α) PADA JARINGAN HEPAR TIKUS
WISTAR MODEL DIABETES MELITUS**

SKRIPSI



Oleh:

ADYSHA NINDHITA SEVANY

NPM. 22820027

**FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS WIJAYA KUSUMA SURABAYA
SURABAYA
2026**

**PENGARUH EKSTRAK DAUN *Tithonia diversifolia*
TERHADAP EKSPRESI *TUMOR NECROSIS FACTOR*
ALPHA (TNF- α) 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:

ADYSHA NINDHITA SEVANY

NPM. 22820027

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

2026

HALAMAN PENGESAHAN

**PENGARUH EKSTRAK DAUN *Tithonia diversifolia*
TERHADAP EKSPRESI *TUMOR NECROSIS FACTOR*
ALPHA (TNF- α) PADA JARINGAN HEPAR TIKUS
WISTAR MODEL DIABETES MELITUS**

Oleh:

ADYSHA NINDHITA SEVANY

NPM. 22820027

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,

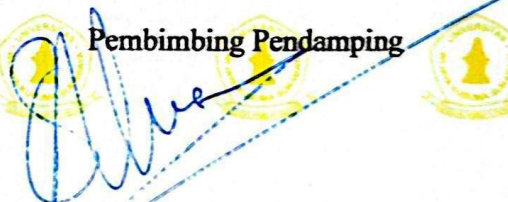
Pembimbing Utama



Dr. drh. Rondius Solfaine, MP., APVet

NIK. 10526-ET

Pembimbing Pendamping



drh. Olan Rahayu Puji Astuti Nussa, M.Vet., APVet

NIK. 12697-ET

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran Hewan
Universitas Wijaya Kusuma Surabaya



drh. Desty Apritya, M.Vet

Tanggal: 14 Juli 2026

HALAMAN PERSETUJUAN PENGUJI

Yang bertanda tangan di bawah ini, menyatakan bahwa:

Nama : Adysha Nindhita Sevany

NPM : 22820027

Telah melakukan perbaikan terhadap naskah skripsi yang berjudul :

Pengaruh ekstrak daun *Tithonia diversifolia* terhadap ekspresi

***Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α) pada jaringan hepar tikus**

Wistar model diabetes melitus

Sebagaimana yang disarankan oleh tim penguji pada tanggal 14 Juli 2026

Tim Penguji,

Ketua,


Dr. drh. Rondius Solfaine, MP., APVet

NIK. 10526-ET

Anggota,


drh. Olan Rahayu Puji Astuti Nussa, M.Vet. APVet

NIK. 12697-ET


drh. Adhitva Yoppy Ro Candra, M.Si

NIK. 18800-ET

**PENGARUH EKSTRAK DAUN *Tithonia diversifolia*
TERHADAP EKSPRESI TUMOR NECROSIS FACTOR
ALPHA (TNF- α) PADA JARINGAN HEPAR TIKUS
WISTAR MODEL DIABETES MELITUS**

ADYSHA NINDHITA SEVANY

ABSTRAK

Diabetes melitus (DM) memicu stres oksidatif dan inflamasi kronis pada organ hepar yang dimediasi oleh peningkatan sitokin *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α). Daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) memiliki potensi antiinflamasi dan antidiabetes untuk menghambat proses ini. Tujuan penelitian ini yaitu menganalisis pengaruh ekstrak daun *Tithonia diversifolia* terhadap ekspresi TNF- α pada jaringan hepar tikus Wistar model DM. Metode penelitian *true experimental* ini menggunakan 18 ekor tikus Wistar jantan yang dibagi menjadi tiga kelompok antara lain A1 (kontrol negatif), A2 (kontrol positif diinduksi aloksan 120 mg/kgBB), dan A3 (diinduksi aloksan dan diberi ekstrak *Tithonia diversifolia* 100 mg/kgBB/hari selama 7 hari). Ekspresi TNF- α pada hepar dievaluasi melalui pewarnaan Imunohistokimia (IHK) dengan metode *scoring Immuno-Reactive Score* (IRS). Analisis data menggunakan uji Kruskal-Wallis dan dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok A2 memiliki nilai IRS TNF- α tertinggi ($4,60 \pm 0,34$), sedangkan A1 dan A3 memiliki nilai yang sama ($2,00 \pm 0,00$). Ekspresi TNF- α yang meliputi parameter skor S1 dan S2 menunjukkan nilai tertinggi pada A2 (19,06 dan 1,53), sedangkan A3 mengalami penurunan hingga mendekati A1. Uji Kruskal-Wallis menunjukkan terdapat perbedaan signifikan ekspresi TNF- α antar kelompok sebesar $p = 0,021$ ($p < 0,05$). Uji *post hoc* Mann-Whitney menunjukkan perbedaan signifikan antara kelompok A1 dan A2 ($p = 0,034$), serta antara kelompok A2 dan A3 ($p = 0,034$), sedangkan kelompok A1 dan A3 tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p = 1,000$). Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak daun *Tithonia diversifolia* dosis 100 mg/kgBB/hari selama 7 hari mampu menurunkan ekspresi TNF- α pada jaringan hepar tikus Wistar model diabetes melitus yang diinduksi aloksan 120 mg/kg BB hingga mendekati kondisi normal. Temuan ini menunjukkan potensi *Tithonia diversifolia* sebagai antiinflamasi dalam kondisi DM.

Kata kunci: Diabetes Melitus, *Tithonia diversifolia*, TNF- α , Hepar, Imunohistokimia.

THE EFFECT OF *Tithonia diversifolia* LEAF EXTRACT ON TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA (TNF- α) EXPRESSION IN THE LIVER TISSUE OF WISTAR RATS WITH A DIABETES MELLITUS MODEL

ADYSHA NINDHITA SEVANY

ABSTRACT

*Diabetes mellitus (DM) triggers oxidative stress and chronic inflammation in the liver, which is mediated by elevated levels of the cytokine tumour necrosis factor alpha (TNF- α). Moonflower leaves (*Tithonia diversifolia*) possess anti-inflammatory and antidiabetic properties that may inhibit this process. The aim of this study was to analyse the effect of *Tithonia diversifolia* leaf extract on TNF- α expression in the liver tissue of Wistar rats in a DM model. This true experimental study utilised 18 male Wistar rats, which were divided into three groups: A1 (negative control), A2 (induced with 120 mg/kg body weight alloxan), and A3 (alloxan-induced and administered *Tithonia diversifolia* extract at 100 mg/kg body weight per day for 7 days). TNF- α expression in the liver was evaluated via immunohistochemical (IHC) staining using the Immuno-Reactive Score (IRS). Data analysis utilised the Kruskal-Wallis test, followed by the Mann-Whitney test. The results showed that group A2 had the highest TNF- α IRS value (4.60 ± 0.34), whilst groups A1 and A3 had the same value (2.00 ± 0.00). TNF- α expression, which includes the S1 and S2 score parameters, showed the highest values in A2 (19.06 and 1.53), while A3 showed a decrease to a level close to that of A1. The Kruskal-Wallis test indicated a significant difference in TNF- α expression between groups, with $p = 0.021$ ($p < 0.05$). The Mann-Whitney post hoc test revealed a significant difference between groups A1 and A2 ($p = 0.034$), and between groups A2 and A3 ($p = 0.034$), whilst groups A1 and A2 did not show a significant difference ($p = 1.000$). Based on the research findings, it can be concluded that the administration of *Tithonia diversifolia* leaf extract at a dose of 100 mg/kg body weight per day for 7 days was able to reduce TNF- α expression in the liver tissue of Wistar rats with a diabetes mellitus model induced by 120 mg/kg body weight alloxan, bringing it close to normal levels. These findings demonstrate the potential of *Tithonia diversifolia* as an anti-inflammatory in diabetes mellitus.*

Keywords: Diabetes Mellitus, *Tithonia diversifolia*, TNF- α , Liver, Immunohistochemistry

LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

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

Nama : Adyssha Nindhita Sevany
NPM : 22820027
Program Studi : Pendidikan 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 *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α) pada jaringan hepar tikus Wistar model diabetes melitus.

Beserta perangkat yang diperlukan (bila ada). 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 akademis 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: 14 Juli 2026

Yang menyatakan,



(Adyssha Nindhita Sevany)

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan atas kehadiran Allah SWT., yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Pengaruh Ekstrak Daun *Tithonia diversifolia* Terhadap Ekspresi *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α) Pada Jaringan Hepar Tikus Wistar Model Diabetes Melitus”**.

Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan studi dan memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Hewan (S.KH) pada Program Studi Pendidikan Kedokteran Hewan, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya. Penelitian ini merupakan integrasi riset hibah fundamental Kemendiktisatek 2025/2026.

Terwujudnya penulisan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan dan motivasi dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih dan rasa hormat kepada:

1. Rektor Universitas Wijaya Kusuma Surabaya, Prof. Dr. Ir. Rr. Nugrahini Susantinah Wisnujati, M.Si yang telah menerima penulis sebagai mahasiswa di Universitas Wijaya Kusuma Surabaya.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Wijaya Kusuma Surabaya drh. Desty Apritya, M.Vet yang telah membantu kelancaran Pendidikan penulis di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Wijaya Kusuma Surabaya.
3. Dr. drh. Rondius Solfaine, MP., APVet selaku Pembimbing Utama yang telah memberikan bimbingan, arahan, motivasi, serta koreksi dalam penyusunan skripsi ini dengan penuh kesabaran.

4. drh. Olan Rahayu Puji Astuti Nussa, M.Vet., Ap.Vet, selaku Dosen Pembimbing Pendamping atas bimbingan, arahan, dan saran yang diberikan hingga skripsi ini dapat terselesaikan.
5. drh. Adhitya Yoppy Ro Candra, M.Si selaku dosen Penguji atas kesediaan waktu dan masukan yang membangun dalam menyempurnakan skripsi ini.
6. Kedua orang tua tercinta, Bapak Ady Indra dan Ibu Susantiana, serta saudara-saudari terkasih yang senantiasa memberikan doa, dukungan, dan motivasi kepada penulis sepanjang menempuh pendidikan.
7. Dosen dan Staff Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Wijaya Kusuma Surabaya yang telah memberikan ilmu dan kemudahan selama menempuh perkuliahan.
8. Staff Laboratorium Patologi FKH UWKS, Laboratorium Riset Terpadu FKG UGM, dan Laboratorium Riset Terpadu FK-KMK UGM, serta tim penelitian yang telah membantu dalam proses penelitian.

Kepada semua pihak yang telah membantu secara tulus dan tidak dapat disebutkan satu per satu, semoga Tuhan Yang Maha Esa melimpahkan rahmat dan karunia-Nya. Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan demi penyempurnaan skripsi ini. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi semua pihak yang membaca.

Surabaya, 20 Juli 2026



Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN PENGUJI.....	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
HALAMAN PERNYATAAN.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Hipotesis.....	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
II. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Tikus Wistar (<i>Rattus norvegicus</i> galur Wistar).....	5
2.2 Diabetes Melitus.....	6
2.3 Inflamasi pada Diabetes Melitus	7
2.4 Hepar	9

2.5	Antibodi	10
2.6	<i>Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF-α)</i>	11
2.7	Interleukin 6 (IL-6).....	11
2.8	<i>Tithonia diversifolia</i>	12
2.9	Aloksan	14
2.10	Imunohistokimia.....	15
III.	MATERI DAN METODE	17
3.1	Lokasi dan Waktu Penelitian	17
3.2	Materi Penelitian	17
3.2.1	Alat Penelitian	17
3.2.2	Bahan Penelitian.....	17
3.3	Metode Penelitian.....	18
3.3.1	Jenis Penelitian	18
3.3.2	Variabel Penelitian	18
3.4	Teknik Pengambilan Sampel.....	19
3.5	Prosedur Penelitian.....	19
3.5.1	Aklimisasi Tikus Wistar	19
3.5.2	Pembuatan Ekstrak Daun <i>Tithonia diversifolia</i>	20
3.5.3	Induksi Aloksan pada Tikus Wistar	20
3.5.4	Pemberian Ekstrak Daun <i>Tithonia diversifolia</i>	21
3.5.5	<i>Euthanasia</i> dan Koleksi Organ Hepar	21
3.5.6	Pembuatan Preparat Histologi	22
3.5.7	Pewarnaan Imunohistokimia	24

3.5.8	<i>Scoring</i> Ekspresi Imunohistokimia	27
3.6	Analisis Data	28
3.7	Kerangka Penelitian	29
IV.	HASIL DAN PEMBAHASAN	30
4.1	Hasil Penelitian	30
4.1.1	Hasil Ekspresi TNF- α pada Jaringan Hepar	30
4.1.2	Tingkat Ekspresi TNF- α (Persentase Imunopositif dan Intensitas Warna).....	33
4.1.3	Gambaran Mikroskopis Ekspresi TNF- α	35
4.2	Pembahasan.....	41
4.2.1	Pengaruh <i>Tithonia diversifolia</i> terhadap Ekspresi TNF- α pada Jaringan Hepar	42
4.2.2	Interpretasi Tingkat Ekspresi TNF- α	45
V.	KESIMPULAN DAN SARAN	48
5.1	Kesimpulan.....	48
5.2	Saran.....	48
	DAFTAR PUSTAKA	49

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
3.1 Kriteria <i>Scoring Immunoreactive Score</i> (IRS).....	28
3.2 Data Hasil <i>Scoring</i> Ekspresi TNF- α	32
3.3 Persentase Sel Imunopositif (S1) TNF- α	35
3.4 Intensitas Pewarnaan (S2) TNF- α	36

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Tikus Wistar (<i>Rattus norvegicus</i> galur Wistar)	9
2.2 Histologi hepar normal pada tikus (100x).....	10
2.3 <i>Tithonia diversifolia</i> sebagai bahan uji dalam penelitian.....	13
2.4 Pewarnaan imunohistokimia TNF- α pada jaringan hepar, A. Tidak ada reaksi warna, B. Ekspresi TNF- α pada sel hepar tampak jelas hanya pada kelompok tersebut, C. Reaksi sedang, D. Reaksi lemah.....	16
4.1 Diagram mean hasil skoring ekspresi TNF- α	32
4.2 Gambaran imunohistokimia TNF- α pada hepar kelompok kontrol negatif (A1) menunjukkan ekspresi positif TNF- α berwarna coklat pada sel Kupffer di sekitar sinusoid (IHK, 40 $\times$).....	36
4.3 Gambaran imunohistokimia TNF- α pada hepar kelompok kontrol negatif (A1) menunjukkan ekspresi positif TNF- α berwarna coklat pada sel Kupffer di sinusoid (panah hitam) (IHK, 100 $\times$).....	37
4.4 Gambaran imunohistokimia TNF- α pada hepar kelompok kontrol negatif (A1) menunjukkan ekspresi sitoplasmik positif TNF- α berwarna coklat pada sel hepatosit (panah kuning) dan sel Kupffer di sekitar sinusoid (panah hitam) (IHK, 400 $\times$).....	37

4.5	Gambaran imunohistokimia TNF- α pada hepar kelompok kontrol positif (A2) menunjukkan ekspresi positif TNF- α berwarna coklat pada sel Kupffer di sinusoid (panah hitam) (IHK, 40 $\times$).....	38
4.6	Gambaran imunohistokimia TNF- α pada hepar kelompok kontrol positif (A2) menunjukkan ekspresi positif TNF- α berwarna coklat pada sel Kupffer di sinusoid (panah hitam) (IHK, 100 $\times$).....	38
4.7	Gambaran imunohistokimia TNF- α pada hepar kelompok kontrol positif (A2) menunjukkan ekspresi sitoplasmik positif TNF- α berwarna coklat pada sel hepatosit (panah kuning) (IHK, 400 $\times$).....	39
4.8	Gambaran imunohistokimia TNF- α pada hepar kelompok kontrol positif (A2) menunjukkan ekspresi positif TNF- α berwarna coklat pada sel Kupffer di sekitar sinusoid (panah hitam) (IHK, 400 $\times$).....	39
4.9	Gambaran imunohistokimia TNF- α pada hepar kelompok perlakuan (A3) menunjukkan ekspresi positif TNF- α berwarna coklat pada sel Kupffer di sekitar vena sentralis (panah hitam) dan sel Kupffer di septum interlobularis (panah kuning) (IHK, 40 $\times$).....	40
4.10	Gambaran imunohistokimia TNF- α pada hepar kelompok perlakuan (A3) menunjukkan ekspresi sitoplasmik positif TNF- α berwarna coklat pada sel hepatosit (panah kuning) dan sel Kupffer di sekitar sinusoid (IHK, 100 $\times$).....	40
4.11	Gambaran imunohistokimia TNF- α pada hepar kelompok perlakuan (A3) menunjukkan ekspresi positif TNF- α pada sel Kupffer di sinusoid (panah hitam) (IHK, 100 $\times$).....	41

4.12	Gambaran imunohistokimia TNF- α pada hepar kelompok perlakuan (A3) menunjukkan ekspresi sitoplasmik positif TNF- α berwarna coklat pada sel hepatosit (panah kuning) dan sel Kupffer di sekitar sinusoid (panah hitam) (IHK, 400 $\times$).....	41
------	--	----

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1	Surat Keterangan Lab dan Validasi Hasil Scoring.....57
2	Hasil Analisis Data Deskriptif Skor IRS Ekspresi TNF- α58
3	Hasil Analisis Data Deskriptif Persentase Sel Positif (S1) dan Intensitas Pewarnaan (S2).....60
4	Hasil Analisis Data Kruskal-Wallis Skor IRS Ekspresi TNF- α62
5	Hasil Analisis Data Mann-Whitney Test Skor IRS Ekspresi TNF- α ...63
6	Dokumentasi Penelitian..... 64
7	Sertifikat Keterangan Kelaikan Etik.....66