

ANISA NOVIA WATI 16820039

by Yos Adi Prakoso

Submission date: 30-Jul-2020 06:08AM (UTC+0300)

Submission ID: 1363854034

File name: ANISA_NOVIA_WATI_16820039.docx (172.41K)

Word count: 8160

Character count: 51019

**GAMBARAN HISTOPATOLOGI PANKREAS DENGAN INDUKSI
ALOKSAN DAN EKSTRAK DAUN KEMBANG BULAN (*Tithonia
diversifolia*) PADA TIKUS WISTAR (*Rattus Norvegicus*)**

Anisa Novia Wati

ABSTRAK

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui gambaran histopatologi pankreas dengan induksi aloksan dan ekstrak daun kembang bulan (*tithonia diversifolia*) pada tikus wistar (*rattus norvegicus*). Sebanyak 24 ekor tikus wistar jantan dengan 4 perlakuan yaitu P0 kontrol, P1 aloksan dengan CMC Na 1%, P2 aloksan dengan ekstrak 100mg/kgBB, P3 aloksan dengan ekstrak 200mg/kgBB. Tikus setelah dikatakan diabetes melitus dengan angka > 135 mg/dL kemudian diberikan pengobatan dengan CMC Na 1% pada P1 dan Ekstrak daun kembang bulan pada P2 dan P3, nekropsi dilakukan pada hari ke 15 dan di ambil organ pankreasnya untuk dijadikan dalam bentuk preparat dengan pewarnaan HE, Lesi yang diamati Degenerasi, Sel Radang dan Nekrosis dengan menggunakan mikroskop, hasil dianalisis menggunakan *Kruskal wallis* dilanjutkan dengan *Mann withney*. Data yang di peroleh degenerasi pada uji *kruskal wallis* sangat berbeda nyata karena ada perbedaan yang signifikan ($P=0.01$), sel radang pada uji *Kruskal wallis* sangat berbeda nyata karena ada perbedaan yang signifikan ($P= 0.00$), dan untuk nekrosis pada uji *Kruskal wallis* berbeda nyata karena ada perbedaan yang signifikan (0.02).

Kata Kunci : Aloksan, Ekstrak daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*), Degenerasi, Sel radang, Nekrosis, Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*).

**PANCREAS HISTOPATHOLOGY DESCRIPTION WITH ALLOCATION
INDUCTION AND EXTRACT OF MOONBURY LEAVES (*Tithonia
diversifolia*) IN WISTAR RATS (*Rattus Norvegicus*)**

Anisa Novia Wati

12

ABSTRACT

This study was conducted to determine the histopathological picture of the pancreas by induction of alloxan and extracts of the moon flower (*tithonia diversifolia*) in wistar rats (*rattus norvegicus*). A total of 24 male Wistar rats with 4 treatments were control P0, alloxan P1 with 1% CMC Na, P2 alloxan with 100mg / kgBB extract, alloxan P3 with 200mg / kgBB extract. Mice after said diabetes mellitus with a number > 135 mg / dL were then given treatment with 1% CMC Na on P1 and lunar leaf extract at P2 and P3, necropsy was carried out on the 15th day and the pancreatic organs were taken to be made in the form of preparations with coloring. HE, lesions observed Degeneration, Inflammatory Cells and Necrosis using a microscope, the results were analyzed using Kruskal wallis followed by Mann withney. The data obtained by regeneration in the kruskal wallis test were very significantly different because there were significant differences ($P = 0.01$), inflammation cells in the Kruskal wallis test were very significantly different because there were significant differences ($P = 0.00$), and for necrosis in the Kruskal wallis test significantly different because there are significant differences (0.02).

Keywords: alloxan, extracts of the moon flower (*Tithonia diversifolia*), degeneration, inflammation cells, necrosis, Wistar rat (*Rattus norvegicus*).

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Gangguan yang disebabkan, lipid karbohidrat dan protein dengan berbagai penyebab penyakit kronik yaitu Diabetes Mellitus (Wisudanti, 2016). Pada penderita diabetes mellitus terlihat gejala khasnya yaitu poliuria, polidipsi dan polifagia, yang disertai ¹² hasil pemeriksaan glukosa darah sewaktu lebih dari 200 mg/dL atau glukosa darah puasa lebih dari 126 mg/dL. Kerusakan yang dapat disebabkan oleh, reaksi autoimun, infeksi virus berupa serangan antibodi terhadap sel-sel β (Stroptozotosin, Aloksan), toksisitas glukosa, faktor genetik dan kegemukan. Kerusakan yang disebabkan oleh virus, autoimun dan zat diabetogeneik dapat menyebabkan Diabetes Mellitus tipe 1 (Madiah dkk, 2016).

Hiperglikemia yang terjadi terus menerus mengindikasikan terjadinya Diabetes Mellitus. Sejalan dengan perkembangan zaman, pemberian pakan dan pola pemeliharaan juga berubah. Kucing diberi pakan siap saji, camilan dari pemilik seperti coklat, sehingga berpengaruh sebagai pemicu Diabetes Mellitus. Kejadian Diabetes Mellitus pada kucing di Inggris dilaporkan sangat tinggi yaitu 1 ekor dari 200 ekor populasi kucing. Faktor pemicu diabetes mellitus pada kucing di Inggris dilaporkan karena terjadinya obesitas, kurangnya latihan

(terutama pada kucing rumah), dan umur terutama pada kucing yang lebih tua (Fitriani dkk, 2016). Keadaan ini terjadi akibat ketidakseimbangan antioksidan dalam tubuh sedangkan ⁶ tubuh tidak mempunyai sistem pertahanan antioksidatif yang berlebihan sehingga ²⁷ membutuhkan antioksidan eksogen sebagai penghambat kerusakan oksidatif dalam tubuh (Dewi, 2018).

Obat-obatan *hipoglikemik* mengakibatkan beberapa efek samping. Efek samping obat kimia sintetik ⁵ menyebabkan pengobatan tradisional mendapat tempat dimasyarakat dan menjadi alternatif pengobatan. ¹³ Tumbuhan yang memiliki potensi obat adalah tanaman kembang bulan (*Tithonia diversifolia*). Kembang bulan secara tradisional dapat pakai untuk obat sakit perut, diare, kembung, dan ¹⁰ anti radang atau anti inflamasi. Daun kembang bulan mengandung berbagai senyawa terpenoid, alkaloid, saponin, flavonoid, tanin, polifenol, dan golongan seskuiterpen. Pembuatan daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) menjadi bentuk ekstrak menggunakan etanol dikarenakan etanol dapat mengikat senyawa-senyawa kimia dalam daun ¹¹ yang bersifat polar misalnya flavonoid, flavonoid yaitu senyawa polar mempunyai gugus hidroksil karena dapat larut dalam pelarut polar seperti metanol, etanol, aseton, dimetil sulfoksida dan air (Oktaria, 2013).

Salah satu kelenjar endokrin, pankreas berperan untuk mengatur kadar glukosa darah. Perubahan kadar glukosa darah menyebabkan sekresi insulin untuk pengembalian kadar glukosa darah pada rentang yang normal. hormon anabolik utama yang menaikkan cadangan energi merupakan hormon insulin (Erwin,

2013). Untuk mengetahui gambaran histopatologi yang terjadi pada organ pankreas tikus wistar setelah pemberian aloksan dan ekstrak daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) belum diketahui secara pasti, maka dari itu dilakukan penelitian untuk menjawab pertanyaan tersebut.

29

1.2 Rumusan Masalah

Menurut latar belakang yang dikemukakan diatas, perumusan masalah dalam penelitian ini bagaimana gambaran histopatologi (Degenerasi, Nekrosis, Infiltrasi Sel Radang) Pankreas setelah diinduksi aloksan dan ekstrak daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) pada tikus wistar?

26

1.3 Tujuan

Menurut latar belakang dan rumusan masalah yang telah diuraikan diatas, maka tujuan penelitian ini antara lain :

1. Menganalisis gambaran histopatologi Degenerasi pada pankreas tikus wistar setelah diberi aloksan dan ekstrak daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) pada tikus wistar,
2. Menganalisis gambaran histopatologi nekrosis pada pankreas tikus wistar setelah diberi aloksan dan ekstrak daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) pada tikus wistar,
3. Menganalisis gambaran histopatologi sel radang pada pankreas tikus wistar setelah diberi aloksan dan ekstrak daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) pada tikus wistar,

11

1.4 Manfaat

1. Penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi mahasiswa dan dosen mengenai gambaran histopatologi organ pankreas setelah diberi aloksan dan ekstrak daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) pada tikus wistar.
2. Penelitian ini diharapkan mampu digunakan sebagai acuan dalam penggunaan obat kemoterapi khususnya aloksan.
3. Diharapkan dapat menjadi acuan di bidang kefarmasian dalam pemanfaatan obat tradisional khususnya ekstrak daun kembang bulan.

1.5 Hipotesis

H₀ : induksi aloksan dan ekstrak daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) tidak mempengaruhi gambaran histopatologi pankreas tikus putih (*Rattus norvegicus*).

H₁ : induksi aloksan dan ekstrak daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) mempengaruhi gambaran histopatologi pankreas tikus putih (*Rattus norvegicus*).

II. TINJAUAN PUSTAKA

10

2.1 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Tikus yang dipakai pada riset ini ialah tikus putih bergalur wistar. Selain wistar, ada 2 type galur lainnya antaranya *Long Evans* serta *Sprague Dawlley*. Penamaan *Sprague Dawlley* asalnya dari nama ahli kimia berasal dari uniiversitas Wisconsin, Dawley. Penamannya dikombinasikan dengan naman sang istri pertamanya (Akbar, 2010).

2.1.1 Klasifiikasi tikus putih (*Rattus norvegicus*)

Kiingdom : *Aniimalia*, Filum : *Chordata*, Kellas : *Mammalia*, Ordo : *Rodentiia*, SubOrdo : *Sciurognathi*, Familia : *Muriidae*, Sub-Familia : *Muriinae*, Genus : *Rattus* Spesiies: *Rattus noverficus*, Galurr/Straiin : *Wistar* (Akbar, 2010).

Tikus putih sangat resisten terhadap infeksi. Hewan ini tidak seperti mencit yang punya sifat fotofobiik sehingga cenderung berkoloni sesamanya sedikit, tak mudah stress. Terdapat 2 watak yang membagi tikus putih dari hewan riset lainnya, antaranya tikus putih tak dapat vomit sebab tak punya empedu dan struktur anatominya tak lazim. Kelebihan memakai tikus putih untuk penelitian diantaranya berkembangbiak cepat, gampang ditenak walaupun dalam jumlah banyak, ekor yang panjang serta kepala kecil, baik secara temperamen (Akbar , 2010).

Tikus wistar adalah hewan coba yang dipakai sebagai model pada penelitian biomedik sebab mempunyai metabolisme mirip manusia. Maksud tujuan riset menunjukkan tikus sensitif terhadap aloksan pada uji antihiperlipidemia (Tyrberg dkk, 2001).

Gambar 2.1. Tikus Putih Galur Wistar (Pambudi, 2017)

Bobot tikus mendekati 35-40 g saat usia 2 minggu kemudian saat dewasa bobotnya rerata 200-250 g. bobot ini bervariasi tergantung pada varietas, estimasi panjang tubuh tikus 44 cm, dikarenakan susunan anatomi tubuh tikus tak lazim maka mempermudah proses pemasukan dengan ke lambung (Hasanah, 2015).

2.2 Aloksan

2.2.1 Definisi Aloksan

Aloksan merupakan turunan dari urea dan tidak stabil yang bersifat hidrofobik. Dipakai menginduksi hewan-hewan antaranya tikus, mencit, anjing, dan kelinci. Aloksan berpengaruh terhadap konsentrasi plasma darah yang diikuti berubahnya susunan sel β pankreas serta bisa memicu matinya sel (Rohilla, dkk. 2012). Ranking kerusakan yang dipicu tergantung dosis yang diberikan pada hewan coba (Ettuk, 2010)

Gambar 2.2. Struktur kimia aloksan (Yuriska, 2009).

Effek diabetagonik alokssan sifatnya antagonis terhadap glutathiion dan beraksi pada gugus SH. Mekanismenya dapat merusak sel beta pankreas secara selektif. Aloksaan sendiri beraksi memecah substansi yang ada dalam sel beta pankreas. Rusaknya membrane sel beta memicu peningkatan permeabilitas (Szkudelski, 2001).

Cara kerja aloksan ialah menginduksi keluarnya ion kalsium dari miitokondria secara in viitro. Hal ini memicu terjadinya homeostasis ³⁹ yang merupakan awal kematian sel (Suharmiati, 2003).

Aloksan berdosis 65 mg/KgBB biasa dipakai pada riset secara intravena (Endro, 2006). Secara intraperitoneal ataupun subcutan dosis yang dipakai yaitu 2-3 kali lebih banyak (Szkudelski, 2001). Sedangkan dosis tunggal aloksan yang dipakai estimasinya sebesar 140-180 mg/KgBB biasanya 150 mg/KgBB, yang kemudian dicampur aquadest lalu diberikan ke kelinci melalui vena marginalis (Ettuk, 2010).

Terddapat dua mechanism aloksan antaranya mekanis pertama yang selektiif melambat sekresi insulin yang dihasilkan oleh glukosa. Mechanism kedua yang dilalui terbentuknya Reactive Oxygen Speciees (ROS) dari sel beta pankreas (Lenzen, 2008).

Penyebab utaama rusaknya sl dipicu penginduksian aloksan yaitu ROS. Hidrogeen peroksiida serta ion ferro membuat radiikal hidroksii yang reaktiif

melewati rx *fenton* (Nugroho, 2006). Faktor terbentuknya ROS sebabnya gangguannya pada homeostasis calcium intraselluler. Hal ini memicu depolarisasi sel beta Langerhans kemudian membuka kanal dan menambah masuknya ion calcium dalam sel. Faktor lain alloksa berkepentingan dalam penghambatan glukokinase pada proses metabolisme energi (Nugroho, 2006).

Mechanism toksisitas alloksan dimulai dari masuknya alloksan ke dalam sel beta pankreas secara cepat dalam penentuan karakteristik diabetogenik alloksan. Rusalnya sel ini dipicu oleh berbagai proses bersamaan antaranya melalui oksidasi gugus sulfidril serta terbentuknya radikal bebas. Alloksan beres bersama 2 gugus SH yang diikat dengan protein serta asam amino kemudian mematikan protein yang berkaitan terhadap gangguan fungsi protein (Szkudelski, 2001).

2.3 Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia*)

2.3.1 Uraian Tanaman Kembang Bulan

Kembang bulan ialah tumbuhan perdu tegak dan memiliki tinggi kurang lebih ± 9 meter. Tumbuhan ini mempunyai akar sangat dalam serta tumbuhnya sangat cepat jadi tumbuhan ini bisa ditanam di pekarangan. Umumnya tanaman kembang bulan hidup di lokasi dengan kecuraman (Amanatie dan Sulistyowati, 2015).

Gambar 2.3 : Tanaman Kembang Bulan

(Sumber: Soetjipto dkk, 2008)

2.3.2 Klasifikasi Tanaman Kembang Bulan

Titthonia diversifolia ialah tanaman dari familia *asteracea* yang asalnya dari mexico serta hidup di wilayah tropis dengan kelembaban serta semi lembabb di Negara Amerika selatan, Asia, Afrika. Klasifikasi tanaman kembang bulan (*T. diversifolia*) ini adalah sebagai berikut : Kingdom : *Plantae*, Sub Kingdom: *Viridaeplantae*, Infrakingdom: *Streptopyta*, Devision: *Tracheophyta*, Sub Division: *Spermatopyta*, Infradevision: *Angiospermae*, Kelas : *Magnoliopsida*, Superorder: *Asternae*, Orrdo: *Asteralles*, Familia : *Asferaceae*, Genius : *Tiithonia*, Spesiies : *Tiithonia diiversifolia* (Amanatie, dkk 2015).

2.3.3 Ekologi Tanaman Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia*)

kembang bulan (*T. diversifolia*) ialah tumbuhan yang ditemui di wilayah mendekati perairan/sungai yang punya suhu lembbab. Tumbuhan ini bisa tumbuh diatas permukaan laut dengan suhu estimasinya 15-31°C. kandungan yang terdapat dalam daun kembang bulan yang aktif lebih banyak ada di dataran tinggi daripada dataran rendah. Faktor ini disebabkan oleh iklim, cuaca, dan lainnya (Arneti, 2006).

2.3.4 Kandungan Tanaman Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia*)

Daun kembang bulan (*T. diversifolia*) memiliki kandungan flavanoid, glikosida, saponin, tannin serta steroid berdasar hasil skrining fitokimia oleh Purba (2003). Air ekstrak daun kembang bulan didalamnya terkandung flavanoid, alkaloid, serta tannin Menurut Taofik *et al.* (2010). Senyawa tannin mempunyai aktifitas hipoglikemik dengan meningkatkan glikogenesis (Dalimartha, 2005).

Chon *et al.* (2000) menyatakan bahwa *T. diversifolia* didalamnya terkandung dua komponen yang punya tugas sebagai anti-diabetik ataupun antihiperglikemik semisal sesquiterpen serta flavanoid serta komponenn tersebut paling banyak ada di daunnya. Antioksidan dalam flavanoid dipercaya bisa menjaga dari rusaknya sel akibat ROS (Marianne *et al.*, 2011).

Peningkatan aktivitas dipicu oleh kemampuan antioksidan meregenerasi sel beta pankreas yang alami kerusakan oleh flavanoid (Abdelmoaty *et al.*, 2010). Flavanoid sifatnya protektif pada rusaknya sel beta pankreas (Winarsi *et al.*, 2012). Antioksidan tersebut bisa menekan proliferasi sel beta pankreas yang bisa mengikat radikal bebas yang sudah dibuktikan dalam berbagai riset (Ruhu dan McDonald, 2001).

Flavanoid bekerja diluar pankreas (Winarsi *et al.*, 2012). Kerja flavonoid menstimulasi kegunaan glukosa perifer, dengan meningkatkan jalur glikolitik serta glikogenik secara simultan menekankan jalur glikogenesis serta glukoneogenesis. Mekanisme tersebut membuat flavanoid bisa membuat glukosa darah terkendali jadi kadar glukosa darah tiikus menurun.

Antioksidan dalam flavanoid menyalurkan atom hidrogen (Panjuantiningrum, 2010).

Flavonoid bisa meregenerasikan sel beta pankreas serta menolong sekresi insulin (Dheer dan Batnagar, 2010). Mechanism lainnya ialah flavanoid menyatakan efek hipoglikemik yaitu mengurangi penyerapan glukosa serta mengatut aktivitas ekspresi enzim yang terlibat dalam metabolisme karbohidrat (Brahmachari, 2011). Terdapat macam mekanisme kerja obat hipoglikemik oral ialah peningkatan reseptor insulin jadi absorbs glukosa di jaringan perifer meningkat (Oktaria, 2013).

T. diversifolia mempunyai efektivitas pada metabolisme glukosa melewati beberapa mekanisme. *T. diversifolia* ialah sumber antioksidan yang bisa meningkatkan metabolisme glukosa serta bisa mengurangi elevasi profil lipid serta peroksidasi lipid (Thongsom *et al.*, 2013).

11

2.4 Diabetes Mellitus

2.4.1 Definisi

41

Diabetes mellitus berasal dari bahasa Yunani, yang berarti pancuran madu. Diabetes mellitus bisa diartikan sebagai sebuah penyakit yang memicu pasien menghasilkan banyak urin dengan kadar gula tinggi. Secara ilmiah, diabetes mellitus dipicu karena kelainan metabolisme glukosa karena defisiensi atau turunnya efektivitas insulin yang perannya sebabkan kadar glukosa darah naik melebihi batas wajar (Amanatie dan Sulistyowati, 2015)

Diabetes Melitus (DM) ialah penyakit metabolic yang terjadi karena kelainan sekresi insulin yang bisa memicu bermacam komplikasi kronis pada mata, ginjal, pembuluh darah, syaraf (PERKENI, 2011). Berdasar *American Diabetes Association* (2015), Diabetes Melitus ialah penyakit kronik kompleks yang butuh penanganan medis terus menerus dengan acara pengendalian kadar gula darah untuk kurangi risiko multifaktoral.

2.4.2 Klasifikasi Diabetes Mellitus

Klasifikasi diabetes melitus menurut PERKENI antara lain :

1. Diabetes melitus type 1 (*insulin dependent diabetes melitus*)

Diabetes mellitus type ini karena rusaknya pankreas dipicu peradangan dalam pankreas yang diakibatkan oleh infeksi virus ataupun endapan besi di dalam pankreas (Amanatie dan Sulistyowati, 2015).

2. Diabetes melitus type 2 (*non-insulin dependent diabetes*)

Penderita yang mengalami diabetes type ini tidak alami rusaknya sel beta pankreas jadi total insulin masih wajar. Tapi reseptor insulin yang ada dipermukaan sel hanya sedikit (Amanatie dan Sulistyowati, 2015).

3. Diabetes type spesifik lainnya

Pasien mengalami kelainan genetik spesifik (Amanatie dan Sulistyowati, 2015).

4. Diabetes mellitus saat hamil

Diabetes ini di alami oleh betina pada masa kehamilan dimana akan pulih kembali setelah masa kehamilan. (Amanatie dan sulistyowati, 2015).

WHO dan *International society of pediatric and adolescence diabetes* merekomendasiikan klasifikasi Diabetes mellitus berdasar (Table I). Diabetes melitus type 1 dipicu oleh prosesi autoimmune ataupun diopatik (Rustama dkk, 2010).

Zat yang paling baik dalam induksi diabetes melitus secara eksperimental ialah dengan memakai alloxan. Rohilla dan Ali (2012) menjelaskan bahwa alloxan adalah primidin oksigen derivatif pada larutan alloxan hidrat. Alloxan dipakai induksi respon glukosa darah multiifase saat diisuntikkan pada hewan percobaan.

Etuk (2010) menyatakan supaya tak merusak sel beta pankreas tapi cukup mengurangi insulin dalam hewan riset maka dosis experimental alloxan yang dipakai 65 mg/KgBB.

2.4 Pankreas

2.5.1 Anatomi Pankreas

Gambar 2.4. Pankreas (Dollensek, J., dkk. 2015)

Pankreas tikus letaknya di samping duodenum, memanjang dari lambung menuju limpa (Dollensek, J., dkk. 2015). Pankreas ialah organ yang khusus memproduksi kelenjar endokrin dan eksokrin. Perannya mensekresikan enzim

pankreass sebagai kelenjarr eksokriin. Sedangkan sebagai kelenjarr endrkrin, pankreass diikenal memproduksi hormone insulin serta glukagoon yang perannya aktif pada metabolis glukosaa (Aprilliana, 2015).

a. Pankreas Eksokriin

Pada perannya menjadi kelenjar eksokrine pankreas tergolong sebagai kelenjarr besarr, punya lobus serta merupakann tubuloasiona komple. Pankreas eksokrin terdiri atas kelompok-kelompok asiinus. Diiantar asinius, adanya jaringan iikat hallus yang ada pembulluh darah, limfee, syaraf serta saluran kelluar (Aprilliana, 2015). (Lihat gambar 5)

Gambar 2.5. Gambaran kelenjar eksokrin (Dharma dkk, 2015)

Didalam sel tersebut ada granula zimogen yang mengandung enzim pencernaan. Jumlah dari granula zimogen di dalam sel terdapat berbagai variasi; lebih terlihat banyak saat puasa dan akan berkurang setelah makan. Setah pankreas merupakan kombinasi dari sel asinar dan sekresi sel duktus. Sifat getah pankreas ini basa yang dapat menetralkan asam lambung yang memasuki duodenum bersama makanan dari lambung (Stephen dan Ganong, 2010)

Getah pankreas memiliki tiga enzim pencernaan antara lain :

- a. Amilase untuk mencerna hidrat karbon yang bersifat sangat kuatt darii ptialine, berkerja atass zatt tepung mentahh ataupun telah masak seta diubah jadi disakarida.

- b. Lipase merupakan enzim pemecah asam lemak serta akan lebih kuat jika bersama empedu.
- c. Tripsin untuk mencerna protein.

b. Endokrin Pankreas

Pulau Langerhans tersebar diseluruh pankreas eksokrin dengan ukuran 40-900 μ m. Pulau Langerhans yang besar terletak lebih dekat ke anterior utama dan pulau Langerhans yang kecil terletak di parenkim pankreas. Pulau Langerhans ialah sel massa endokrin bentuknya bulat serta terdiri dari beberapa ukuran yang terpisah dari jaringan eksokrin disekelilingnya (William dkk, 2009).

Gambar 2.6. Gambaran pulau Langerhans (Dharma dkk, 2015).

Sebagian besar pulau Langerhans mengandung 3000-4000 sel. Sel-sel islet ini memproduksi empat jenis sel utama yang memproduksi hormon, yaitu :

- a. Sel alfa memproduksi hormon glukagon
- b. β -sel memproduksi hormon insulin.
- c. Sel delta yang dihasilkan hormon somatostatin.
- d. Sel PP yang menghasilkan hormon PP (*pancreatic polypeptide*)

Selain empat jenis sel utama yang terdapat pada pulau Langerhans, sel islet memproduksi seperti sel epsilon, dapat dilihat pada tabel 2 hormon-hormon yang dihasilkan oleh sel islet pada pulau Langerhans.

Hormon	Cell Islet	Fungsi
Insulin	β (beta-cell)	Glukoneogenesis menurun, glikogenolisis, pemecahan asam lemak, dan ketogenesis
Glucagon	α (Alpha cell)	Efek berlawanan dari insulin, peningkatan glikogenolisis hati
Somatostatin	δ (delta cell)	- Menghambat sekresi GI - Menghambat sekresi dan aksi semua peptida endokrin gl - Menghambat pertumbuhan sel
Pancreatic Polypeptide	PP (PP cell)	- Menghambat sekresi eksokrin pankreas dan bagian insuline. - Memfasilitasi efek hati insuline.
Amylin (IAPP)	β (beta cell)	Meregulasi sekresi dan fungsi insulin
Pancreastatin	β (beta cell)	- Mengurangi pelepasan insulin dan somatostatin. - Meningkatkan pelepasan glukagon - Mengurangi sekresi eksokrin pankreas
Ghrelin	e (epsilon cel)	Mengurangi pelepasan insulin dan aksi insulin

Tabel 2.2. Produk pankreas islet peptida (William dkk, 2009).

Beta sel yang mensekresi insulin dipengaruhi oleh kadar plasma asam amino seperti arginin, lisin, leusin dan asam lemak. Fungsi dari insulin adalah untuk menghambat hasil produksi hati yaitu glukosa kedalam sel, sehingga menurunkan kadar glukosa plasma. Insulin juga menghambat glikogenolisis dan merangsang sintesis protein. Glukagon merupakan rantai peptida yang fungsinya

tingkatkan kadar glukosa darah kembali ke nilai wajarnya yang bekerja berlawanan dengan fungsi insulin. *Somatostatin* merupakan peptida yang dapat menghambat sekresi endokrin dan eksokrin dan mempengaruhi neurotransmisi, GI dan empedu. PP merupakan peptida rantai lurus yang memiliki peran dalam regulasi glukosa melalui regulasi insulin hepatik. Ghrelin ialah hormone stimulan GH, GHS dihasilkan terbanyak di kelenjar osmotik yang ada dalam lambung. Ghrelin berfungsi sebagai pengatur penumpukan lemak ke dalam jaringan adiposa dan meningkatkan nafsu makan (William dkk, 2009).

2.5.2 Histologi Pankreas

Gambar 2.7. Gambaran sel normal pankreas (Sumber: Tendean dkk, 2017).

Organ pankreas terbagi atas eksokrine serta endokrine. Sel endokrine membentuk pulau Langerhans (Tallitsch *et al*, 2009). Pulau Langerhans mengelilingi jaringan ikat retikulin serta menempati antara asini, dibagian eksokrine pankreas (Gartner, 2012 *et al*; Mescher, 2010).

Bagian eksokrin dari pankreas dibagi atas lobus oleh beberapa jaringan ikat serta tak punya batas yang tebal (Gartner, 2012). Eksokrine mempunyai bagian yang terdiri dari sel asiner yang bentuknya piramid serta punya inti sel dibagian basalis. Karakternya punya sitoplasma bersifat basofilik di bagian basalis (Mescher, 2010).

2.5.3 Patologi Pankreas

Organ ini merupakan kelenjar tubuloalveolar, sebagian besar terletak berbatasan dengan duodenum. Berfungsi sebagai glandula eksokrin, berisi berbagai enzim yang memecah lipid (lipase dan fosfolipase), protein (tripsin dan aminotripsin) dan karbohidrat (amilase). Apabila terjadi disfungsi eksokrin pankreas maka akan terjadi gangguan pencernaan, banyak ditemukan pada anjing, biasanya disebabkan atrofi dan radang pankreatitis kronis. Insufisiensi pankreas pada pedet ditandai steatorea (jumlah lemak yang berlebihan pada feses), diare, berat badan menurun, polifagia (makan secara berlebihan). Nekrosis pankreatik dan pankreatitis dapat terjadi pada semua spesies. Nekrosis sel asiner eksokrin, paling sering disebabkan intoksikasi misal mikotoksin pada babi (Solfaine, 2019).

2.5.4 Histopatologi

1. Degenerasi

Respon sel yang berbentuk degenerasi atau retrogresif adalah bentuk cedera sel yang bersifat reversible. Kerusakan degenerasi sel merupakan manifestasi gangguan terhadap mitokondria, retikulum endoplasma, ribosom dan lisosom. Maka secara berurutan respon sel terhadap gangguan akan menyebabkan reaksi adaptasi misalnya hipertropi/hiperplasia/atropi, reaksi degenerasi bersifat reversible dan jika tidak segera di tangani akan menjadi irreversible berupa nekrosis. Saat terjadi degenerasi atau gangguan metabolisme sel yang menyebabkan perubahan lingkungan disekitar sel, perubahan struktur dan fungsi sel dan hambatan suplai nutrisi sel. Perubahan dan gangguan sel yang terjadi berupa degenerasi antara lain kebengkakan sel (*swelling*), degenerasi hidropik

(vacuolar), degenerasi melemak, degenerasi mucin, degenerasi mukus, degenerasi hialin, akumulasi amiloid, infiltrasi glikogen, akumulasi asam urat, klasifikasi dan pigmentasi..

Degenerasi pada sel pankreas pada pemeriksaan mikroskopis dibawah mikroskop terlihat banyaknya ruang kosong pada pulau langerhans dan tampak lebih membesar dan jika degenerasi melemak terlihat inti di tepi (Solfaine, 2019).

2. Infiltrasi Sel Radang

Inflamasi atau peradangan ialah bentuk terganggu pada sistem peredaran darah yang bersifat kompleks dan reaksi seluler tubuh dalam merespon agen pathogen ataupun iritasi tertentu. Pada jaringan yang mengalami peradangan, akan terjadi perubahan pada sistem sirkulasi, dimana akan terjadi vasokonstriksi atau dilatasi serta peningkatan permeabilitas endothelium (Solfaine, 2011). Pada reaksi peradangan, akan terjadi pelepasan mediator peradangan dari sel mast yang akan mengaktifkan komplemen dan bekerjasama dengan mediator peradangan. Terdapat beberapa bentuk sel radang yang berperan dalam proses inflamasi, yaitu :

- a. Neutrofil, diproduksi oleh organ hemopoietik (sumsum tulang) dibawa ke daerah peradangan melalui sirkulasi darah pada awal peradangan. Pada peradangan yang bersifat akut, infiltrasi neutrophil tidak hanya pada daerah radang tetapi juga meningkat jumlahnya dalam sirkulasi darah. Neutrophil merupakan respon utama terhadap peradangan

melalui sirkulasi darah dengan cara fagositosis kuman. Ukuran neutrophil berkisar $10 - 12 \mu\text{m}$.

- b. Eosinofil, merupakan sel radang yang ditemukan pada awal peradangan, sel radang ini juga diproduksi dari sumsum tulang masuk kedalam sirkulasi darah terutama dalam merespon terhadap peradangan oleh infestasi parasitic dan reaksi alergi. Ukurannya $10 - 15 \mu\text{m}$.
- c. Basofil (sel mast), merupakan sel radang yang bersifat non fagositik dan berhubungan dengan reaksi peradangan sub akut, sel ini dapat mensekresikan heparin. Ukuran sel $10-12 \mu\text{m}$ dan sulit diamati dengan pewarnaan rutin histologi.
- d. Limfosit, merupakan sel radang yang berfungsi dalam system kekebalan humoral dan produksi globulin antibody. Jumlah limfosit dalam sirkulasi dikontrol oleh sekresi kortek adrenal pituitary hormone. Respon sel radang ini terjadi pada waktu belakangan dan bertanggung jawab terhadap respon peradangan yang bersifat kronis dan infeksi viral. Ukuran selnya berkisar $7 - 12 \mu\text{m}$.
- e. Monosit, merupakan sel radang agranulosit yang menjadi precursor makrofag, osteoklas, mikroglia, dan sel lainnya. Makrofag berperan dalam proses fagositik antigen. Sel makrofag dibawa melalui pembuluh darah dan diproduksi didaerah radang yang berasal dari retikulo endothelia sel. Sel ini merespon setelah infiltrasi sel neutrophil

dan terjadi pada peradangan yang bersifat kronis (TBC dan paraTB).

Ukuran selnya 2 – 20 μm (Solfaine, 2019).

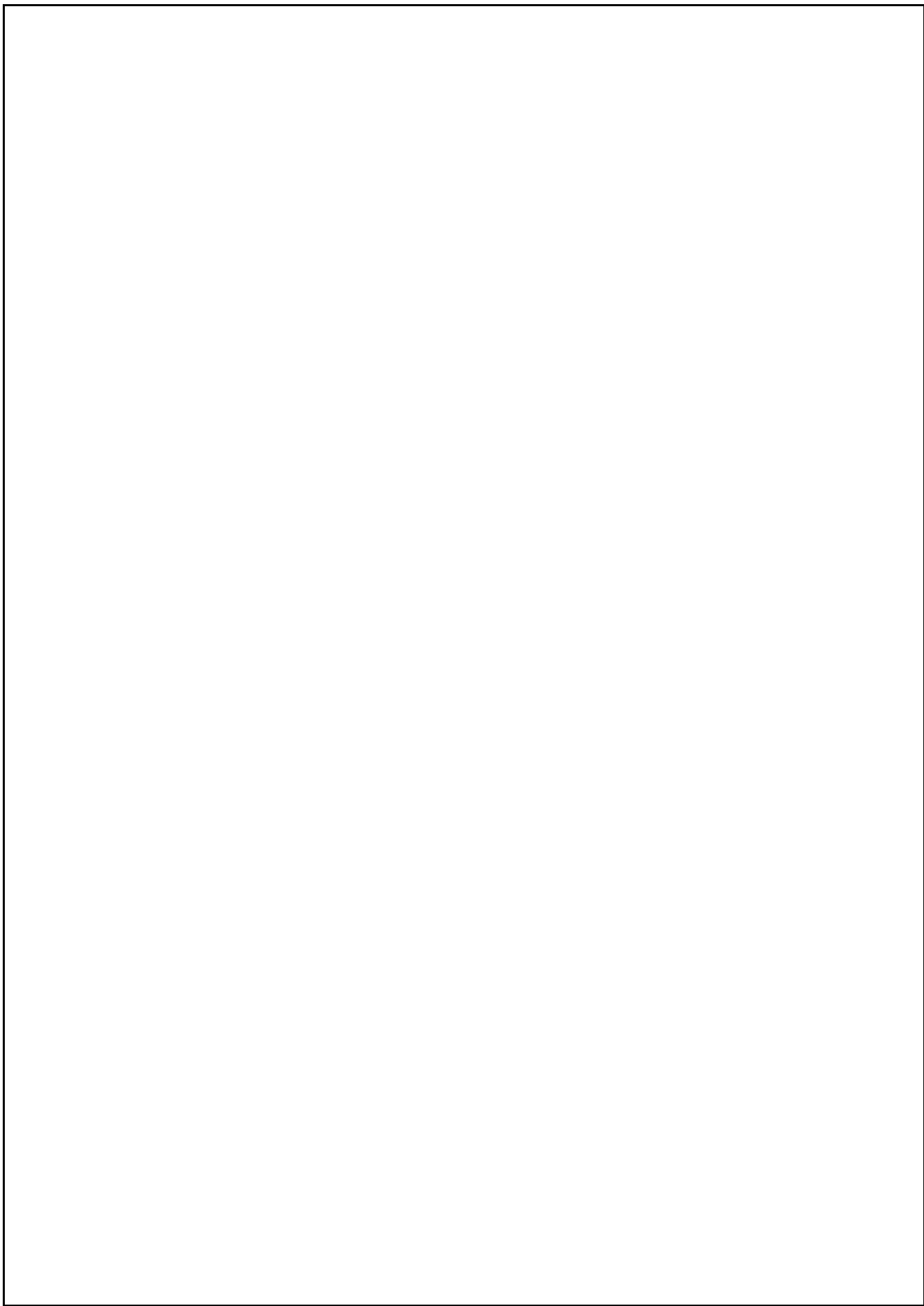
3. Nekrosis (Kematian)

Kematian sel adalah bentuk tahapan terakhir dari respon sel terhadap agen. Kejadian sebelumnya dalam respon adaptasi dan degenerasi secara seluler akan dapat berlanjut atau tidak dapat dicegah oleh sistem kekebalan tubuh. Kematian sel terbagi secara umum dapat diklasifikasikan atas tiga jenis:

- a. *Necrobiosis*, kematian sel yang fisiologi normal pada suatu jaringan tertentu, contohnya kematian periodik dari erytrosit, epitel vili usus dan ephitelium pada stratum terluar dari epidermis. Kematian sel secara cepat yang akan digantikan dengan regenerasi sel, contohnya pengelupasan kulit.
- b. Nekrosis, kematian sel sel patologis terhadap jaringan yang masih hidup. Nekrosis merupakan proses regenerasi yang sudah melanjut hingga melampaui reversibilitas suatu sel yang dapat merusak inti sel. Bersifat focal atau difuse pada kematian sel local yang tidak segera diganti dengan sel yang baru atau tidak ada penggantian sel baru maka akan bersifat patologis.
- c. Autolisis (*somatic death*) yaitu kematian sel dari seluruh jaringan setelah hewan mati.

Nekrosis dapat diklasifikasikan berdasarkan jenis penyebab, keparahan, lama waktu dan jenis jaringan yang terkena nekrosis. Pada sel nekrosis mengalami perubahan bersifat koloidal, disertai proses enzimatik dan infiltrasi leukosit. Sehingga gambaran makroskopis digunakan untuk membedakan jenis-jenis nekrosis. Jenis nekrosis berdasarkan lesi mikroskopis pada jaringan yang terkena antara lain: nekrosis koagulatif, nekrosis caseous, nekrosis liquefaktif, nekrosis lemak (Solfaine, 2019).

Nekrosis yang terjadi pada pankreas biasanya terlihat di bawah mikroskop sel alami kariolisis, sitoplasmaa alami disintegrasii, batasnya sel tak jelass da nada debris yang ada fragmentasi intii sertaa necrosis dengan inti piknotis (Suarsana dkk.,2010).



III. MATERI ¹METODE

3.1 Lok. dan Waktu

Penelitian dilaksanakan di Lab. Hewan Coba FK Unair, Laboratorium Farmakologi FKH Universitas Airlangga, Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran UNAIR dan Laboratorium Patologi FKH Universitas Wijaya Kusuma Surabaya. Penelitian ini dari bulan Maret-April 2020.

3.2 Materi

3.2.1 Bahan

Bahan sampel uji dalam penelitian ini 24 organ pankreas tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan. Bahan untuk pengujian laboratorium diantaranya Alokasin, Ekstrak Daun Kembang Bulan (*Tithonia Diversifolia*) Larutan Buffer Neural Formalin 10% (BNF), Alkohol, Xylol, Parafin Cair, Mayer Haematoxyline, Eosin, Permount, Lithium Carbonate Dan H₂O, Aquadest, Aquadest injeksi dan CMC Na 1%.

¹²3.2.2 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah kandang pemeliharaan Tikus Wistar, Sarung Tanan, Tepat Air dan Makn Tikus Wistar, Alat Gelas (Pyrex), Timbangan Hewan Uji, Timbangan Analitik, Gunting, Syring, *Tissue Processor*®, *Tissue-Tek Tech*®, *Tissue Casset*, *Scalpel*, *Blade*, Pot Sampel, Pinset, *Cool Box*, Pensil, *Bolpoint*, Label, Cetakan Blok, Rak Object Glass,

Mikrotom, Lemari Es, Inkubator, *Water Bath*, *Object Glass*, *Cover Glass*
Mikroskop, Glukometer, botol kosong, cawan penguap, kompor dan mortir
stemper.

3.2.3 Hewan Percobaan

Hewan uji digunakan tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar sebanyak 24 ekor dengan kisaran umur 2-3 bulan dan berat badan 150-200 gram. Penelitian menggunakan, 24 ekor tikus wistar jantan diadaptasikan selama 7 hari dan diberi perlakuan selama 10 hari, pada pemeriksaan klinis terlihat sehat dan tidak menunjukkan gejala sakit.

3.3 Metode

3.3.1 Jenis

Penelitian ini adalah *tru experimental laboratories* dengan Rancangan Aak Lengkap (RAL) dengan teknik pengambilan sampel dilakukan secara random/acak dengan 4 perlakuan.

3.3.2 Variabel Penelitian

Penelitian ini dari beberapa variabel, yaitu :

- Variabel bebas pada penelitian ini yaitu daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*).
- Variabel terikat pada penelitian ini adalah efek dari penurunan kadar glukosa darah oleh ekstrak daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) misalnya lesi pada

organ pankreas (nekrosis, degenerasi dan infiltrasi sel radang) akibat zat diabetogenik aloksan.

- c. Variabel terkendal yaitu berat badan, usia dan jenis kelamin tikus wistar (*Rattus norvegicus*).

3.4 Proseduiur

3.4.1 Perapan Samp Tikus

Hewan coba 24 ekor tikus wistar jantan yang berumur 2-3 bulan dengan berat badan 150-200 gram diperoleh dari Lab. Hewan Coba FK Unair. Masing-masing dipisahkan berdasarkan kelompok perlakuan. Kandang tikus berupa rak plastik tertutup kawat yang dilengkapi tempat makan dan minum serta diberi alas serbuk gergaji diberikan pakan standart serta minum secara *ad libitum*. Kondisi dalam kandang dengan, suhu udara pada suhu kamar (31-32°C), cahaya terkontrol dengan siklus 12 jam siang, 12 jam malam dan ventilasi yang cukup.

3.4.2 Pembuatan Ektrak Dau Kmbang Bulaen (*Tithonia diversifolia*)

Dau Kmbang Blan (*Tithonia diversifolia*) yg akan d ekstrakkan sebanyak 500g dalam keadaan kering. Kemudian digiling untuk menjadi dalam bentuk serbuk. Serbuk tersebut di maserasi dgn menunkan lartan etanl 96% . larutan maserasi ditambah berkali-kali sampai terlihat larutan bening. Larutan hasil maserasi disaring menggunakan kertas saring dan kapas, kemudian filtrate yang

diperoleh, dikentalkan menggunakan alat penguap berputar (*rotary evaporator*) yang dilengkapi penangas air dan pompa vakuum dengan temperatur penangas 60°C sampai bebas etanol. Ekstrak daun kembang bulan yang diperoleh diencerkan dengan CMCNa 1% setelah itu diberikan pada tikus sesuai dengan perlakuan. Proses maserasi dilakukan di Laboratorium Farmakologi FKH Unair.

3.4.3 Penginduksian Ekstrak daun kembang bulan pada Tikus

Tikus wistar diberikan ekstrak daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) secara peroral selama tujuh hari. Langkah yang dilakukan pertama di mulai dengan pengambilan ekstrak dengan sonde yang ujungnya terbuat dari karet, untuk mengencerkan ekstrak Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia*) dengan menggunakan larutan CMC Na 1%.

Menurut Sasmita (2017), vol. 5 cairan maksimal yang dapat diberikan per oral pada tikus 5 ml. konversi dosis dari orang Eropa dengan berat badan 70 kg pada tikus putih dengan berat badan 200 gr adalah 0,018. Berat badan rata-rata manusia Indonesia adalah 50kg. Dosis penggunaan daun *T. diversifolia* sebagai obat tradisional bagi masyarakat adalah 2 g. Dosis konversi tikus = $2000 \text{ mg} \times (70\text{kg}/50\text{kg}) \times 0,018 = 25,7 \text{ mg}/200 \text{ gr BB/ hari}$.

Pada penelitian ini digunakan dosis yang akan diberikan pada setiap tikus adalah 100 mg/kg BB untuk P2 dan dosis 200 mg/kg BB untuk P3 selama 7 hari.

Perhitungan dosis

$$\begin{aligned}
 \text{Dosis Tikus (200g)} &= 100\text{mg/kgBB} \times 200\text{gBB} \\
 &= 100\text{mg/kg BB} \times 0,2 \\
 &= 20 \text{ mg}
 \end{aligned}$$

Tikus berat badan 200g, menggunakan dosis 20mg. Pada penelitian ini terdapat kelompok kontrol normal dan negatif. Kelompok yang di berikan ekstrak daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) yaitu kelompok P2 dan P3.

- a) Dosis untuk tikus kelompok P2 adalah 20 mg/ 200gBB
- b) Dosis untuk tiap tikus kelompok P3 adalah $20 \times 2\text{mg} = 40 \text{ mg} / 200\text{gBB}$

Volume ekstrak daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) diberikan sebanyak 1 ml yang merupakan volume yang boleh diberikan berdasarkan pada volume normal lambung tikus yaitu 3-5 ml. Jika volume melebihi lambung maka akan berakibat dilatasi lambung secara akut yang dapat menyebabkan robeknya saluran cerna (Jiwintarum dkk, 2017).

3.4.4 Proedur Pemberian Aloksan

Aloksan digunakan sebagai zat atau senyawa diabetogenik sehingga dapat menimbulkan hiperglikemik pada hewan coba atau tikus. Aloksan terbukti dapat menimbulkan diabetes melitus dengan cara merusak sel β pankreas sehingga pankreas tidak dapat menghasilkan insulin yang cukup. Dosis Aloksan yang diberikan setiap tikus percobaan dari P1, P2 dan P3 diberikan dosis 100 mg/kgBB. Pembuatan aloksan dengan ditambahkan aquadest injeksi karena nantinya zat diabetogenik tersebut akan disuntikkan secara intraperitoneal. Berat tikus yang

digunakan dalam penelitian adalah 150g sampai 200g, dibawah ini contoh perhitungan dosis aloksan, jika berat tikus 200g maka dosis perekor tikus sebesar $200\text{ g} = 0,2\text{ kg}$, maka $100\text{ mg/kgBB} \times 0,2\text{kg} = 20\text{ mg}$ (perekor tikus) pada P1, P2 dan P3 di berikan aloksan selama tiga hari secara intraperitoneal dan diberikan ekstrak daun kembang bulan secara per oral.

Aloksan bersifat diabetogenik jika diberikan secara parental , baik melalui rute intravena, intraperitoneal atau subcutan (Rohilla dkk, 2012). Rute pemberian yang dilakukan secara intraperitoneal dikarenakan lebih ditoleransi oleh tikus.

Penggunaan dosis 120 mg/kg BB Selma 12 hari mengakibatkan Neogenesis dan Regenerasi pankreas, dalam penelitian tersebut menyatakan bahwa akan terjadi peningkatan glukosa darah yang dapat kembali normal pada waktu beberapa bulan bila diberikan aloksan dengan dosis 140 mg/kg BB (Yuriska dkk, 2009).

3.4.5 Prosedur Perlakuan

Tikus berumur dua sampai tiga bulan sebanyak 24 ekor dengan berat badan 150-200 gram sebanyak, yang dibagi dalam dalam 4 kelompok yang dilakukan selama empat belas hari. Macam perlakuan sebagai berikut:

P0= Diberikan aquades setiap hari secara per oral (kontrol).

P1= Diberikan aloksan 100 mg/kgBB per tikus secara peritoneal pada selama 7 hari. Kemudian dihari ke 8-14 diberikan suspensi CMC Na 1%.

P2= Diberikan aloksan 100 mg/kgBB per tikus secara peritoneal selama 7 hari.
Kemudian di hari ke 8 sampai hari ke 14 di berikan ekstrak daun kembang bulan dengan dosis 100 mg/kg BB.

P3= Diberikan aloksan 100 mg/kgBB per tikus secara peritoneal selama 7 hari.
Kemudian di hari ke 8 sampai hari ke 14 di berikan ekstrak daun kembang bulan dengan dosis 200 mg/kg BB.

Pada pemberian aloksan hanya di lakukan pada hari ke 1 setelah itu di tes gulanya menggunakan alat cek gula darah atau disebut *blood glucose meter*.
Berdasarkan Wolfenshon and Lloyd, (2013) kadar gula darah normal 50-135 mg/dL dan dikatakan terkena diabetes lebih dari 150 mg/dL. Terdapat juga menurut Oktaria, (2013) tikus atau hewan lain dikatakan diabetes dengan kadar gula darah lebih dari 200 mg/dL.

Besar sampel dihitung berdasarkan rumus anova yaitu :

$$DF = N - k = kn - k = k(n - 1)$$

Dimana, dapat diperoleh N merupakan hasil total sampel penelitian, k diperoleh dari jumlah kelompok percobaan dan n adalah jumlah sampel per kelompok, kemudian didapatkan hasil dari rumus tersebut yaitu :

$$n = DF/k + 1$$

Keterangan :

¹⁴
 n = jumlah sampel tiap kelompok .

k = jumlah kelompok percobaan pada penelitian.

DF = jumlah sampel minimum dan maksimum tiap kelompok (nilai kelompok minimum 10 dan kelompok maksimum 20) (Arifin dan Zahiruddin, 2017).

Penelitian ini terdapat empat kelompok percobaan kemudian dilakukan perhitungan sebagai berikut:

²³
Maksimum $n = DF/k + 1$

$$n = 20 / k + 1$$

$$n = 20/4 + 1$$

$$n = 6$$

jadi, total sampel yang digunakan pada kelompok maksimum setiap kelompoknya ada ¹⁴6

Maksimum $N = \text{maksimum } n \times k$

$$N = 6 \times 4$$

$$N = 24$$

¹⁶
 Jadi, sampel yang digunakan pada kelompok maksimum adalah 24 ekor tikus dari populasi yang ada 24.

²³
Minimum $n = DF/k+1$

$$= 10/k + 1$$

$$n = 10/4 + 1$$

$$= 4$$

Jadi, sampel hewan yang digunakan untuk penelitian setiap sampel dalam kelompok minimum ada 4.

$$^{14} \text{Minimum } N = \text{minimum } n \times k$$

$$N = 4 \times 4$$

$$N = 16$$

Jadi, sampel yang di gunakan pada kelompok minimum ada 16.

3.4.6 Teknik Pengambilan Sampel

Empat belas hari setelah perlakuan, dilakukan pembedahan secara laparotomi pada tikus yang telah dinekropsi dan dieutanasi dengan ether secara inhalasi dengan cara setiap interval 5 menit suntikan 0,2 ml eter kedalam kapas kemudian masukkan kapas tersebut kedalam aquarium kecil yang tertutup dan tikus dimasukkan kedalamnya dan lakukan setiap 5 menit sampai semua tikus mati (Yanti dkk, 2015). Mengambil organ pankreasnya. Organ yang diperoleh kemudian difiksasi kedalam Buffer Neutral Formalin (BNF) 10% sebelum

akhirnya dibuat preparat histopatologi dengan pewarnaan *Hematoxyline Eosin* (HE) untuk pemeriksaan secara mikroskopik.

3.4.7 Pembacaan Slide

Slide hasil penelitian yang sudah dalam bentuk preparat ⁴ diperiksa di bawah mikroskop cahaya dengan perbesaran 400X. Preparat histopatologi di lakukan pembacaan di Lab. Anatomi Fakultas Kedokteran UGM dan pembacaan dilakukan oleh ahli patologi.

3.4.8 Cara Skoring Histopatologi Nekrosis, Degenerasi dan Inti Sel Radang pada Sel Pankreas

Pengamatan perubahan histopatologi (degenerasi, nekrosis dan infiltrasi sel radang) dilakukan secara deskriptif pada satu potong jaringan (sediaan) dari setiap pankreas tikus percobaan. Pada setiap sediaan, pengamatan dilakukan pada 10 lapang pandang yang dipilih secara acak, kemudian dihitung jumlah perubahan yang ditemukan.

Metode skoring yang diamati dalam perubaan histopatologi dilihat dari derajat kerusakan pada jumlah dari semua jenis lesi yang terjadi, kerusakan tersebut di berikan skor dari 0 hingga 10. Data tersebut diperoleh dari gambaran histopatologi yang dianalisis dengan mikroskop cahaya oleh ahli patologi (Solfaine, 2019).

Lesi- lesi yang diamati berdasarkan parameter yang akan di teliti antara lain yaitu:

1. Degenerasi

Dikategorikan dalam lima skala antara lain yaitu :

- a) Skor 0 : jika tidak ditemukan perubahan degeneratif
- b) Skor 1: jika jumlah sel degeneratif dengan derajat kerusakan ($< 1-25\%$) dari seluruh LP (Lapang Pandang).
- c) Skor 2: jika jumlah sel degeneratif dengan derajat kerusakan ($26-50\%$) dari seluruh LP (Lapang Pandang).
- d) Skor 3: jika jumlah sel dengan derajat kerusakan ($51\% - 75\%$) dari seluruh LP (Lapang Pandang).
- e) Skor 4: jika jumlah sel degeneratif > 76 dari seluruh LP

2. Nekrosis

Dikategorikan dalam 5 skala antara lain yaitu :

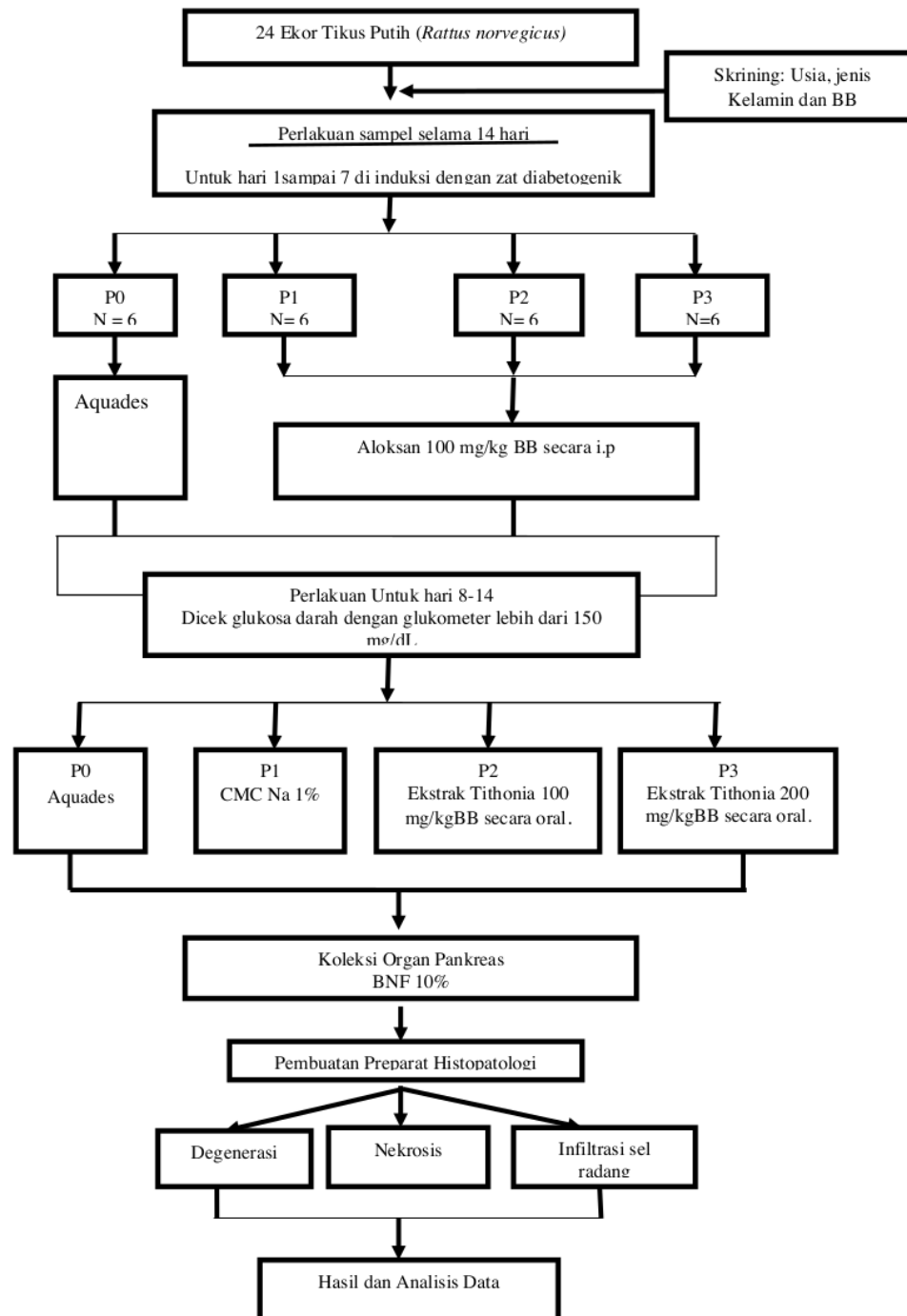
- a) Skor 0 : tidak terjadi perubahan nekrotik
- b) Skor 2 : jika jumlah sel nekrotik $< 25\%$ dari seluruh LP.
- c) Skor 4 : jika jumlah sel nekrotik antara $26\%-50\%$ dari seluruh LP.
- d) Skor 6 : jika jumlah sel nekrotik antara $51\% - 75\%$ dari seluruh LP.
- e) Skor 8 : jika jumlah sel nekrotik 76% dari seluruh LP.

3. Sel Radang

Dikategorikan dalam 5 skala antara lain yaitu :

- a) Skor 0 : jika tidak ditemukan sel raang pada seluruh ruang iterstitial pankreas.
- b) Skor 1 : jika jumlah sel radang < 10 pada seluruh ruang interstitial pankreas.
- c) Skor 2 : jika jumlah sel radang antara 11-50 pada seluruh ruang interstitial pankreas.
- d) Skor 3: jika jumlah sel radang antara 51-100 pada seluruh ruang interstitial pankreas.
- e) Skor 4 : jika jumlah sel radang > 100 pada seluruh ruang interstitial pankreas.

3.4.9 Kerangka Penelitian



3.4.10 ¹ Analisis Data

Data yang diperoleh dari hasil pengamatan histopatologi pankreas dibawah mikroskop adalah data primer, ¹ baik dari kelompok perlakuan maupun dari kelompok kontrol. ¹ Data yang diperoleh berupa data kualitatif dan akan dirubah menjadi data kuantitatif dengan pemberian skoring yan sesuai dengan parameter. Data ini menggunakan data non parametrik. Data pengamatan degenerasi, nekrosis dan infiltrasi sel radang yang diperoleh dianalisis menggunakan ¹⁹ uji Kruskal-Wallis untuk membandingkan antar perlakuan dari masing – masing sampel dan pengamatan. Hipotesis dianggap bermakna apabila $P > 0.05$. Apabila di temukan hasil yang berbeda nyata ⁴ dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney untuk mengetahui perbedaan tiap perlakuan (Akrom dkk, 2014).

IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil

4.1.1 Ekstraksi daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*)

Berdasarkan hasil penapisan fitokimia ekstrak daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) kandungan flavonoid, saponin, tanin, sesquiterpen dapat di lihat di tabel 4.1

Tabel 4.1. Hasil analisis kandungan senyawa flavonoid, saponin, tanin dan sesquiterpen data dianalisis secara kuantitatif.

Senyawa	Kandungan %
Flavonoid	2,86%
Saponin	2,10%
Tanin	4,03%
Sesquiterpen	1,98%

4.1.2 Kadar Gula Darah

Tabel 4.2 Kadar Gula Darah

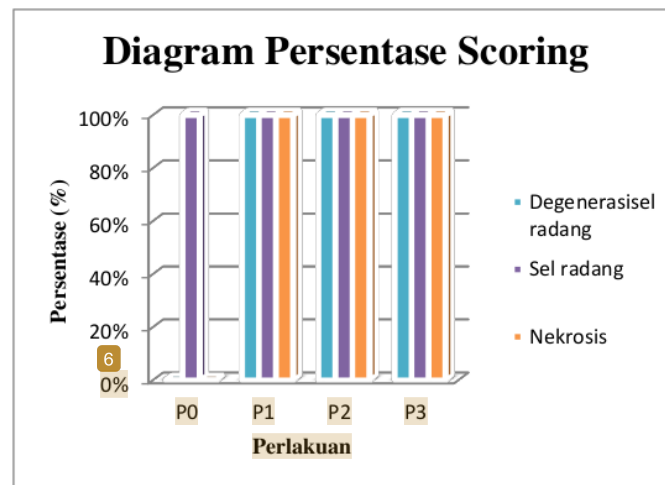
Perlakuan	Aloksan + CMC Na 1% Rata-rata $\pm$ Std. Deviation	Aloksan +Ekstrak Rata-rata $\pm$ Std. Deviation
P0	111.1 $\pm$ 17.371	85.64 $\pm$ 20.471
P1	328.8 $\pm$ 144.465	150.1 $\pm$ 49.422
P2	240.5 $\pm$ 159.425	87.17 $\pm$ 8.819
P3	313.6 $\pm$ 164.018	82.33 $\pm$ 7.967
Total	248.5 $\pm$ 153.962	101.3 $\pm$ 38.542

4.1.3 Presentase Skoring Pemeriksaan Histopatologi Pankreas Yang Di Induksi Aloksan Dan Ekstrak Daun Kembang Bulan (*Tithonia Diversifolia*)

Tabel 4.3 Persentase (%) hasil skoring pemeriksaan histopatologi kelompok kontrol, perlakuan I, perlakuan II, perlakuan III.

Kelompok	Degenerasi	Sel Radang	Nekrosis
P0	0%	100%	100%
P1	100%	100%	100%
P2	100%	100%	100%
P3	100%	100%	100%

Data skoring diatas telah didapatkan, kemudian akan dibuat diagram batang untuk diamati tiap derajat kerusakan agar mempermudah dalam menganalisis tiap perubahan lesi yang terjadi.



Gambar 4.1. Diagram persentase Scoring Organ Pankreas Setelah dilakukan perlakuan kontrol, P1, P2 dan P3.

4.1.4 Analisis Uji Statistik Hasil Pengamatan

1. Uji *Kruskal Wallis*

Data yang telah di peroleh dari penelitian kemudian dianalisis menggunakan *Statistika Program For Social Science* (SPSS) metode *kruskal wallis* untuk menentukan perbedaan data pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

Adapun hasil uji *kruskal wallis* untuk data pengamatan pada penelitian, sebagai berikut :

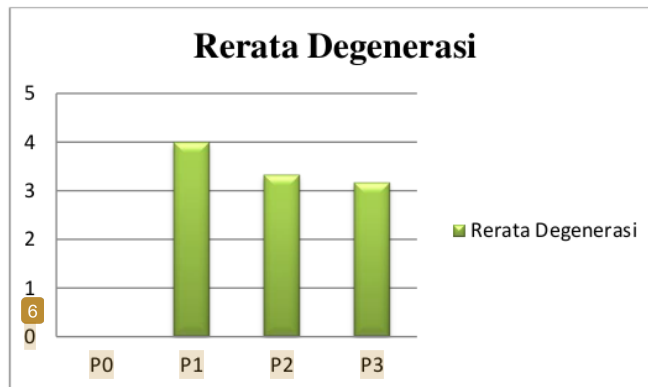
Tabel 4.4 Uji *Kruskal Wallis*, degenerasi.

Perlakuan	Mean ± Standar Deviasi
P0	.00 ± .000 ^a
P1	4.00 ± .000 ^b
P2	3.33 ± .816 ^b
P3	3.17 ± .753 ^c
Total	2.63 ± 1.6633

Keterangan :

Apabila nilai Sig $P > 0.05$, maka tidak ada perbedaan antar perlakuan. Apabila nilai sig. < 0.05 , maka terdapat perbedaan yang signifikan pada rata-rata peradangan antar kelompok kontrol dengan perlakuan. Berdasarkan pengujian yang dilakukan pada uji untuk degenerasi nilai Sig 0,001 maka ($P < 0,001$) maka terdapat perbedaan yang sangat signifikan antar perlakuan, atau dapat di simpulkan jika P0 kontrol dengan Perlakuan ada perbedaan, P0 dengan P1 berbeda, P1 dengan P2 tidak berbeda, P2 dengan P3 berbeda. Sehingga H_0 di

tolak dan H_1 diterima. Untuk mengetahui perbedaan yang lebih signifikan dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney.



Gambar 4.2 Diagram rerata degenerasi di dapat dari uji *kruskal wallis*

Tabel 4.5 Ranking Degenerasi

Ranks			
	Perlakuan	N	Mean Rank
Degenerasi	P0 (IPemberian Aquades)	6	3.50
	P1 (Pemberian CMC Na 1%)	6	19.00
	P2 (Ekstrak Tithonia)	6	14.42
	P3 (Ekstrak Tithonia)	6	13.08
	Total	24	

Keterangan :

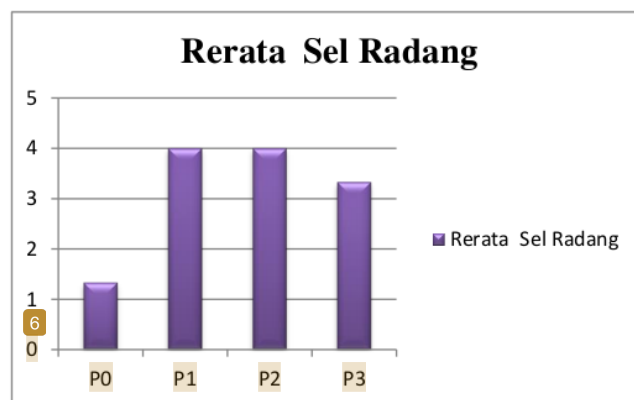
Hasil uji *kruskal wallis* pada tabel ranks di atas yang menunjukkan bahwa kerusakan degenerasi dengan nilai awal P0 sebesar 3,50 setelah diberikan perlakuan menggunakan aloksan dan CMC Na1% menjadi 19,00 kemudian untuk perlakuan P2 dengan menggunakan ekstrak daun kembang bulan dengan dosis 100mg/kg BB menjadi 14,42 dan untuk perlakuan P3 dengan menggunakan ekstrak daun kembang bulan dengan dosis 200mg/kgBB menjadi 13,08.

Tabel 4.6 Uji *Kruskal Wallis*, Sel radang

Perlakuan	Mean $\pm$ Standar Deviasi
P0	1.33 $\pm$.516 ^a
P1	4.00 $\pm$.000 ^b
P2	4.00 $\pm$.000 ^b
P3	3.33 $\pm$.516 ^b
Total	3.17 $\pm$ 1.167

Keterangan:

1 Apabila nilai Sig $P > 0.05$, maka tidak ada perbedaan antar perlakuan. 1 Apabila nilai sig. $P < 0.05$, maka terdapat perbedaan yang signifikan pada rata-rata peradangan antar perlakuan kontrol dan perlakuan. Berdasarkan pengujian yang dilakukan pada uji untuk sel radang nilai Sig 0,000 maka ($P < 0,001$) 31 maka terdapat perbedaan yang sangat signifikan antar perlakuan. Atau dapat disimpulkan P0 kontrol dengan P perlakuan berbeda, tetapi antar perlakuan tidak berbeda.. 18 Sehingga H0 di tolak dan H1 diterima. Untuk mengetahui perbedaan yang lebih signifikan dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney. 17

**Gambar 4.3** Diagram rerata sel radang didapat dari uji *kruskal wallis*.

Tabel 4.7 Ranking Sel Radang

Ranks			
	Perlakuan	N	Mean Rank
Sel Radang	P0 ([Pemberian Aquades)	6	3.50
	P1 (Pemberian CMC Na 1%)	6	17.50
	P2 (Ekstrak Tithonia)	6	17.50
	P3 (Ekstrak Tithonia)	6	11.50
	Total	24	

Keterangan:

⁹ Hasil uji *kruskal wallis* pada tabel ranks di atas yang menunjukkan bahwa kerusakan degenerasi dengan nilai awal P0 sebesar 3,50 setelah diberikan perlakuan menggunakan aloksan dan CMC Na1% menjadi 17.50 kemudian untuk perlakuan P2 dengan menggunakan ² ekstrak daun kembang bulan dengan dosis 100mg/kg BB menjadi 17.50 dan untuk perlakuan P3 dengan menggunakan ekstrak daun kembang bulan dengan dosis 200mg/kgBB menjadi 11.50.

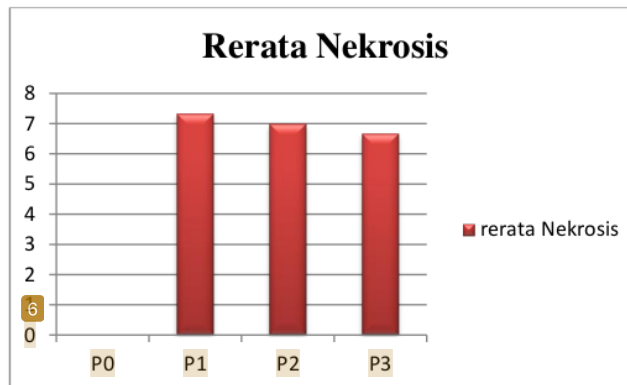
Tabel 4.8 Uji *Kruskal Wallis*, Nekrosis

Perlakuan	Mean ±Standar Deviasi
P0	.00 ± .000 ^a
P1	7.33 ± 1.033 ^b
P2	7.00 ± 1.095 ^b
P3	6.67 ± 1.033 ^b
Total	5.25 ± 3.220

Keterangan:

Apabila nilai Sig ²² $P > 0.05$, maka tidak ada perbedaan antar perlakuan. Apabila nilai sig. ¹ $P < 0.05$, maka terdapat perbedaan yang signifikan antar perlakuan. Berdasarkan pengujian yang dilakukan pada uji untuk nekrosis nilai Sig 0,002 maka ⁹ ($P < 0.05$) maka terdapat perbedaan yang signifikan apada rata-rata peradangan antar kelompok kontrol dan kelompok perlakuan, atau dapat disimpulkan P0 dengan antar perlakuan berbeda tetapi antar perlakuan tidak

berbeda. Sehingga H_0 di tolak dan H_1 diterima. Untuk mengetahui perbedaan yang lebih signifikan dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney.



Gambar 4.4. Diagram nekrosis didapat dari tabel *kruskal wallis*.

Tabel 4.9 Ranking Nekrosis

Ranks			
	Perlakuan	N	Mean Rank
Nekrosis	P0 (Pemberian Aquades)	6	3.50
	P1 (Pemberian CMC Na 1%)	6	17.00
	P2 (Ekstrak Tithonia)	6	15.50
	P3 (Ekstrak Tithonia)	6	14.00
	Total	24	

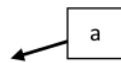
Keterangan:

Hasil uji *kruskal wallis* pada tabel ranks di atas yang menunjukkan bahwa kerusakan degenerasi dengan nilai awal P0 sebesar 3,50 setelah diberikan perlakuan menggunakan aloksan dan CMC Na1% menjadi 17.00 kemudian untuk perlakuan P2 dengan menggunakan ekstrak daun kembang bulan dengan dosis 100mg/kg BB menjadi 15.50 dan untuk perlakuan P3 dengan menggunakan ekstrak daun kembang bulan dengan dosis 200mg/kgBB menjadi 14.00.

4.1.5 Gambaran Histopatologi Pankreas

Berikut adalah gambaran histopatologi pankreas tikus wistar (*rattus norvegicus*) percobaan ¹³ yang diinduksi aloksan dan ekstrak daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) dengan pewarnaan HE (*Haematoxylin Eosin*) pada kelompok perlakuan P0, P1, P2, P3.

1. Kelompok normal (P0)



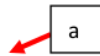
Gambar 4.5. Gambaran Histopatologi pankreas pada kelompok kontrol yang menunjukkan (a) pulau langerhans normal (*Haematoxylin Eosin*: 40X)



Gambar 4.6 Gambaran histopatologi pankreas pada kelompok kontrol (P0) yang menunjukkan (b) sel normal (*Haematoxylin eosin:40X*).

2. Degenerasi

Gambar 4.7 Gambaran histopatologi pankreas pada kelompok perlakuan (P2) yang menunjukkan (a) degenerasi. (*Haematoxylin eosin: 40X*).

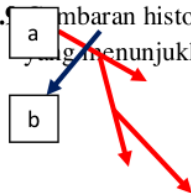


3. Sel Radang

Gambar 4.8 Gambaran histopatologi pankreas pada kelompok perlakuan (P1) yang menunjukkan (a) sel radang. (*Haematoxylin eosin: 40X*).

4. Nekrosis

Gambar 4.9 Gambaran histopatologi pankreas pada kelompok perlakuan (P2) yang menunjukkan (a) piknosis (b) sel yang mengalami regenerasi.



Gambar 4.10 Gambaran histopatologi pankreas pada kelompok perlakuan (P2) yang menunjukkan (b) karioreksis (c) kariolisis.

4.2 Pembahasan

4.2.1 Ekstraksi Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia*)

Pada tabel 4.1 di data hasil terdapat besar persen senyawa flavonoid, saponin, tanin dan sesquiterpen. Menurut Chon *et al* (2000) yang memiliki peran antidiabetik atau antihiperglikemik pada kandungan ekstrak daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) yaitu flavonoid dan suskuiterpen. Dimana dari hasil analisis fitokimia secara kuantitatif di dapatkan senyawa flavonoid memiliki nilai 2.86%

dan suskuitepen memiliki nilai 1.98% dimana nilai itu adalah nilai yang cukup besar, untuk mengatasi diabetes melitus.

Pada tabel 4.1 juga diketahui nilai senyawa dari tanin dan saponin, dimana nilai tanin 4.03% dan saponin 2.10%. fungsi tanin sebagai penghambat α -glukosidase yang bermanfaat untuk menunda absorpsi glukosa setelah makan sehingga menghambat kondisi hiperglikemia postprandial. Enzim α -glukosidase meliputi maltase, isomaltase, sukrase, laktase, dan α -dekstrinase. Karbohidrat akan dicerna oleh enzim didalam mulut dan usus menjadi gula yang lebih sederhana yang kemudian akan diserap kedalam tubuh dan meningkatkan kadar gula darah (Eryuda, 2016).

4.2.2 Kosentrasi Gula Darah

Kadar gula darah normal tikus menurut Wolfenshon dan Lloyd, (2013) kadar gula darah normal 50-135mg/dL dan dikatakan terkena diabetes mellitus lebih dari 150 mg/dL. Pada tikus uji rerata kadar gula darah pada tikus uji setelah diberikan perlakuan aloksan 100mg/kgBB P1 (328.8), P2 (240.5), P3 (313.6) pada pemberian zat diabetogenik aloksan menunjukkan kadar gula darah tikus meningkat melebihi 135mg/dL sehingga dapat dikatakan tikus uji mengalami diabetes mellitus sedangkan untuk perlakuan setelah diberikan ekstrak mengalami penurunan sehingga P1 (158,6), P2 (87,7), P3 (82,3) pada pemberian ekstrak mengalami penurunan gula darah hingga dibawah 135mg/dL.

4.2.3 Penilaian hasil histopatologi pankreas pada tikus hewan coba pada perlakuan P0,P1, P2, P3.

Pemeriksaan histopatologi pankreas tikus uji yang mana diamati lesi - lesinya yaitu degenerasi, sel radang dan nekrosis.

a. Degenerasi

Lesi degenerasi pada perlakuan P0 tidak di temukan tetapi di perlakuan P1,P2, dan P3 ditemukan degenerasi setelah diberikan perlakuan dengan aloksan dan daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) untuk scor tertinggi perlakuan yang mengalami degenerasi adalah P1 dengan bobot scor 4 dengan nilai presentase (100%) dimana P1 adalah perlakuan yang diberikan aloksan 100mg/kgBB selama 7 hari dan CMC Na 1% selama 7 hari setelah dikatakan tikus mengalami diabetes mellitus, untuk P2 yang mengalami degenerasi rerata nilai scornya 3.3 dengan nilai presentase (100%) dan masih terdapat sel normal yang ditemukan, dimana P2 ini adalah perlakuan yang diberikan aloksan 100mg/kgBB dan Ekstrak daun kembang bulan 100mg/kgBB setelah dikatakan hewan uji mengalami diabetes mellitus, kemudian P3 memiliki bobot scor terendah yaitu 3.1 dengan nilai presentase (100%) dimana P3 adalah perlakuan yang diberikan aloksan 100mg/kgBB dan Ekstrak daun kembang bulan 200mg/kgBB. Sehingga dapat disimpulkan untuk degenerasi yang paling efektif adalah pemberian ekstrak daun kembang bulan 200mg/kgBB.

³ Pengamatan terhadap histopatologi pankreas difokuskan pada kejadian degenerasi, sel radang dan nekrosis. Pengamatan pada kelompok kontrol tidak ditemukan degenerasi dan nekrosis, sedangkan sel radang ditemukan sedikit. Kejadian yang parah di tujukan pada perlakuan P1 dengan diberikan aloksan 100mg/kgBB dengan CMC Na 1%. Degenerasi sendiri adalah degenerasi hidropik ditandai dengan sitoplasma ¹⁶ mengalami vakuolisasi dan vakuola nampak jernih karena sel menerima cairan lebih banyak dari normalnya dan terakumulasi di dalam sitoplasma sel sehingga sel membengkak, sedangkan degenerasi lemak adalah sebagai tanda keadaan resistensi insulin dan mengakibatkan terjadinya inflamasi melalui aktivasi beberapa sitokin (Istikhomah dan Lisdiana, 2015).

b. Sel Radang

Lesi Sel radang yang paling sedikit di temukan adalah pada perlakuan P0 dengan bobot scor rerata 1.1 yang hanya diberikan aquades dan makan, P1 dan P2 ditemukan banyak sel radang dan bobot scor paling tinggi di pembuluh darah khususnya dimana P1 dengan scor 4 dan presentase (100%) adalah perlakuan yang diberikan Aloksan 100mg/kgBB dan CMC Na 1% dan P2 dengan scor 4 dan presentase (100%) adalah perlakuan yang diberikan aloksan 100mg/kgBB dan ekstrak daun kembang bulan 100mg/kgBB sedangkan pada P3 dengan scor sel radang yang di temukan memiliki bobot scor 3.3, dimana P3 adalah perlakuan yang diberikan aloksan 100mg/kgBB dan ekstrak daun kembang bulan 200mg/kgBB.

c. Nekrosis

Lesi Nekrosis pada perlakuan P0 tidak ditemukan adanya inti sel mengalami (piknosis, karioreksis dan kariolisis) dimana hanya diberikan aquades tanpa perlakuan. P1 menunjukkan scor yang paling tinggi yang diberikan perlakuan aloksan 100mg/kgBB dan CMC Na1% dengan scor 7.3 dengan presentase (100%), kemudian untuk P2 juga terdapat jumlah nekrosis yang tinggi yang scornya 7 dengan presentase (100%) dimana diberikan perlakuan aloksan 100mg/kgBB dan ekstrak daun kembang bulan 200mg/kgBB, kemudian untuk P3 adalah scor paling rendah yaitu 6.6 dengan presentase (100%) dengan pemberian aloksan 100mg/kgBB dan ekstrak daun kembang bulan 200mg/kgBB. Nekrosis adalah kematian sel atau jaringan dimana inti sel mengalami karioreksis, kariolisis, inti sel lebih padat atau piknosis (Palupi, 2012). Penurunan pada kelompok P3 dengan pemberian ekstrak dosis 200mg/kgBB.

Setelah pengobatan dengan ekstrak daun kembang bulan ditemukan degenerasi, sel radang dan nekrosis ³ berkurang secara signifikan ($P < 0.05$) terutama pada kelompok dosis 200mg/kgBB dan 100mg/kgBB ³ adanya sel asinar pankreas yang tersebar di beberapa bagian jaringan pankreas yang menandakan terjadinya proses pembentukan baru sel β pankreas. Pankreas tikus diabetes mellitus yang diinduksi aloksan memperlihatkan adanya degenerasi, sel radang dan nekrosis terutama pada kelenjar eksokrin, pulau langerhans, dan disekitar pembuluh darah,

sedangkan pada kelompok pengobatan dengan ekstrak daun kembang bulan kejadian tersebut lebih sedikit.

³ Perbaikan kerusakan pankreas diduga disebabkan oleh aktivitas senyawa aktif dalam ¹⁰ ekstrak daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) yaitu flavonoid, siskuitерpen, ³ alkaloid, saponin dan ³ tanin. Adanya aktivitas ³ antiinflamasi senyawa flavonoid serta aktivitas antioksidan dapat mencegah kerusakan sel β lebih lanjut. Alkaloid di dalam ³ ekstrak daun kembang bulan berperan meregenerasi sel dengan memulihkan sel β pankreas yang mengalami kerusakan parsial (Palupi, 2012). ³ Pulihnya sel beta pankreas diharapkan akan memulihkan fungsinya dalam memproduksi hormon insulin. Peningkatan jumlah insulin di dalam tubuh akan meningkatkan jumlah glukosa darah yang masuk kedalam sel, sehingga terjadi penurunan kadar glukosa darah.

V. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan yang disampaikan dapat disimpulkan bahwa:

1. Pemberian induksi aloksan melalui i.p 100mg/kgBB dan ekstrak daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) 100mg/kgBB dan 200mg/kgBB memiliki pengaruh terhadap gambaran histopatologi degenerasi sel pankreas tikus putih (*Rattus norvegicus*) dengan pewarnaan HE. Pemberian ekstrak daun kembang bulan mampu menurunkan jumlah kerusakan degenerasi dan signifikasi atau berbeda nyata pada setiap perlakuan dengan uji *kruskal wallis* P0 dengan semua perlakuan berbeda, P1 dengan P2 tidak berbeda, sedangkan P2 dengan P3 berbeda.
2. Pemberian induksi aloksan melalui i.p 100mg/kgBB dan ekstrak daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) 100mg/kgBB dan 200mg/kgBB memiliki pengaruh terhadap gambaran histopatologi sel radang pankreas tikus putih (*rattus norvegicus*) dengan pewarnaan HE. Pemberian ekstrak daun kembang bulan mampu menurunkan jumlah sel radang pada pankreas dan signifikan atau berbeda nyata pada setiap perlakuan dengan uji *kruskal wallis* P0 dengan semua perlakuan berbeda tetapi antar perlakuan tidak berbeda.
3. Pemberian induksi aloksan melalui i.p 100mg/kgBB dan ekstrak daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) 100mg/kgBB dan 200mg/kgBB

memiliki pengaruh ⁴ terhadap gambaran histopatologi nekrosis sel pankreas tikus putih (*Rattus norvegicus*) dengan pewarnaan HE. Pemberian ekstrak daun kembang bulan mampu menurunkan jumlah kerusakan nekrosis dan signifikan atau berbeda nyata pada setiap perlakuan dengan uji *kruskal wallis* P0 dengan antar perlakuan berbeda, tetapi antar perlakuan tidak berbeda.

5.2 Saran

Berdasarkan kesimpulan yang disampaikan penulis menyarankan :

1. Perlu adanya penambahan waktu dan dosis ekstrak daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) supaya tingkat kesembuhan baik dan jaringan yang rusak dapat kembali normal.

ORIGINALITY REPORT

16%

SIMILARITY INDEX

13%

INTERNET SOURCES

2%

PUBLICATIONS

9%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

www.scribd.com

Internet Source

2%

2

repository.unair.ac.id

Internet Source

2%

3

media.neliti.com

Internet Source

1%

4

id.123dok.com

Internet Source

1%

5

journal.bio.unsoed.ac.id

Internet Source

1%

6

etheses.uin-malang.ac.id

Internet Source

1%

7

juke.kedokteran.unila.ac.id

Internet Source

1%

8

Submitted to Universitas PGRI Adi Buana
Surabaya

Student Paper

1%

9

Submitted to Universitas Pendidikan Indonesia

10

Submitted to Universitas Muhammadiyah
Surakarta

Student Paper

<1 %

11

Submitted to Sriwijaya University

Student Paper

<1 %

12

es.scribd.com

Internet Source

<1 %

13

repository.wima.ac.id

Internet Source

<1 %

14

eprints.umm.ac.id

Internet Source

<1 %

15

jurnal.unsyiah.ac.id

Internet Source

<1 %

16

digilib.unila.ac.id

Internet Source

<1 %

17

eprints.poltekkesjogja.ac.id

Internet Source

<1 %

18

id.scribd.com

Internet Source

<1 %

19

Submitted to Udayana University

Student Paper

<1 %

repository.phb.ac.id

20

Internet Source

<1 %

21

gamel.fk.ugm.ac.id

Internet Source

<1 %

22

Submitted to Fakultas Ekonomi Universitas
Indonesia

Student Paper

<1 %

23

Submitted to Politeknik Negeri Jember

Student Paper

<1 %

24

Submitted to Universitas Brawijaya

Student Paper

<1 %

25

Submitted to Universitas Jenderal Soedirman

Student Paper

<1 %

26

text-id.123dok.com

Internet Source

<1 %

27

docplayer.info

Internet Source

<1 %

28

sinta.unud.ac.id

Internet Source

<1 %

29

Submitted to Universitas Diponegoro

Student Paper

<1 %

30

repository.uinjkt.ac.id

Internet Source

<1 %

Submitted to UIN Raden Intan Lampung

31

Student Paper

<1 %

32

www.appptma.org

Internet Source

<1 %

33

Kallan A. B. Pulio, Christi Mambo. "UJI EFEK ANTIPIRETIK EKSTRAK DAUN BELUNTAS (*Pluchea indica* (L.) Less.) PADA TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*) JANTAN", Jurnal e-Biomedik, 2014

Publication

<1 %

34

Submitted to St. Mary Catholic High School

Student Paper

<1 %

35

obatherbalkusta.blogspot.com

Internet Source

<1 %

36

Submitted to iGroup

Student Paper

<1 %

37

repository.unhas.ac.id

Internet Source

<1 %

38

repository.radenintan.ac.id

Internet Source

<1 %

39

Submitted to Universitas Islam Indonesia

Student Paper

<1 %

40

worldwidescience.org

Internet Source

<1 %

Exclude quotes Off

Exclude matches Off

Exclude bibliography Off