

**POTENSI EKSTRAK ETANOL DAUN BARU CINA (*Artemisia vulgaris*)
SEBAGAI HERBAL ANTI HIPERGLIKEMIK PADA TIKUS (*Rattus
norvegicus*) DILIHAT DARI KADAR TRIGLISERIDA DALAM DARAH
DAN HISTOPATOLOGI JANTUNG**

SKRIPSI

Oleh:

LEGENDA GEGANTEA

175130100111029



PROGRAM STUDI KEDOKTERAN HEWAN

FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2021

**POTENSI EKSTRAK ETANOL DAUN BARU CINA (*Artemisia vulgaris*)
SEBAGAI HERBAL ANTI HIPERGLIKEMIK PADA TIKUS (*Rattus
norvegicus*) DILIHAT DARI KADAR TRIGLISERIDA DALAM DARAH
DAN HISTOPATOLOGI JANTUNG**

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat memperoleh gelar

Sarjana Kedokteran Hewan

Oleh:

LEGENDA GEGANTEA

175130100111029



PROGRAM STUDI KEDOKTERAN HEWAN

FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2021

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

POTENSI EKSTRAK ETANOL DAUN BARU CINA (*Artemisia vulgaris*) SEBAGAI HERBAL ANTI HIPERGLIKEMIK PADA TIKUS (*Rattus norvegicus*) DILIHAT DARI KADAR TRIGLISERIDA DALAM DARAH DAN HISTOPATOLOGI JANTUNG

Oleh:

**LEGENDA GEGANTEA
175130100111029**

Setelah dipertahankan di depan Majelis Penguji
Pada tanggal 20 April 2021
dan dinyatakan memenuhi syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran Hewan

Pembimbing 1

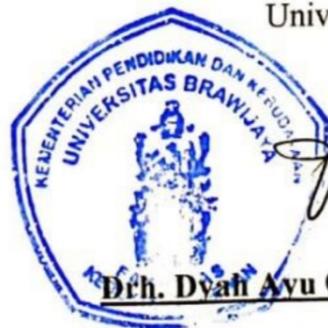
Prof. Dr. Ir. Chanif Mahdi, MS.
NIP. 19520412 198002 2 1001

Pembimbing 2

drh. Muhamad Arfan Lesmana, M.Sc.
NIK. 201309841 0041 1 001

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran Hewan
Universitas Brawijaya



Drh. Dyah Ayu Oktavanie A. P., M. Biotech

NIP. 19841026 200812 2 004



LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Legenda Gegantea

NIM : 175130100111029

Program Studi : Kedokteran Hewan

Penulisan Skripsi berjudul:

Potensi Ekstrak Etanol Daun Baru Cina (*Artemisia vulgaris*) Sebagai Herbal Anti Hiperglikemik Pada Tikus (*Rattus norvegicus*) Dilihat Dari Kadar Trigliserida Dalam Darah dan Histopatologi Jantung.

Dengan ini menyatakan bahwa:

1. Isi dari skripsi yang saya buat adalah benar-benar karya saya sendiri dan tidak menjiplak karya orang lain, selain nama-nama yang termaktub di isi dan tertulis di daftar pustaka dalam skripsi ini.
2. Apabila dikemudian hari ternyata skripsi yang saya tulis terbukti hasil jiplakan, maka saya akan bersedia menanggung segala resiko yang akan saya terima.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan segala kesadaran.

Malang, 20 April 2021

Yang menyatakan,



(Legenda Gegantea)

NIM. 175130100111029

POTENSI EKSTRAK ETANOL DAUN BARU CINA (*Artemisia vulgaris*) SEBAGAI HERBAL ANTI HIPERGLIKEMIK PADA TIKUS (*Rattus norvegicus*) DILIHAT DARI KADAR TRIGLISERIDA DALAM DARAH DAN HISTOPATOLOGI JANTUNG

ABSTRAK

Hiperglikemik adalah suatu kondisi dimana terjadi peningkatan pada kadar gula darah. Hiperglikemik sangat berhubungan dengan Diabetes Mellitus (DM) yang dipicu oleh gangguan produksi hormon insulin. Peningkatan trigliserida (hipertrigliseridemia) umum ditemui pada penderita Diabetes Mellitus yang berkaitan dengan risiko terjadinya stroke, gangguan tekanan darah, dan penyakit jantung koroner. Ekstrak etanol daun baru cina (*Artemisia vulgaris*) merupakan salah satu jenis bahan herbal yang digunakan dalam usaha menurunkan efek hiperglikemik diantaranya mengontrol kadar trigliserida dalam darah dan kerusakan pada organ jantung. Rancangan yang digunakan adalah Rancangan Acak Lengkap yang terdiri dari 5 kelompok perlakuan. Hewan model menggunakan tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan yaitu kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, kelompok terapi 1, kelompok terapi 2, dan kelompok terapi 3. Kelompok kontrol positif, terapi 1, 2, dan 3 diberikan induksi streptozotocin selama 5 hari, kemudian kelompok terapi 1, kelompok terapi 2, dan kelompok terapi 3 diberikan terapi ekstrak daun baru cina (*Artemisia vulgaris*). Kadar trigliserida diukur menggunakan uji kimia darah, sedangkan organ jantung dilihat melalui gambaran histopatologinya. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan uji analisis ragam *one way ANOVA* dilanjutkan uji *Tukey* dengan tingkat kepercayaan 95%. Hasil uji ANOVA dan uji *Tukey* kadar trigliserida dalam darah menunjukkan adanya perbedaan sangat nyata diantara kelompok perlakuan ($p < 0,01$). Kesimpulan penelitian ini, terapi ekstrak etanol daun baru cina (*Artemisia vulgaris*) paling efektif pada dosis terapi 1 yaitu 150 mg/kg BB sebagai herbal anti hiperglikemik dilihat dari kadar trigliserida dalam darah pada tikus (*Rattus norvegicus*) berdasarkan uji ANOVA dan uji *Tukey*. Ekstrak etanol daun baru cina dapat memperbaiki histopatologi jantung yaitu penurunan derajat infiltrasi PMN, nekrosis, dan mengurangi kerusakan sel miokardium dengan dosis paling efektif pada terapi 3 yaitu 450 mg/kg BB.

Kata kunci: *hiperglikemik, streptozotocin, trigliserida, ekstrak daun baru cina, histopatologi jantung*

**POTENTIAL ETHANOL EXTRACT OF MUGWORT LEAF
(*Artemisia vulgaris*) AS ANTI HYPERGLICEMIC HERBAL IN
RATS (*Rattus norvegicus*) SEEN FROM BLOOD
TRIGLYCERIDE LEVELS AND HISTOPATHOLOGY OF
HEART**

ABSTRACT

Hyperglycemic is a condition where there is an increase in blood sugar levels. Hyperglycemia is closely related to Diabetes Mellitus (DM) which is triggered by disruption of insulin hormone production. Increased triglycerides (hypertriglyceridemia) are common in people with Diabetes Mellitus which are associated with the risk of stroke, blood pressure disorders, and coronary heart disease. Mugwort leaf ethanol extract (*Artemisia vulgaris*) is a type of herbal ingredient used in an effort to reduce hyperglycemic effects, including controlling triglyceride levels in the blood and damage to the heart organs. Animal models used Wistar strain of rat (*Rattus norvegicus*) which were divided into 5 treatment groups, namely the negative group, the positive group, the 1st therapy group, the 2nd therapy group, and the 3rd therapy group. The positive, therapy, 1, 2, and 3 groups were given induction streptozotocin for 5 days, then therapy group 1, therapy group 2, and therapy group 3 were given mugwort leaf extract therapy (*Artemisia vulgaris*). Triglyceride levels were measured using a blood chemistry test, while the heart was seen through its histopathological picture. The data obtained were analyzed using the one way ANOVA analysis test followed by the Tukey test with a confidence level of 95%. The results of the ANOVA test and Tukey's test of triglyceride levels in the blood showed a very significant difference between the treatment groups ($p < 0.01$). The conclusion of this study, the ethanol extract therapy of the mugwort leaf is effective on dose 150 mg/kg BW as an anti-hyperglycemic herbal seen from the blood triglyceride levels in rats (*Rattus norvegicus*) based on the ANOVA test and Tukey test. The ethanol extract of mugwort leaf can improve cardiac histopathology, decreasing the degree of PMN infiltration, necrosis, and increasing myocardial cell regeneration with the most effective dose in therapy 3, namely 450 mg/kg BW.

Keywords: *hyperglycemic, streptozotocin, triglycerides, mugwort leaf extract, histopathology of heart*

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan yang Maha Esa atas berkat dan anugerah-Nya penulis menyusun penelitian dengan judul **“Potensi Ekstrak Etanol Daun Baru Cina (*Artemisia vulgaris*) Sebagai Herbal Anti Hiperglikemik Pada Tikus (*Rattus norvegicus*) Dilihat Dari Kadar Trigliserida Dalam Darah dan Histopatologi Jantung”** sebagai tugas akhir untuk sebagai syarat kelulusan menjadi Sarjana Kedokteran Hewan.

Skripsi ini disusun berdasarkan diskusi dengan berbagai pihak serta literatur yang penulis baca dari beberapa referensi. Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada:

1. drh. Dyah Ayu Oktavianie A. P., M. Biotech. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Brawijaya Malang.
2. Prof. Dr. Ir. Chanif Mahdi, MS. dan drh. Muhamad Arfan Lesmana, M.Sc. selaku dosen pembimbing yang telah menyisihkan waktunya untuk membimbing penulis pada saat penulisan tugas akhir ini.
3. drh. Tiara Widyaputri, M.Si dan drh. Analis Wisnu Wardhana, M.Biomed. selaku dosen penguji atas segala ilmu, dukungan, serta saran dan masukan dalam penyempurnaan penulisan tugas akhir ini.
4. Bapak, Ibu, dan keluarga besar tercinta yang selalu memberi kasih sayang, dorongan, dukungan dan doa untuk menyelesaikan studi penulis serta perhatiannya akan kebutuhan penulis baik secara moril maupun materi.
5. Rekan seperjuangan Team *Artemisia vulgaris* Citra, Elsa, Winda, Regina, dan Arief untuk waktu dan inspirasi yang diberikan untuk penulis.
6. Seluruh dosen dan civitas akademika yang telah membimbing, memberikan ilmu, dan mewadahi penulis selama menjalankan studi di Program Studi Kedokteran Hewan Universitas Brawijaya.
7. Seluruh kolegium Kedokteran Hewan Universitas Brawijaya, khususnya kepada teman-teman Bbrocks 2017 B dan Axon 2017.
8. Sahabat tercinta Saraswati Adhigna dan Mafaza Nuana, Sukma Cahya, Harum Amaliyah, Milna Maulal serta Grup Renang Gaya Dada (Uul, Elin, Fika, dan Maul) yang senantiasa memberi semangat dan hiburan kepada penulis.

Penulis sadar bahwa proposal ini masih jauh dari sempurna. Penulis berharap proposal ini dapat bermanfaat khususnya bagi penulis dan umumnya bagi pembaca untuk itu saran yang membangun sangat penulis harapkan.

Penulis



DAFTAR ISI

COVER	i
HALAMAN DEPAN	ii
LEMBAR PERNYATAAN	iii
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR LAMPIRAN	xii
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG	xiii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.2 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Batasan Masalah	3
1.4 Tujuan Penelitian	3
1.5 Manfaat Penelitian	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Klasifikasi Tumbuhan	4
2.2 Hiperglikemik	5
2.3 Streptozotocin	6
2.4 Trigliserida Darah	7
2.5 Gambaran Histologi Normal Jantung	10
2.6 Hewan Coba	11
BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	13
3.1 Kerangka Teori	13
3.2 Kerangka Teori	14
3.3 Hipotesis Penelitian	17
BAB 4 METODOLOGI PENELITIAN	19
4.1 Tempat dan Waktu Penelitian	19

4.2 Materi Penelitian.....	19
4.2.1 Alat.....	19
4.2.2 Bahan.....	19
4.3 Rancangan Penelitian.....	20
4.3.1 Variabel Penelitian.....	21
4.3.2 Variabel Penelitian.....	23
4.4 Prosedur dan Tahapan Penelitian.....	23
4.4.1 Aklimatisasi Hewan Coba.....	23
4.4.2 Ekstraksi Daun Baru Cina.....	23
4.4.3 Induksi Streptozotocin.....	24
4.4.4 Pengambilan Organ Jantung.....	24
4.4.5 Penentuan Kadar Trigliserida.....	25
4.4.6 Pembuatan Preparat Histopatologi Jantung.....	25
4.4.7 Analisis Data.....	26
BAB 5 HASIL DAN PEMBAHASAN.....	27
5.1 Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Baru Cina (<i>Artemisia vulgaris</i>) sebagai Herbal Anti Hiperglikemik pada Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>) dilihat dari Kadar Trigliserida dalam Darah.....	27
5.2 Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Baru Cina (<i>Artemisia vulgaris</i>) Sebagai Herbal Anti Hiperglikemik pada Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>) dilihat dari Gambaran Histopatologi Jantung.....	33
DAFTAR PUSTAKA.....	44
LAMPIRAN.....	51



DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 4. 1 Kelompok Penelitian.....	20
Tabel 4. 2 Rancangan Penelitian “Tabel Dua Arah”.....	21
Tabel 4. 3 ANOVA (<i>Analysis of Variance</i>).....	22
Tabel 5. 1 Perbandingan kadar gula darah sebelum dan sesudah induksi STZ	28
Tabel 5. 2 ANOVA (<i>Analysis of Variance</i>) Kadar Trigliserida dalam Darah.....	29
Tabel 5. 3 Hasil Rata-Rata Kadar Trigliserida pada Tikus Putih.....	30



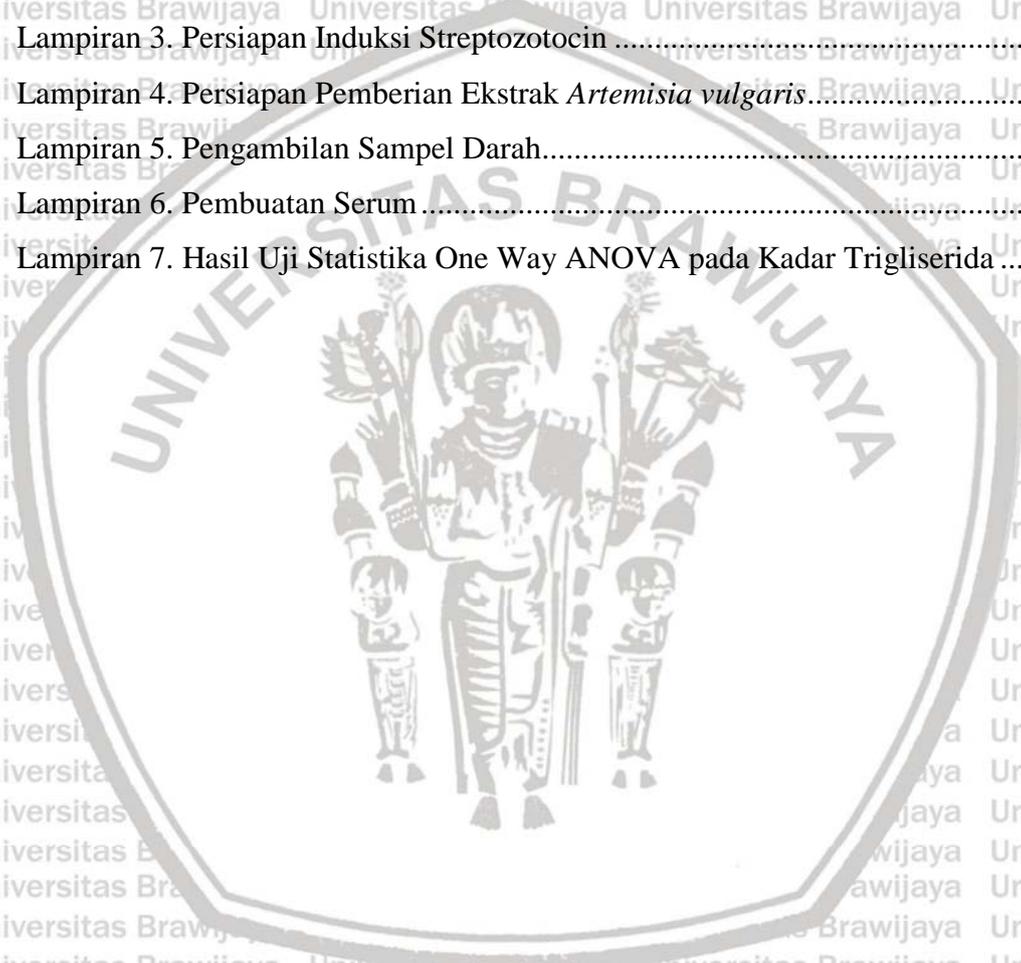
DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 2. 1 Daun Baru Cina (<i>Artemisia vulgaris</i>).....	4
Gambar 2. 2 Formula Kimia Streptozotocin.....	6
Gambar 2. 3 Proses Metabolisme Trigliserida.....	8
Gambar 2. 4 Pemotongan organ jantung secara melintang.....	11
Gambar 2. 5 Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>).....	11
Gambar 3. 1 Kerangka Konsep Penelitian.....	13
Gambar 3. 2 Kerangka Teori.....	14
Gambar 5. 1 Histopatologi Jantung Kontrol Negatif.....	34
Gambar 5. 2 Histopatologi Jantung Kontrol Positif.....	36
Gambar 5. 3 Histopatologi Jantung Terapi 1.....	38
Gambar 5. 4 Histopatologi Jantung Terapi 2.....	39
Gambar 5. 5 Histopatologi Jantung Terapi 3.....	41



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
Lampiran 1. Kerangka Operasional Penelitian	52
Lampiran 2. Surat Bukti Laik Etik	53
Lampiran 3. Persiapan Induksi Streptozotocin	54
Lampiran 4. Persiapan Pemberian Ekstrak <i>Artemisia vulgaris</i>	54
Lampiran 5. Pengambilan Sampel Darah	55
Lampiran 6. Pembuatan Serum	55
Lampiran 7. Hasil Uji Statistika One Way ANOVA pada Kadar Trigliserida	56



DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

<u>Simbol/singkatan</u>	<u>Keterangan</u>
°C	: Derajat celcius
%	: <i>Persentase</i>
≥	: <i>Lebih dari sama dengan</i>
μL	: <i>Microliter</i>
ANOVA	: <i>Analysis of Variant</i>
BB	: <i>Berat badan</i>
cm	: <i>Sentimeter</i>
DM	: <i>Diabetes mellitus</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleid Acid</i>
GLUT 2	: <i>Glucose trasporter 2</i>
kg	: <i>Kilogram</i>
mg	: <i>Milligram</i>
mL	: <i>Mililiter</i>
mSC	: <i>Muscle Satellite Cell</i>
PMN	: <i>Polimorfonuklear</i>
RAL	: <i>Rancangan Acak Lengkap</i>
SPSS	: <i>Statistical Package for the Social Science</i>
STZ	: <i>Streptozotocin</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
rpm	: <i>Rotations per minute</i>



BAB 1 PENDAHULUAN

1.2 Latar Belakang

Hiperglikemik merupakan suatu kondisi kenaikan glukosa darah (gula darah) melebihi normal yaitu kadar gula darah sewaktu sama atau lebih dari 200mg/dl, dan kadar gula darah puasa di atas atau sama dengan 126 mg/dl (Hestiana, 2017). Kondisi hiperglikemik yang tidak dikontrol dapat menyebabkan gangguan serius pada sistem tubuh, terutama sistem saraf dan sistem kardiovaskuler. Gangguan ini bersifat makrovaskuler dan mikrovaskuler. Berbagai jenis komplikasi yang berasal dari hiperglikemik kronis adalah neuropati, nefropati, retinopati, kenaikan risiko penyakit kardiovaskuler, dan terjadinya penyakit Diabetes Melitus (DM) (Kusnanto *et al.*, 2019).

Berdasarkan data dari International Diabetes Federation (IDF) bahwa prevalensi Diabetes Melitus (DM) di dunia adalah 1,9% dan telah menempati urutan ke tujuh penyebab kematian terbanyak. Pada tahun 2013, angka kejadian Diabetes Melitus (DM) di dunia tercatat sebanyak 382 juta jiwa. Di Indonesia sendiri prevalensi Diabetes Melitus sebesar 2,1%. Angka tersebut mengalami kenaikan dibandingkan dengan tahun 2007 (1,1%). Sebanyak 31 provinsi di Indonesia (93,9%) menunjukkan kenaikan prevalensi yang cukup berarti (Hestiana, 2017). Defisiensi hormon insulin, selain mengakibatkan hiperglikemik juga berpengaruh pada metabolisme lemak, dimana lemak seharusnya dipecah melalui lipolisis menjadi asam lemak bebas dan disimpan dalam jaringan adiposa. Namun pada penderita Diabetes Melitus, pelepasan LDL pada sirkulasi menjadi lebih tinggi karena penurunan aktivitas enzim lipoprotein lipase. LDL mempunyai sifat perlekatan yang kuat pada dinding pembuluh darah, sehingga meningkatkan risiko pembentukan plak lemak (aterosklerosis). Pada penderita Diabetes Melitus efisiensi jantung menurun karena peningkatan pemanfaatan asam lemak yang mengarah pada peningkatan produksi ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang menyebabkan stres oksidatif. Peningkatan stres oksidatif dapat menurunkan kadar NO,

memperburuk fungsi endotel, dan menginduksi cedera miokardium melalui stimulasi mediator inflamasi (Dokken, 2008).

Pada hewan coba, model Diabetes Mellitus sering disebabkan oleh pemberian induksi streptozotocin (STZ) yang dapat menyebabkan kerusakan sel β pankreas pada pulau Langerhans pankreas. Streptozotocin bekerja dengan cara memasuki pankreas melalui *glucose transporter 2* (GLUT 2) dan memicu alkilasi, membentuk radikal bebas yang bersifat sangat reaktif dan menimbulkan kerusakan pada membran sel, protein, dan DNA pada pankreas. Kerusakan ini akan menghambat produksi hormon insulin oleh sel β pankreas. Defisiensi hormon insulin dapat berpengaruh pada kadar glukosa dan kolesterol dalam darah menjadi meningkat (Saputra *et al.*, 2018).

Kerusakan sel β pankreas akibat toksisitas streptozotocin diharapkan dapat dikurangi dengan pemberian terapi ekstrak daun baru cina (*Artemisia vulgaris*) yang memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi. Sehingga dalam penelitian ini dibahas mengenai Potensi Ekstrak Etanol Daun Baru Cina (*Artemisia vulgaris*) Sebagai Herbal Anti Hiperglikemik Pada Tikus (*Rattus norvegicus*) Dilihat Dari Kadar Trigliserida Dalam Darah dan Histopatologi Jantung.

1.2 Rumusan Masalah

Berikut ini adalah rumusan masalah berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan:

1. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak daun baru cina (*Artemisia vulgaris*) terhadap kadar trigliserida tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi streptozotocin?
2. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak daun baru cina (*Artemisia vulgaris*) pada gambaran histopatologi jantung tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi streptozotocin?

1.3 Batasan Masalah

Berdasarkan rumusan masalah yang telah diuraikan, maka penelitian ini dibatasi pada:

1. Hewan model yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diperoleh dari breeder Pak Riyanto di daerah Singosari, Malang. Penggunaan hewan model telah disetujui dan mendapat sertifikasi laik etik dari Komisi Etik Penelitian, Universitas Brawijaya.
2. Agen penginduksi hiperglikemik yang digunakan adalah streptozotocin (STZ), sedangkan untuk terapi menggunakan ekstrak daun baru cina (*Artemisia vulgaris*).
3. Induksi dilakukan selama 5 hari dan terapi selama 7 hari setiap pagi hari.
4. Variabel yang diamati dalam penelitian ini adalah kadar trigliserida dalam darah dan histopatologi jantung.

1.4 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui potensi etanol ekstrak daun baru cina (*Artemisia vulgaris*) sebagai agen anti hiperglikemik berdasarkan kadar trigliserida dalam darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi streptozotocin.
2. Mengetahui potensi etanol ekstrak daun baru cina (*Artemisia vulgaris*) sebagai agen anti hiperglikemik berdasarkan gambaran histopatologi jantung tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi streptozotocin.

1.5 Manfaat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan untuk mengetahui potensi ekstrak etanol daun baru cina (*Artemisia vulgaris*) sebagai herbal anti hiperglikemik pada tikus putih yang telah diinduksi streptozotocin berdasarkan kadar trigliserida dalam darah dan histopatologi jantung.

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Klasifikasi Tumbuhan

Menurut Tjitrosoepomo (2010) klasifikasi tumbuhan daun baru cina adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Filum	: Spermatophyta
Kelas	: Dycotyledoneae
Ordo	: Asterales
Famili	: Compositae
Genus	: <i>Artemisia</i>
Spesies	: <i>Artemisia vulgaris</i> L.



Gambar 2. 1 Daun Baru Cina (*Artemisia vulgaris*) (Bora, 2011).

Baru Cina (*Artemisia vulgaris* L.) berasal dari Cina. Tumbuhan ini dapat tumbuh di tanah lembab, tumbuh liar di hutan, termasuk tumbuhan menahun, dan tingginya mencapai 1 meter. Daun Baru Cina merupakan herba berkayu, memiliki percabangan yang banyak, beralur, dan berambut. Daunnya berbentuk bulat telur dengan tepi ujung runcing dan permukaan daun berambut halus. Warna daun hijau pada bagian depan, sedangkan bagian belakang berwarna putih. Mempunyai bunga majemuk yang terdiri dari 3 atau lebih yang keluar dari ujung tangkai, warnanya kuning muda. Panjang bonggol bunga 6-8 cm dengan tangkai berambut, tangkai bunga keluar dari

ketiak daun dan ujung tangkai (Widyaningrum dkk., 2011).

Artemisinin adalah suatu senyawa sesquiterpen laktone dengan jembatan peroksida. Senyawa ini bersifat anti malaria karena kemampuannya yang bersifat sitotoksik dengan cara melepaskan radikal bebas dan aldehid reaktif sehingga membunuh *Plasmodium*. Selain itu artemisinin dapat menyebabkan kerusakan membran, mengoksidasi protein dan lemak dan menghambat sintesis asam nukleat pada parasit. Akibatnya parasit tidak dapat memperbanyak diri (Graz *et al.*, 2011). Tumbuhan baru cina memiliki kandungan minyak esensial yang merupakan hasil campuran antara monoterpen dan sesquiterpen. Campuran ini memberikan aroma yang kuat (Pandey *and* Singh, 2017). *Artemisia vulgaris* memiliki konstituen diantaranya terpenoid, flavonoid, kumarin, glikosida, sterol, dan poliasetilen (Tan *et al.*, 1999). Menurut Bora (2011) konstituen tersebut menunjukkan aktivitas antimalaria, sitotoksik, antihepatotoksik, antibakteri, antijamur, dan antioksidan. Minyak esensial dari daun baru cina telah dikenal kegunaannya untuk melawan bakteri dan jamur patogen dengan menggunakan metode yang beragam. Menurut Pandey *and* Singh (2017) minyak dari daun baru cina dapat berfungsi sebagai fungistatik dan fungisidal. Konstituen dari daun baru cina dapat melindungi kerusakan oksidatif dengan menghambat dan mendinginkan oksigen reaktif.

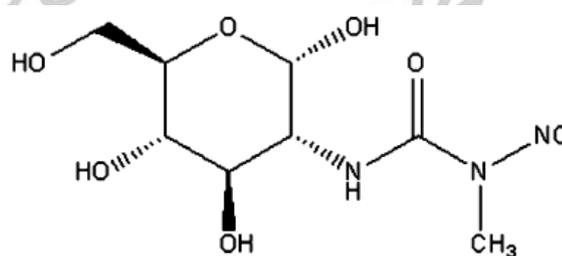
2.2 Hiperglikemik

Hiperglikemik merupakan suatu kondisi meningkatnya kadar glukosa darah sebagai akibat terganggunya fungsi dan sekresi hormon insulin. Hiperglikemik sangat berkaitan dengan Diabetes Melitus (DM), dimana tubuh mengalami kekurangan insulin sehingga tidak dapat melakukan metabolisme terhadap glukosa. Dalam keadaan ini glukosa tetap diedarkan dalam aliran darah dan sulit untuk diuraikan (Nabyl, 2009).

Defisiensi insulin pada penderita Diabetes Melitus akan mempengaruhi metabolisme protein dan lemak yang menjadi penyebab penurunan berat badan secara drastis. Penurunan berat badan ini dapat

diartikan bahwa simpanan kalori dalam tubuh juga mengalami penurunan. Produksi glukosa dalam hepar akan meningkat dalam kondisi hiperglikemik yang mengganggu pemanfaatan glukosa dalam otot dan lemak dengan melawan kerja hormon insulin. Stres fisiologis pada kondisi hiperglikemik meningkatkan sekresi hormon epineprin dan kortisol yang dapat mempengaruhi kadar glukosa darah (Rias dan Sutikno, 2017).

2.3 Streptozotocin



Streptozotocin

Gambar 2. 2 Formula Kimia Streptozotocin (Lenzen, 2008).

Streptozotocin (STZ) merupakan bahan kimia yang secara alami bersifat racun bagi sel β pankreas pada mamalia. Streptozotocin mengandung senyawa glukosamin-nitrosurea yang termasuk dalam agen alkylating dalam kelas nitrosurea yang beracun bagi sel dan dapat menyebabkan kerusakan DNA. Transpornya menyerupai glukosa yang diangkut ke dalam sel oleh protein transpor glukosa GLUT2, akan tetapi tidak dikenali oleh transporter glukosa lainnya. Hal ini dapat menjelaskan efek toksisitas relatifnya terhadap sel β pankreas, karena sel-sel ini memiliki level GLUT2 yang cukup tinggi. Streptozotocin pertama kali diidentifikasi pada akhir tahun 1950-an sebagai antibiotik. Senyawa ini berasal dari salah satu strain mikroba tanah yaitu spesies *Streptomyces achromogenes*. Seiring dengan perkembangan jaman, pada tahun 1960-an streptozotocin ditemukan dapat menjadi racun selektif bagi sel β pankreas khususnya di pulau Langerhans yang normalnya bertugas untuk mengatur kadar glukosa darah dengan memproduksi hormon insulin

(Sithole, 2009).

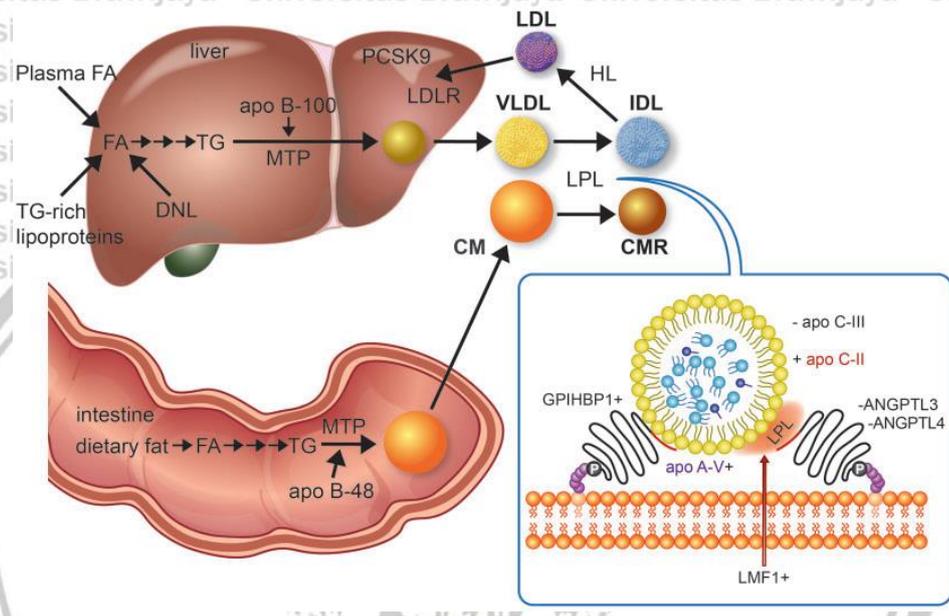
Streptozotocin bekerja dengan cara menghambat sekresi hormon insulin dan menyebabkan kondisi Diabetes Mellitus (DM). Kedua efek tersebut dapat dihubungkan dengan sifat kimianya yang spesifik, yaitu potensi alkilasi, bersifat hidrofilik, dan toksik terhadap sel β . Streptozotocin relatif stabil pada pH 7,4 dan suhu 37°C untuk setidaknya sampai 1 jam (Lenzen, 2008).

2.4 Triglisierida Darah

Komponen lipid dalam plasma terdiri dari triglisierida, kolesterol, dan fosfolipid. Triglisierida memiliki sebuah rangka gliserol tempat dimana 3 jenis asam lemak akan melalui proses ester. Triglisierida adalah bentuk lemak yang paling efisien untuk menyimpan kalor yang penting untuk proses-proses yang membutuhkan energi dalam tubuh (Hardisari & Koiriyah, 2016). Triglisierida mempunyai nama lain triasilgliserol dan merupakan salah satu jenis lemak yang beredar dalam darah, sistem sirkulasi, dan berbagai organ tubuh. Triglisierida berasal dari gliserol dan lemak hasil metabolisme makanan yang dikonsumsi secara berlebihan. Kadar kalori yang berlebihan akan diubah oleh tubuh menjadi triglisierida dan akan disimpan di bawah kulit. Oleh karena itu, peningkatan asupan kalori dari yang dibutuhkan akan berpengaruh juga dalam proses pembentukan triglisierida (Nuradi *et al.*, 2019). Triglisierida dimanfaatkan oleh tubuh sebagai transpor, penyimpanan lemak, dan sumber energi utama proses metabolisme. Peningkatan kolesterol (hiperkolesterolemia) dan triglisierida (hipertriglisieridemia) umum ditemui pada penderita Diabetes Mellitus yang berkaitan dengan risiko terjadinya stroke, gangguan tekanan darah, dan penyakit jantung koroner. Faktor yang mempengaruhi peningkatan ini diantaranya adalah usia, jenis kelamin, aktifitas fisik, dan asupan makanan yang masuk ke dalam tubuh (Wowor, 2014).

Triglisierida adalah komponen paling besar yang menyusun Triglycerides Rich Lipoproteins (TRL) yang disintesis dan disekresikan dari

hati dan sel enterosit usus. Lipoprotein Lipase (LPL) meningkatkan hidrolisis trigliserida inti dalam Very Low Density Lipoprotein (VLDL) (Nuradi *et al.*, 2019).



Gambar 2. 3 Proses Metabolisme Trigliserida (Laufs *et al.*, 2020).

Metabolisme Triglycerides Rich Lipoproteins difokuskan pada gen penyakit dan target obat. Pembentukan Triglycerides Rich Lipoproteins dimulai dengan sintesis trigliserida, yang berasal dari asam lemak di usus dari makanan atau di hati yang diambil dari plasma, asam lemak yang dilepaskan dari lisosom setelah pemecahan lipoprotein kaya trigliserida endosit, dan asam lemak yang dihasilkan dari glukosa oleh lipogenesis de novo. Serangkaian enzim, yang berpuncak pada isoform spesifik jaringan dari diasilgliserol asiltransferase di usus dan hati, menghasilkan trigliserida. Protein transfer trigliserida mikrosomal menyatukan trigliserida, kolesterol, dan fosfolipid, dengan isoform spesifik jaringan apolipoprotein (apo) B, yaitu B-48 kecil, diperpendek sebagai hasil dari pemecahan RNA dalam enterosit dan B-100 dalam hepatosit, masing-masing membentuk kilomikron dan lipoprotein dengan densitas sangat rendah. Pembentukan kilomikron juga membutuhkan Sar1 homolog B GTPase (produk gen SAR1B, tidak

ditampilkan). Kilomikron masuk plasma secara tidak langsung melalui limfatik sementara lipoprotein dengan densitas sangat rendah disekresikan langsung ke dalam sirkulasi. Hidrolisis kilomikron yang bersirkulasi dan lipoprotein dengan densitas sangat rendah oleh lipoprotein lipase melepaskan asam lemak bebas dan menghasilkan pembersihan sisa kilomikron dan partikel lipoprotein densitas menengah. Pembersihan sisa kilomikron oleh hati (tidak ditunjukkan) membutuhkan apo E, karena apo B-48 tidak memiliki domain pengikat reseptor lipoprotein densitas rendah. Lipoprotein densitas menengah juga dapat dihilangkan oleh hati dengan apo B-100 dan apo E keduanya bertindak sebagai ligan untuk reseptor lipoprotein densitas rendah. Lipoprotein dengan densitas menengah dapat dilipolisis lebih lanjut dengan lipoprotein lipase dan juga dimodel ulang oleh lipase hati untuk menghasilkan lipoprotein densitas rendah, yang dibersihkan oleh reseptor lipoprotein densitas rendah, yang aktivitasnya dikurangi oleh proprotein convertase subtilisin kexin 9. Inset tersebut menggambarkan lipoprotein aktivitas lipase pada partikel lipoprotein kaya trigliserida serta beberapa protein yang berinteraksi pada permukaan endotel yang mempengaruhi aktivitas lipoprotein lipase. Tanda plus menunjukkan peningkatan atau stimulasi lipolisis, sedangkan tanda minus menunjukkan penghambatan. Faktor pematangan lipase 1 (LMF1) adalah protein pendamping yang memastikan bahwa lipoprotein lipase mencapai fungsionalitas dan disekresikan dengan benar dari sel adiposa atau miosit. Glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein binding protein-1 (GPIHBP1) diperlukan untuk transcytosis lipoprotein lipase melintasi endothelium kapiler di jaringan adiposa dan otot serta menambatkan lipoprotein lipase ke endotel, sehingga menstabilkannya. Apo C-II mengaktifkan lipoprotein lipase, sedangkan apo A-V adalah kofaktor penstabil. Lipolisis direduksi oleh apo C-III, yang merupakan komponen lipoprotein kaya trigliserida, dan oleh protein 3 dan 4 seperti angiopoietin (ANGPTL3 dan ANGPTL4), yang keduanya beroperasi di dekat endotel. Volanesorsen dan AKCEA-APOCIII-LRx menurunkan trigliserida dengan menargetkan apo C-III, sedangkan evinacumab dan

IONIS-ANGPTL3-LRx menurunkan trigliserida dengan menargetkan ANGPTL3. Reseptor yang diaktifkan proliferasi peroksisom (tidak ditampilkan), terutama tipe alfa dan delta, membentuk jaringan regulasi yang memengaruhi beberapa molekul target di atas (Laufs *et al.*, 2020).

2.5 Gambaran Histologi Normal Jantung

Jantung tikus terletak di bagian ventral dari thorax, diatas sternum, dan diantara paru-paru. Jantung tikus berbentuk lebih oval jika dibandingkan dengan jantung manusia dan seperti mamalia pada umumnya, jantung tikus memiliki 4 ruangan (ventrikel kanan dan kiri, serta atrium kanan dan kiri). Jantung dikelilingi oleh kantong pericardium yang dilapisi oleh mesotelium. Pada pemotongan umumnya hanya pericardium visceral dan lapisan mesotelium bagian luar jantung yang terlihat. Pada gambaran normal, sel mesotelium sangat tipis dan terdiri dari sel skuamosa yang berasal dari mesoderm. Sel ini membentuk lapisan tunggal tipis yang berada di atas membran basal yang melapisi rongga tubuh. Lapisan selanjutnya adalah epikardium yang terdiri dari mesotelium dan lapisan tipis jaringan ikat yang mengandung pembuluh darah dan lemak. Pembuluh darah dapat terlihat diantara serabut miokardium.

Tikus umumnya memiliki dua arteri coroner yang muncul dari sinus aorta kiri dan kanan yang masing- masing memasok darah ke ventrikel kiri dan kanan. Di bawah epikardium adalah massa otot utama penyusun jantung yaitu miokardium. Permukaan endocardium ventrikel dilapisi oleh lipatan longitudinal bercabang yang dikenal sebagai trabekula carnae. Miokardium sebagian besar tersusun oleh miosit jantung yang merupakan serat berbentuk silindris bercabang yang bergabung dengan diskus interkalatus (Scudamore, 2013).



Gambar 2. 4 Pemotongan organ jantung secara melintang (Scudamore, 2013).

2.6 Hewan Coba

Menurut Armitage (2004), klasifikasi tikus putih (tikus *Norway*) adalah sebagai berikut:

- Kingdom : Animalia
- Filum : Chordata
- Kelas : Mamalia
- Ordo : Rodentia
- Famili : Muridae
- Genus : *Rattus*
- Spesies : *Rattus norvegicus*



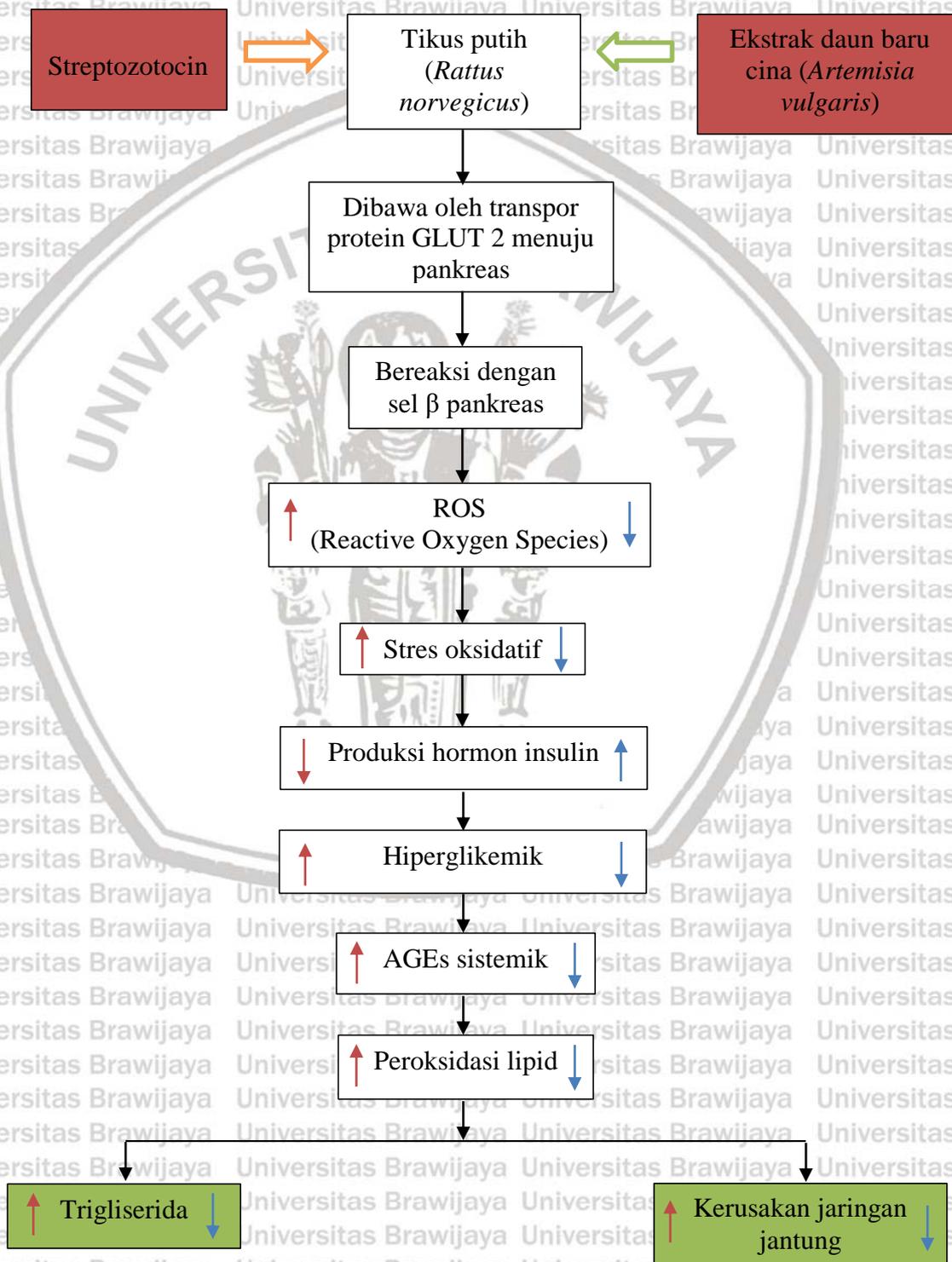
Gambar 2. 5 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) (Armitage, 2004).

Genus *Rattus* terbagi menjadi 4 subgenus dan 78 spesies. Subgenus *Rattus* terdiri dari 36 spesies termasuk diantaranya adalah *Rattus norvegicus* (tikus putih). Tikus laboratorium pada umumnya adalah anggota strain albino dari *Rattus norvegicus*. Tikus putih merupakan hewan yang termasuk dalam ordo Rodentia yang dicirikan oleh sepasang gigi seri di rahang atas dan bawah, gigi-gigi ini hanya memiliki enamel di permukaan anteriornya, berakar terbuka, dan dapat tumbuh secara terus menerus. Terdapat celah atau diasterna yang memisahkan gigi seri dan gigi premolar, namun tidak memiliki gigi taring (Maynard & Downes, 2019). Tikus putih mempunyai telinga kecil yang tebal serta ekor yang panjangnya mencapai 85% panjang tubuh. Tikus putih tergolong mamalia dengan ukuran kecil dengan karakteristik jinak, masa hidup relatif pendek, perawatan dan pakan yang tidak terlalu sulit, reproduksi cepat, dan fisiologi yang tidak terspesialisasi membuat banyak peneliti menggunakannya sebagai model penelitian dan hewan laboratorium. Tikus putih merupakan spesies standar untuk pengujian toksikologi, teratologi, dan karsinogenesis. Ukuran tikus putih memungkinkannya digunakan pada prosedur pembedahan, transplantasi organ, dan berbagai teknik vaskuler (Otto *et al.*, 2015).

Tikus paling aktif saat malam hari tapi juga bergerak dan makan sepanjang hari, mereka lebih aktif di pagi hari dibandingkan sore hari. Seperti rodensia lainnya, tikus mempunyai sifat koprofagi (memakan feses). Berat badan dan laju pertumbuhan dipengaruhi oleh *strain* dan asal tikus. Tikus putih dari galur Sprague-Dawley memiliki ukuran yang lebih besar jika dibandingkan dengan Wistar dan Fisher344 (Otto *et al.*, 2015).

BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

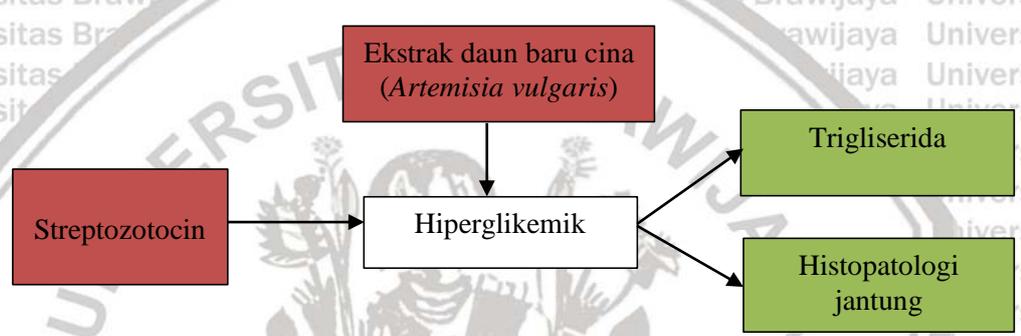
3.1 Kerangka Teori



Gambar 3. 1 Kerangka Teori Penelitian

Keterangan:
 ↓ : Memicu
 : Variabel Bebas
 : Variabel Tergantung
 ↑↓ : Efek Terapi
 ↑↓ : Efek Induksi
 → : Induksi Streptozotocin
 → : Induksi Ekstrak

3.2 Kerangka Konsep



Gambar 3. 2 Kerangka Konsep Penelitian

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) diberikan perlakuan berupa injeksi streptozotocin (STZ) melalui rute intraperitoneal menggunakan spuit ukuran 1 cc. Streptozotocin akan diserap oleh pembuluh darah di sekitar area peritoneal dan ikut beredar untuk dibawa menuju pankreas. Streptozotocin diangkut ke dalam sel pankreas oleh protein transpor glukosa GLUT 2 dan bereaksi di pulau Langerhans. Reaksi streptozotocin yang bersifat alkilasi akan memicu pembentukan radikal bebas berupa Nitric oxide yang merupakan salah satu jenis ROS (*Reactive Oxygen Species*). Pembentukan ROS yang berlebihan akan menimbulkan stres oksidatif dan kerusakan sel β pankreas. Kerusakan yang dialami sel β pankreas berdampak pada produksi hormon insulin yang terganggu sehingga terjadi defisiensi insulin. Hormon insulin sendiri bekerja dalam peningkatan aktivitas enzim lipoprotein lipase yang memediasi pengambilan asam lemak bebas ke dalam jaringan adiposa untuk disimpan dan menurunkan pelepasan asam lemak bebas ke dalam sistem sirkulasi. Apabila hormon insulin mengalami defisiensi, maka akan terjadi peningkatan produksi LDL dan dislipidemia pada tubuh. Partikel LDL

bersifat atherogenik karena lebih mudah penetrasi dan membentuk ikatan yang kuat pada dinding arteri dan lebih rentan pada oksidasi. LDL yang telah teroksidasi akan menarik leukosit ke tunika intima pembuluh darah untuk melakukan metabolisme pada lemak dan memecahnya menjadi sel busa, menstimulasi proliferasi leukosit, sel endotel, dan sel otot halus. Hal ini merupakan permulaan pembentukan plak lemak (aterosklerosis) (Dokken, 2008).

Diabetes berkaitan dengan penyakit makrovaskular (melibatkan arteri besar) dan mikrovaskular (melibatkan arteri kecil dan kapiler). Hiperglikemik kronis dan resistansi insulin memainkan peran penting dalam menginisiasi komplikasi vaskular pada kondisi diabetes melalui beberapa mekanisme yaitu:

- 1) Meningkatkan formasi AGEs (Advanced Glycation End Products) dan aktivasi reseptor AGEs (RAGEs). AGEs adalah senyawa yang telah mengalami modifikasi post translasional irreversibel dari reaksi antara gula dan gugus amino pada protein dan asam nukleat. Hiperglikemia mempercepat pembentukan AGEs yang menumpuk dalam matriks ekstraseluler pembuluh darah dan berkontribusi pada kerusakan vaskular pada diabetes melitus. AGEs merangsang produksi ROS yang bersifat antigenik dan memicu respon imun. AGEs berinteraksi dengan 2 tipe utama reseptor permukaan sel yaitu scavenger reseptor yang berfungsi menurunkan AGEs dan Reseptor untuk AGE (RAGE) yang memicu persinyalan spesifik pada pengikatan AGE. RAGE termasuk dalam anggota imunoglobulin dan mengikat banyak ligan seperti kelompok protein mobilitas tinggi B1, ikatan kalsium protein S100 (calgranulin), amiloid-b-protein, dan amfoterisin. AGE-RAGE memberi sinyal melalui transformasi faktor pertumbuhan (TGF- β), NF-kB, mitogen yang diaktifkan protein kinase, dan NADPH Oksidase (NOX) yang menginduksi ekspresi molekul adhesi vaskular 1, eselectin, faktor pertumbuhan endotel vaskular, dan sitokin proinflamasi (IL-1 β , IL-6, TNF- α). Pada diabetes melitus, aktivasi dari jalur persinyalan ini

meningkat di vaskular otot polos, menyebabkan fibrosis vaskular, kalsifikasi, peradangan, efek prothrombik, dan kerusakan pembuluh darah.

Proses inilah yang mendasari terjadinya nefropati diabetik, retinopati, neuropati, dan atherosklerosis.

2) Stres Oksidatif adalah mekanisme kunci glukotoksisitas pada diabetes

melitus, sebagaimana dibuktikan dengan peningkatan pembentukan ROS vaskular sebagai respon terhadap kondisi hiperglikemik dan akumulasi produk samping oksidasi lipid, protein, dan asam nukleat. NADPH oksidase dan sintase oksida nitrat endotel yang mengalami disfungsi merupakan sumber utama peningkatan ROS. ROS berinteraksi dengan DNA dan menstimulasi banyak jalur pensinyalan yang sensitif terhadap redoks yang menyebabkan peradangan, fibrosis, dan kerusakan pembuluh darah. Peningkatan stres oksidatif vaskular pada diabetes dan hipertensi mendorong modifikasi oksidatif protein pasca-translasional, menyebabkan kerusakan sel dan disfungsi vaskular. Hiperglikemik juga menginduksi aktivasi protein kinase C yang sensitif terhadap redoks dan poliol dan jalur heksosamin, selanjutnya berkontribusi pada disfungsi mitokondria, stres oksidatif, stres retikulum endoplasma, dan mengakibatkan kerusakan sel. Stres oksidatif juga terkait dengan penurunan bioavailabilitas vasodilator nitrat oksida yang menyebabkan disfungsi endotel.

3) Inflamasi mencakup sejumlah aspek metabolisme kekebalan tubuh,

termasuk peran kunci dari siklus trikarboksilat dalam regulasi peradangan vaskular. Jumlah leukosit total, terutama neutrofil dan limfosit mengalami peningkatan pada kondisi diabetes melitus yang berkorelasi dengan sensitivitas insulin, yang sebagian dimediasi oleh perubahan inflamasi jaringan adiposa. Sitokin efektor yang bersirkulasi dan diproduksi secara lokal seperti TNF- α , Interferon- γ , IL-1 β , IL-12 dapat mempengaruhi sensitivitas insulin jaringan perifer dan dapat memodulasi pelepasan insulin di pankreas. Peningkatan glukotoksisitas dan lipotoksisitas dikaitkan dengan infiltrasi sel radang pada jaringan target, sehingga mempengaruhi kerusakan organ pada diabetes melitus dan komplikasi

kardiovaskular termasuk kardiomiopati metabolik (Petrie *et al.*, 2018).

Melalui beberapa mekanisme tersebut diawali dengan terjadinya resistensi insulin dan pembentukan radikal bebas, sehingga menyebabkan peningkatan penggunaan lemak dan pemecahan lemak sebagai energi akan meningkat disertai dengan stres oksidatif pada tubuh akibat ketidakseimbangan radikal bebas dalam tubuh. Radikal bebas bersifat reaktif dan mudah berikatan dengan membran lipid sel, ikatan ini mengakibatkan peroksidasi lipid. Proses ini menyebabkan lipolisis dari lemak cadangan dan pelepasan asam lemak bebas akibat dari kurangnya sekresi insulin. Kurangnya sekresi insulin ini menyebabkan aktifnya enzim lipase *sensitive* hormon yang terdapat dalam sel lemak. Keadaan ini menyebabkan hidrolisis trigliserida yang disimpan, sehingga akan banyak melepaskan asam lemak dan gliserol ke dalam sirkulasi darah, akibatnya konsentrasi asam lemak bebas dalam plasma akan meningkat. Selain itu, peroksidasi lipid juga berpengaruh pada kerusakan struktur jantung diantaranya fibrosis, kalsifikasi, nekrosis intramiokardial, dan infiltrasi sel radang (Teddy, 2015).

Terapi yang digunakan pada penelitian ini adalah ekstrak daun baru cina (*Artemisia vulgaris*) yang memiliki kandungan flavonoid, artemisinin, dan polifenol yang berperan sebagai antioksidan dan anti inflamasi. Flavonoid akan berikatan dengan albumin dan ditranspor ke hati yang kemudian berkonjugasi dengan gugus sulfat dan gugus metil. Proses konjugasi tersebut akan berperan dalam pembersihan sirkulasi, sehingga dapat mengurangi efek inflamasi dan stres oksidatif yang ditimbulkan oleh induksi streptozotocin. Proses tersebut diharapkan dapat menurunkan kadar trigliserida dalam darah dan memperbaiki gambaran histopatologi jantung pada tikus putih kondisi hiperglikemik.

3.3 Hipotesis Penelitian

Dari rumusan masalah yang telah tertera, maka hipotesis dari penelitian ini adalah:

1. Pemberian ekstrak daun baru cina (*Artemisia vulgaris*) mampu

menurunkan kadar trigliserida pada tikus dalam kondisi hiperglikemik.

- 2. Pemberian ekstrak daun baru cina (*Artemisia vulgaris*) mampu mencegah kerusakan pada gambaran histopatologi jantung.



BAB 4 METODOLOGI PENELITIAN

4.1 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Oktober sampai dengan November 2020 yang meliputi:

1. Pembuatan ekstrak daun baru cina dilakukan di Laboratorium Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang.
2. Pemeliharaan dan pemberian perlakuan hewan coba di Laboratorium Farmakologi, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Brawijaya, Malang.
3. Pengukuran kadar trigliserida dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang.
4. Pembuatan histopatologi jantung di Laboratorium Histologi Veteriner, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Brawijaya, Malang.

4.2 Materi Penelitian

4.2.1 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari kandang tikus putih, kawat kasa, wadah pakan, wadah minum, glukometer, glukostrip, spuit 1 cc, sonde lambung, timbangan, mikrohematokrit, alat euthanasi tabung EDTA, tabung vacutainer serum, kapas, tabung eppendorf, mikropipet, alat *sentrifuge*, tabung pot organ, hypafix, kasa steril, pinset, scalpel, kaset organ, cetakan organ, *heater*, nampan, alat ukir, corong, *autoclave*, *microtome*, *waterbath*, *object glass*, *cover glass*, mikroskop.

4.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini terdiri adalah tikus putih galur Wistar, Streptozotocin, *buffer* sitrat, ekstrak daun baru cina (*Artemisia vulgaris*), alkohol 70%, iodine, sekam, minyak jagung, formalin 10%, NaCl, pakan tikus, ethanol 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, ethanol absolut I, ethanol absolut II, ethanol absolut III, xylol I, xylol II, xylol III, parafin, EWIT, Hematoxylin, Eosin, alkohol asam, entellan.

4.3 Rancangan Penelitian

Penelitian ini berjenis eksperimental laboratorik dengan menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL). Hewan coba sebanyak 20 ekor tikus putih yang dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, kelompok terapi 1, kelompok terapi 2, dan kelompok terapi 3. Setiap perlakuan terdiri dari 4 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar, berjenis kelamin jantan, berumur sekitar 8 – 12 minggu, tidak mempunyai riwayat penyakit, dengan berat badan sekitar 150 – 200 gram, dan telah memenuhi sertifikat laik etik penelitian.

Tabel 4. 1 Kelompok Penelitian

KELOMPOK	PERLAKUAN
Kontrol Negatif (A)	Kelompok tikus putih jantan (<i>Rattus norvegicus</i>) sehat dan tidak diberi perlakuan
Kontrol Positif (B)	Kelompok tikus putih jantan (<i>Rattus norvegicus</i>) yang diinduksi STZ selama 5 hari berturut-turut tanpa diberikan terapi
Terapi 1 (C)	Kelompok tikus putih jantan (<i>Rattus norvegicus</i>) yang diinduksi STZ selama 5 hari berturut-turut dan diberikan terapi <i>Artemisia vulgaris</i> 150 mg/KgBB
Terapi 2 (D)	Kelompok tikus putih jantan (<i>Rattus norvegicus</i>) yang diinduksi STZ selama 5 hari berturut-turut dan diberikan terapi <i>Artemisia vulgaris</i> 300 mg/KgBB
Terapi 3 (E)	Kelompok tikus putih jantan (<i>Rattus norvegicus</i>) yang diinduksi STZ selama 5 hari berturut-turut dan diberikan terapi <i>Artemisia vulgaris</i> 450 mg/KgBB

4.3.1 Variabel Penelitian

Penelitian ini menggunakan hewan coba tikus putih jantan galur Wistar yang dibagi menjadi 5 kelompok dan besar sampel ditentukan dengan rumus di bawah ini:

$$p(n-1) \geq 15$$

$$5(n-1) \geq 15$$

$$5(n-5) \geq 15$$

$$5n \geq 20$$

$$n \geq 4$$

Keterangan:

p = jumlah kelompok perlakuan

n = jumlah pengulangan

Hasil tersebut menunjukkan bahwa terdapat jumlah hewan coba yang digunakan untuk 5 kelompok percobaan paling sedikit 4 ekor tikus putih setiap kelompok, maka dapat disimpulkan bahwa total tikus putih jantan yang dibutuhkan dalam penelitian ini yaitu minimal 20 ekor.

Tabel 4. 2 Rancangan Penelitian “Two Ways Table”

Kelompok Mencit	Ulangan				Total
	1	2	3	4	
A	A1	A2	A3	A4	$\sum_1^4 A$
B	B1	B2	B3	B4	$\sum_1^4 B$
C	C1	C2	C3	C4	$\sum_1^4 C$
D	D1	D2	D3	D4	$\sum_1^4 D$
E	E1	E2	E3	E4	$\sum_1^4 E$



Keterangan :

A : Kontrol negatif, tikus hanya diberi pakan dan minum.

B : Kontrol positif, tikus diinduksi STZ 20 mg/kg BB selama 5 hari berturut-turut secara intraperitoneal tanpa pemberian terapi.

C : Terapi 1, tikus diinduksi STZ 20 mg/kg BB selama 5 hari berturut-turut secara intraperitoneal dan diberikan terapi *Artemisia vulgaris* 150 mg/kg BB selama 7 hari berturut-turut.

D : Terapi 2, tikus diinduksi STZ 20 mg/kg BB selama 5 hari berturut-turut secara intraperitoneal dan diberikan terapi *Artemisia vulgaris* 300 mg/kg BB selama 7 hari berturut-turut.

E : Terapi 3, tikus diinduksi STZ 20 mg/kg BB selama 5 hari berturut-turut secara intraperitoneal dan diberikan terapi *Artemisia vulgaris* 450 mg/kg BB selama 7 hari berturut-turut.

Tabel 4. 3 ANOVA (Analysis of Variance)

Sumber Keragaman	Db	Jumlah Kuadrat (JK)	Kuadrat Tengah (KT)	F Hitung	F5%	F1%
Perlakuan	p - 1	X	$\frac{JK \text{ perlakuan}}{(p - 1)}$	$\frac{KT \text{ perlakuan}}{KT \text{ galat}}$	3,06	4,89
Galat	P (n - 1)	Y	$\frac{JK \text{ galat}}{p (n - 1)}$			
Total	np - 1	Z				

Keterangan:

a. FK : $FK = \left(\sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^n Y_{ij} \right)^2 / (pn)$

b. JK perlakuan : $\sum_{i=1}^p \left(\sum_{j=1}^n Y_{ij} \right)^2 / n - FK$

c. JK galat : JK Total - JK Perlakuan

d. JK total : $\sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^n Y_{ij}^2 - FK$



4.3.2 Variabel Penelitian

Adapun variabel yang diamati pada penelitian ini adalah:

Variabel bebas : Dosis pemberian streptozotocin dan daun baru cina

Variabel terikat : Kadar Trigliserida dan histopatologi jantung

Variabel kendali : Homogenitas tikus (berat badan, umur, dan jenis kelamin tikus), pakan, dan kondisi kandang

4.4 Prosedur dan Tahapan Penelitian

4.4.1 Aklimatisasi Hewan Coba

Hewan coba yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) dari galur Wistar sebanyak 20 ekor yang diperoleh dari breeder Pak Riyanto, Candirenggo, Singosari, Kabupaten Malang. Sebelum diberi perlakuan, dilakukan aklimatisasi terlebih dahulu selama 7 hari yang bertujuan agar tikus dapat beradaptasi dan menyesuaikan dengan lingkungan baru. Pada hari pertama tikus diberikan obat cacing menggunakan sonde lambung. Menurut Dewi *et al.* (2017), aklimatisasi diperlukan untuk melakukan observasi terlebih dahulu terhadap kemampuan tikus dalam menyesuaikan diri dengan lingkungan baru yang secara wilayah dan iklim berbeda. Aklimatisasi dimulai dengan menempatkan tikus selama kurang lebih 1 minggu di dalam ruangan penelitian dengan suhu kamar. Tikus ditempatkan dalam kandang persegi yang dibagi menjadi 9 bagian yang masing-masing diisi 1 ekor tikus. Pemberian pakan berupa pelet sebanyak 20% dari berat badan tikus dan air 45 ml/hari.

4.4.2 Ekstraksi Daun Baru Cina

Daun baru cina (*Artemisia vulgaris*) sebanyak 500 g yang sudah berbentuk simplisia dimasukkan ke dalam bejana tertutup dan dicampur dengan etanol 96%, kemudian dimaserasi selama kurang lebih 3 jam. Ketika massa sudah terbentuk, dipindahkan sedikit demi sedikit ke dalam perkolator sambil ditekan dengan perlahan. Cairan penyari dituangkan sampai bercampur, kemudian perkolator dibiarkan tertutup selama 24 jam. Apabila telah tercampur, proses tersebut menghasilkan perkolat yang

menetes dengan kecepatan 1 ml/menit. Cairan penyari tetap ditambahkan secukupnya dengan memasang botol yang berisi cairan penyari di atas perkolator. Proses perkolasi dihentikan apabila telah dihasilkan 500 mg perkolat tanpa meninggalkan sisa. Selanjutnya perkolat dimasukkan ke dalam alat *rotary evaporator* untuk melalui proses pemekatan. Perkolat yang sudah kental dimasukkan *freeze dryer* untuk proses pengeringan selama 24 jam hingga diperoleh ekstrak kental (Meliala, 2018).

4.4.3 Induksi Streptozotocin

Induksi Streptozotocin diberikan dengan dosis 20 mg/kg BB, induksi dilakukan setiap hari melalui intraperitoneal. Dosis 20 mg/kg BB dipilih dengan harapan dapat menimbulkan efek toksik dalam jangka waktu lama, namun tidak sampai menyebabkan kematian.

4.4.4 Pengambilan Organ Jantung

Pengambilan organ jantung dilakukan pada semua kelompok perlakuan pada hari ke-14. Prosedur euthanasia dilakukan dengan dislokasi servikalis. Dislokasi servikalis termasuk dalam euthanasia secara fisik. Euthanasia secara fisik digunakan apabila jenis teknik lain dikhawatirkan dapat mempengaruhi hasil yang diharapkan. Contohnya terjadi pada penggunaan eter atau kloroform akan meningkatkan sekresi kortikosteron dalam sirkulasi (katekolamin dan kortisol). Apabila parameter yang diamati adalah bahan-bahan kimia dan enzim jaringan, maka seringkali diperlukan euthanasia secara fisik. Teknik dislokasi servikalis umumnya menggunakan alat yang telah beredar secara komersil dan praktis dilakukan pada mencit, tikus, dan kelinci. Prinsip kerja dari teknik ini adalah dengan memberikan tekanan pada bagian posterior bawah tulang tengkorak dan sumsum tulang belakang. Tekanan dilakukan sampai memisahkan tengkorak dan otak dari sumsum tulang belakang. Setelah kedua bagian ini terpisah, refleks kedip dan rangsangan rasa sakit akan menghilang sehingga hewan tidak peka pada adanya rangsangan (Isbaggio, 1992). Kemudian, hewan coba diposisikan secara rebah dorsal agar memudahkan proses insisi kulit, subkutan, linea alba, dan rongga peritoneum untuk ekspos organ menggunakan gunting

tajam-tumpul. Costae digunting untuk ekspos organ jantung. Jantung diambil dan dimasukkan ke dalam pot organ yang telah diisi formalin 10% selama minimal 24 jam sebelum diproses.

4.4.5 Penentuan Kadar Triglisierida

Penentuan kadar triglisierida diambil melalui serum darah. Darah tikus diambil melalui sinus orbitalis menggunakan mikrohematokrit, kemudian dikoleksi menggunakan tabung vacutainer warna kuning yang berisi gel separator (*Serum Separator Tube*) untuk memisahkan serum dari cairan darah. Ditunggu sampai terbentuk lapisan berwarna kekuningan pada bagian atas cairan. Tabung vacutainer disentrifus menggunakan alat setrifuge dengan kecepatan 1.500 rpm selama 15 menit. Setelah proses sentrifus, serum akan sepenuhnya terpisah dari komponen darah lainnya. Serum diambil menggunakan mikropipet dan dipindahkan ke tabung eppendorf sebanyak 0,5 ml. Sampel tersebut diperiksa menggunakan metode Enzimatis kolometri (GPO-PAP). Pada metode ini triglisierida akan melalui proses hidrolisis secara enzimatis dan diubah menjadi gliserol dan asam bebas. Enzim yang digunakan adalah jenis lipase khusus yang dapat membentuk kompleks warna, sehingga kadarnya dapat diukur menggunakan spektrofotometer. Metode pemeriksaan spektrofotometri dijadikan standar pemeriksaan triglisierida karena mempunyai tingkat kesalahan yang lebih kecil (Hardisari & Koiriyah, 2016).

4.4.6 Pembuatan Preparat Histopatologi Jantung

Menurut Muntiha (2010), pembuatan preparat histopatologi jantung dimulai dari memotong (*sectioning*) organ jantung menggunakan *scalpel* dengan ketebalan sekitar 0,3 – 0,5 mm. Potongan organ dimasukkan ke dalam *tissue cassette* dan diberi tanda berupa tulisan menggunakan pensil 2B pada bagian luar *tissue cassette*. Selanjutnya organ memasuki tahap dehidrasi bertahap di ethanol 70%, 80%, 90%, ethanol absolut I, II, dan III selama masing-masing 2 jam. Tahap selanjutnya adalah *clearing* menggunakan xylol I dan xylol II masing-masing 2 jam, dilanjutkan proses parafinasi I dan II selama masing-masing 2 jam. Organ yang telah melewati

proses parafinasi akan dilanjutkan dengan proses pencetakan blok parafin (*embedding*). Cetakan yang terbuat dari bahan *stainless steel* dihangatkan diatas bunsen, kemudian dimasukkan organ dengan sedikit ditekan. Parafin cair bersuhu 60°C dituangkan ke dalam cetakan sampai seluruh organ terendam. Cetakan dibiarkan sampai mengeras, selanjutnya blok parafin dilepas dari cetakan dan disimpan di dalam *freezer* sebelum dilakukan pemotongan. Blok organ yang sudah mengeras diletakkan pada *microtome* dan dipotong menggunakan *microtome steel* dengan ketebalan sekitar 1 – 10 μm . Hasil potongan diapungkan di atas air dan dipindahkan ke *object glass* untuk memasuki proses pewarnaan (*staining*) (Mescher, 2010).

Parameter histopatologi jantung dianalisa secara kualitatif, yaitu dengan melihat adanya infiltrasi sel radang, nekrosis intramiokardial, kalsifikasi, dan fibrosis (Dong *et al.*, 1992). Data setiap sampel diamati melalui 5 lapang pandang pada perbesaran 400x di bagian miokardium. Pemeriksaan dilakukan menggunakan mikroskop cahaya yang dilengkapi dengan digital camera merk *Optilab Plus* dan *software* pengolah gambar *Optilab Viewer*.

4.4.7 Analisis Data

Data penelitian yang diperoleh berupa data kuantitatif untuk mengetahui kadar trigliserida dalam darah. Selanjutnya, dilakukan analisis statistika dengan pola analisis ragam Rancangan Acak Lengkap (RAL) dalam uji sidik ragam *Oneway ANOVA* dan dilanjutkan dengan Uji *Tukey* atau uji beda nyata dengan tingkat kepercayaan 95% menggunakan aplikasi *Statistical Package for the Social Science (SPSS) for Windows* versi 24.

BAB 5 HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1 Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Baru Cina (*Artemisia vulgaris*) sebagai Herbal Anti Hiperglikemik pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) dilihat dari Kadar Trigliserida dalam Darah

Trigliserida merupakan bentuk lemak yang paling efisien untuk menyimpan kalor yang penting untuk proses-proses yang membutuhkan energi dalam tubuh (Hardisari & Koiriyah, 2016). Trigliserida mempunyai nama lain triasilgliserol dan merupakan salah satu jenis lemak yang beredar dalam darah, sistem sirkulasi, dan berbagai organ tubuh. Trigliserida berasal dari gliserol dan lemak hasil metabolisme makanan yang dikonsumsi secara berlebihan. Kadar kalori yang berlebihan diubah oleh tubuh menjadi trigliserida dan disimpan di bawah kulit. Oleh karena itu, peningkatan asupan kalori dari yang dibutuhkan berpengaruh juga dalam proses pembentukan trigliserida (Nuradi *et al.*, 2019).

Hasil dari penelitian potensi ekstrak etanol daun baru cina (*Artemisia vulgaris*) sebagai herbal anti hiperglikemik dilihat dari kadar trigliserida dalam darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) menunjukkan terdapat perbedaan yang sangat nyata diantara kelompok perlakuan ($p < 0,01$). Pada masing-masing kelompok dapat terlihat bahwa terjadi kecenderungan peningkatan kadar trigliserida dalam darah. Hasil ini sesuai yang diharapkan, bahwa ketika terjadi kondisi hiperglikemik akibat induksi streptozotocin maka kadar trigliserida dalam darah mengalami peningkatan. Kondisi hiperglikemik masing-masing kelompok perlakuan dapat diketahui berdasarkan hasil kenaikan gula darah pada kelompok A (kontrol negatif), B (kontrol positif), C (Terapi 1), D (Terapi 2), C (Terapi 3) pada **Tabel 5.1** berikut.

Tabel 5. 1 Perbandingan kadar gula darah hari ke-0, ke-7, dan ke-14

Kelompok	Kadar Gula Darah (mg/dl)			Rata-Rata (mg/dl)			
	Hari ke-0	Hari ke-7	Hari ke-14	Hari ke-0	Hari ke-7	Hari ke-14	
A (K-) Tidak diberikan perlakuan apapun	1	73	108	149	64,5	108	133,25
	2	55	93	93			
	3	57	96	149			
	4	71	135	142			
B (K+) Induksi STZ 20 mg/kg BB	1	105	230	517	116,25	343	526,5
	2	121	342	512			
	3	150	330	600			
	4	89	470	477			
C (T1) Induksi STZ 20 mg/kg BB dan terapi <i>Artemisia vulgaris</i> 150 mg/kg BB	1	83	210	270	99,5	261,75	385,25
	2	121	200	220			
	3	84	259	499			
	4	110	378	436			
D (T2) Induksi STZ 20 mg/kg BB dan terapi <i>Artemisia vulgaris</i> 300 mg/kg BB	1	97	565	572	119,25	511,25	587
	2	102	457	600			
	3	124	450	600			
	4	154	573	576			
E (T3) Induksi STZ 20 mg/kg BB dan terapi <i>Artemisia vulgaris</i> 450 mg/kg BB	1	189	207	400	128,25	257	385
	2	103	344	600			
	3	116	221	230			
	4	105	256	310			

Menurut Farid *et al.* (2014), kadar glukosa darah dikatakan normal apabila kadarnya kurang dari 200 mg/dL dan glukosa darah puasa kurang dari 126 mg/dL. Apabila melebihi angka tersebut menandakan bahwa tikus mengalami hiperglikemik sebagai salah satu gejala diabetes melitus. Berdasarkan hasil pengukuran glukosa darah pada **Tabel 5.1**, dapat dilihat bahwa pada tiap kelompok yaitu kelompok A (kontrol negatif), B (kontrol

positif), C (terapi 1), D (terapi 2), dan E (terapi 3) mengalami kenaikan rata-rata glukosa darah pasca induksi streptozotocin dan setelah masa inkubasi selama 14 hari. Kenaikan ini terjadi dari keadaan normal sebelum induksi streptozotocin dimana kadar glukosa darah masih pada rentang <200 mg/dl menjadi >200 mg/dl yang menandakan bahwa terjadi kondisi hiperglikemik sebagai salah satu gejala penyakit diabetes melitus tipe 1. Namun, pada kelompok kontrol negatif mengalami kenaikan kadar glukosa darah dari kadar pra induksi sebesar 64 mg/dL dan kadar pasca induksi menjadi 133,25 mg/dL. Kenaikan kadar glukosa darah pada kelompok kontrol negatif masih tergolong normal, kemungkinan disebabkan oleh metabolisme yang terjadi akibat pemberian pakan. Menurut Luthfiyah dan Widjanto (2011), tikus memiliki kebutuhan pakan per ekor setiap harinya adalah 20 – 30 gram, sehingga didapatkan kebutuhan kalori adalah sekitar 68,6 kkal. Pemberian pakan dengan takaran yang tepat sangat diperlukan sebagai asupan nutrisi untuk mendukung proses metabolisme. Kurangnya asupan nutrisi yang diberikan dapat mengakibatkan glukoneogenesis, yaitu pemecahan protein menjadi glukosa untuk memenuhi kebutuhan energi. Kadar trigliserida dalam darah dianalisis menggunakan uji *One Way* ANOVA dilanjutkan dengan uji *Tukey*. Hasil analisis secara statistik menggunakan uji *One Way* ANOVA dapat dilihat pada **Tabel 5.2** berikut.

Tabel 5. 2 ANOVA (*Analysis of Variance*) Kadar Trigliserida dalam Darah

	Sum of Square	df	Mean Square	F Hit	F Tabel 5%	F Tabel 1%	Sig
Between Groups	43875,500	4	10968,875	6,411	3,06	4,89	0,003
Within Groups	25664,250	15	1710,950				
Total	69539,750	19					

Berdasarkan hasil ANOVA diatas, diketahui bahwa F hitung 6,411 dan F tabel 1% sebesar 4,89 maka nilai F hitung > F tabel 1% atau nilai signifikansi $p < 0,01$ yang berarti bahwa antar kelompok perlakuan menunjukkan perbedaan yang signifikan atau sangat nyata. Nilai F hitung lebih besar daripada nilai F tabel 1% memiliki arti bahwa dengan nilai taraf kepercayaan pada penelitian ini adalah sebesar 95%. Sehingga, dengan taraf kepercayaan tersebut maka 95% hasil dari penelitian ini merupakan pengaruh dari perlakuan dan sebanyak 1% merupakan pengaruh dari faktor lain dari luar perlakuan penelitian.

Tabel 5. 3 Hasil Rata-Rata Kadar Trigliserida pada Tikus Putih

Kelompok	Rata-Rata Trigliserida (Rata-rata \pm SD) mg/dL	Peningkatan terhadap Kontrol Negatif (%)
Kontrol Negatif	63,75 \pm 9,287 ^a	-
Kontrol Positif	163,0 \pm 83,58 ^b	155,68
Terapi 1	76,25 \pm 26,311 ^a	19,60
Terapi 2	93,75 \pm 29,725 ^a	47,05
Terapi 3	99,0 \pm 35,646 ^a	55,29

Keterangan: Notasi yang berbeda menunjukkan adanya perbedaan yang nyata dimana $p < 0,01$

Tabel 5.3 merupakan data hasil rata-rata total kadar trigliserida pada masing-masing kelompok perlakuan. Jumlah rata-rata trigliserida tikus berdasarkan **Tabel 5.3** menunjukkan kelompok kontrol negatif sebesar 63,75 mg/dL, kelompok kontrol positif sebesar 163,0 mg/dL. Sedangkan kelompok terapi 1 memiliki rata-rata kadar trigliserida sebesar 76,25 mg/dL, terapi 2 sebesar 93,75 mg/dL, dan terapi 3 sebesar 99,0 mg/dL. Dari hasil tersebut terlihat adanya kecenderungan meningkatnya kadar trigliserida dalam darah. Nilai rata-rata pada kelompok kontrol negatif sebesar 63,75 mg/dL masih tergolong dalam rentang normal yaitu <150 mg/dL atau idealnya antara 26 – 145 mg/dL (Ramadhani dan Probosari, 2014). Hasil ini sesuai yang diharapkan, dimana tikus putih pada kelompok kontrol negatif

tidak diberikan injeksi streptozotocin dan tidak diberikan terapi ekstrak *Artemisia vulgaris*. Sehingga tikus dipastikan dalam kondisi normal dan tidak mengalami kenaikan trigliserida dalam darah (hipertrigliseridemia).

Dari data yang telah diperoleh, ditemukan kenaikan kadar trigliserida pada kelompok kontrol positif sebanyak 163,0 mg/dL. Kelompok ini diinjeksi dengan streptozotocin dengan dosis 20 mg/kgBB secara intraperitoneal selama 5 hari berturut-turut dan tanpa diberikan terapi ekstrak *Artemisia vulgaris*. Nilai rata-rata tersebut termasuk dalam ambang batas atas kadar trigliserida yang normal dalam darah dan sudah dapat tergolong kondisi hiperglikemik. Kadar trigliserida dalam darah normalnya <150 mg/dL dengan rentang normal 26 – 145 mg/dL. Kondisi ini disebabkan oleh pemberian agen diabetogenik, yaitu streptozotocin. Streptozotocin memiliki sifat toksik spesifik pada sel β pankreas, sehingga sel tersebut mengalami kesulitan untuk memproduksi hormon insulin. Kekurangan hormon insulin dalam tubuh meningkatkan metabolisme lemak dan mengaktifkan enzim lipase sensitive hormon yang memicu terjadinya hidrolisis trigliserida dalam darah (Teddy, 2015). Selain itu, akumulasi radikal bebas yang disebabkan oleh pemberian streptozotocin menimbulkan kondisi stres oksidatif dan peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Produksi ROS yang berlebihan menyebabkan kerusakan oksidatif (*oxidative damage*), yaitu kerusakan DNA, gangguan sintesis protein, dan penurunan sintesis lipid pada jaringan tubuh. Hal ini menyebabkan gangguan metabolisme lemak dan memicu terjadinya peroksidasi lipid. Selanjutnya rantai asam lemak terputus menjadi berbagai senyawa yang bersifat toksik. Peningkatan kadar trigliserida disebabkan oleh penurunan enzim *lipoprotein lipase* (LPL) yang dipicu oleh radikal bebas yang mengganggu proses hidrolisis trigliserida (Barutu, 2016).

Kelompok terapi 1 adalah kelompok perlakuan yang diinjeksi streptozotocin dengan dosis 20 mg/kgBB secara intraperitoneal selama 5 hari berturut-turut dan diberikan terapi ekstrak *Artemisia vulgaris* dengan dosis 150 mg/kgBB selama 7 hari. Kelompok ini memiliki kadar rata-rata

trigliserida 76,25 mg/dL. Angka ini termasuk dalam rentang normal kadar trigliserida dalam darah tikus yang dapat diartikan bahwa tidak terjadi kondisi hipertrigliseridemia. Hal tersebut dapat disebabkan oleh pemberian terapi ekstrak *Artemisia vulgaris* yang mengandung antioksidan. Antioksidan yang terkandung dalam ekstrak tersebut dapat mengurangi efek buruk radikal bebas yang ditimbulkan oleh induksi streptozotocin. Menurut Wiryanthini (2015), antioksidan bekerja secara spesifik pada membran sel dengan menangkap radikal bebas. Antioksidan menangkap radikal bebas berupa PUFA-OO (*Peroxyl Polyunsaturated Fatty Acid*) pada membran fosfolipid dan mengubahnya menjadi PUFA-OOH (*Hydroperoxy Polyunsaturated Fatty Acid*) yang relatif stabil, sehingga reaksi oksidasi lipid dapat diturunkan.

Kelompok terapi 2 adalah kelompok perlakuan yang diinjeksi streptozotocin dengan dosis 20 mg/kgBB secara intraperitoneal selama 5 hari berturut-turut dan diberikan terapi ekstrak *Artemisia vulgaris* dengan dosis 300 mg/kgBB selama 7 hari. Kelompok ini memiliki kadar rata-rata trigliserida 93,75 mg/dL. Selanjutnya, kelompok terapi 3 adalah kelompok perlakuan yang diinjeksi streptozotocin dengan dosis 20 mg/kgBB secara intraperitoneal selama 5 hari berturut-turut dan diberikan terapi ekstrak *Artemisia vulgaris* dengan dosis 450 mg/kgBB. Kelompok ini memiliki kadar rata-rata trigliserida 99,0 mg/dL. Pada 2 kelompok perlakuan ini dapat dilihat bahwa kadar rata-rata trigliserida berada pada angka normal, namun mengalami kenaikan apabila dibandingkan dengan hasil dari kelompok terapi 1. Hal ini merupakan efek dari pemberian terapi ekstrak *Artemisia vulgaris* yang mengandung senyawa flavonoid. Menurut Arifin dan Ibrahim (2018), flavonoid termasuk dalam golongan antioksidan primer yang mempunyai kerja utama pengikatan senyawa radikal bebas dalam konsentrasi yang sangat rendah namun, apabila diberikan dalam konsentrasi tinggi justru berubah menjadi pro oksidan. Pro oksidan adalah senyawa yang mempercepat terjadinya stres oksidatif. Flavonoid memiliki peran sebagai antioksidan dan melindungi tubuh dari efek buruk yang ditimbulkan

oleh ROS. Flavonoid dioksidasi oleh partikel radikal bebas dengan cara menstabilkan ROS, kemudian menghasilkan produk radikal yang lebih stabil dan tidak reaktif. Kemampuan ini muncul karena adanya aktivitas inhibitor pada enzim xantin oksidase (Arifin dan Ibrahim, 2018).

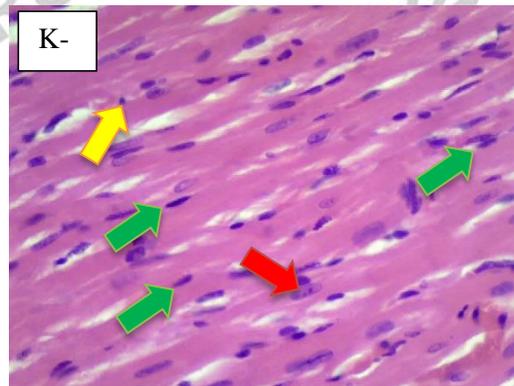
Hasil Uji *Tukey* pada **Tabel 5.3** menunjukkan notasi yang sama antara kelompok kontrol negatif, terapi 1, terapi 2, dan terapi 3. Hal tersebut menunjukkan tidak adanya perbedaan yang nyata. Namun, terdapat perbedaan antara kelompok kontrol positif dibandingkan dengan kelompok lainnya. Hasil tersebut dapat dihubungkan dengan pemberian terapi ekstrak *Artemisia vulgaris* dengan dosis 150 mg/kg BB pada kelompok terapi 1 dan dosis 300 mg/kg BB pada kelompok terapi 2. Aktivitas antioksidan yang dimiliki oleh *Artemisia vulgaris* dapat mengurangi stres oksidatif, menurunkan ROS. Menurut Ekiert *et al.* (2020), ekstrak *Artemisia vulgaris* dapat mengurangi aktivitas radikal dari 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) pada $IC_{50} = 11,4 \mu\text{g/mL}$ dan radikal nitrit oksida (NO) pada $IC_{50} = 125 \text{ mg/mL}$. Pemberian ekstrak *Artemisia vulgaris* juga dapat menurunkan kondisi hiperlipidemia pada tikus yang diberi perlakuan diet tinggi lemak dengan dosis 100 mg/kg BB per hari selama 4 minggu dapat menormalkan profil lipid serum, meningkatkan aktivitas paraoxonase-1, dan menurunkan kadar serum malondialdehide.

5.2 Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Baru Cina (*Artemisia vulgaris*) Sebagai Herbal Anti Hiperqlikemik pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) dilihat dari Gambaran Histopatologi Jantung

Pada penelitian ini, pengamatan histopatologi jantung dilakukan menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400X dengan pewarnaan HE untuk melihat kerusakan yang disebabkan oleh kondisi hiperqlikemik pada jantung, terutama pada bagian miokardium. Menurut Guasp *et al.* (2005), miokardium tersusun atas lamina miokardium yang berbeda dengan tebal tiga sampai empat miosit, dan dipisahkan oleh jaringan kolagen ekstraseluler. Miosit digabungkan secara erat, namun

jarang digabungkan di antara lamina yang berdekatan. Bidang pada lamina dapat ditentukan secara lokal oleh sumbu longitudinal yang terdiri dari serat miokardium dan oleh arah transmural spiral pada tingkat massa ventrikel.

Kondisi hiperglikemik mengakibatkan perubahan struktur pada miokardium yang ditandai dengan meningkatnya risiko disfungsi ventrikel kiri dan nekrosis miokardium. Hal ini dapat terlihat dari meningkatnya level enzim kardial dan obstruksi mikrovaskular pada jantung (Scheen *et al.*, 2020).

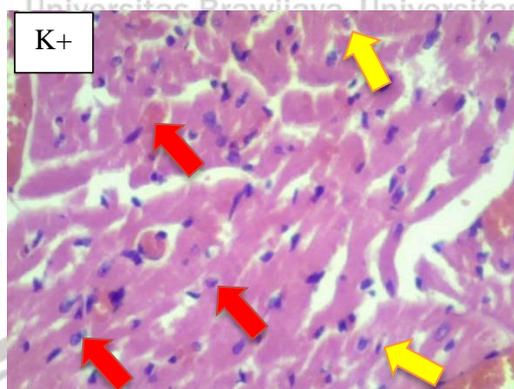


Gambar 5. 1 Histopatologi Jantung Kontrol Negatif

Tanda kerusakan sel adalah panah merah (infiltrasi PMN) dan panah kuning (nekrosis). Panah hijau adalah serabut normal jantung. Pewarnaan HE dan perbesaran 400x.

Gambar 5.1 tersebut adalah hasil histopatologi jantung kelompok kontrol negatif. Kelompok ini tidak diberi perlakuan apapun, melainkan hanya diberikan pakan dan minum secara *ad libitum*. Perubahan histopatologi yang dapat terlihat diantaranya adalah infiltrasi PMN dan nekrosis. Terjadinya nekrosis pada kelompok kontrol negatif merupakan tanda dari penyakit infark miokardium. Infark miokardium adalah kondisi dimana otot jantung mengalami kematian akibat dari iskemia yang berkepanjangan (Ramadhan, 2016). Sedangkan, ditemukannya inflamasi

pada kelompok kontrol negatif merupakan tanda terjadinya miokarditis. Miokarditis merupakan suatu kondisi peradangan, nekrosis, atau miositolisis pada miokardium jantung yang umumnya dapat disebabkan oleh infeksi virus, bakteri, parasit, jamur, protozoa, intoksikasi, dan kompleks reaksi antigen dan antibodi. Miokarditis dapat muncul dengan atau tanpa disertai gejala sistemik dari proses terjadinya suatu penyakit. Apabila miokarditis terjadi dalam jangka waktu yang lama, akan menimbulkan kardiomiopati dilatasi disertai gagal jantung (Suchyar dan Hariyanto, 2018). Nekrosis yang terlihat pada gambaran histopatologi kelompok kontrol negatif adalah bentukan piknosis. Menurut Hastuti (2006), oksidasi dari senyawa radikal bebas yang bersifat reaktif bereaksi dengan mitokondria dan nukleus DNA yang menyebabkan kerusakan untai tunggal. Proses ini menimbulkan fragmentasi DNA, dimana morfologi nukleus menjadi mengerut (piknosis). Terjadinya nekrosis pada kelompok kontrol negatif dapat disebabkan oleh adanya trauma mekanik pada saat perlakuan dan efek termal, yaitu suhu tubuh yang terlalu tinggi atau terlalu rendah (Dharma *et al.*, 2015). Pada kelompok kontrol negatif serabut miokardium terlihat normal dan lurus, yaitu serabut tidak mengalami *wavy fibers* (serabut bergelombang). Apabila disertai dengan nekrosis, kemungkinan nekrosis yang terjadi kurang dari 4 jam, biasanya terlihat di sekeliling infark, dan belum menimbulkan kerusakan yang terlihat jelas (Kumar *et al.*, 2020).

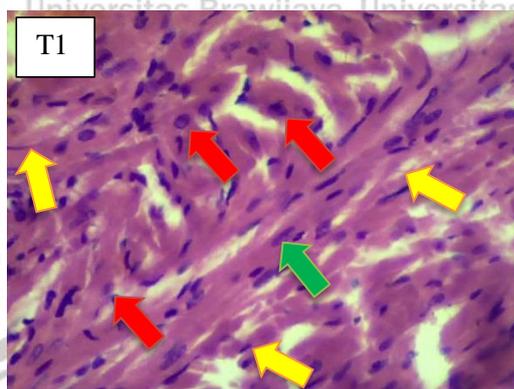


Gambar 5. 2 Histopatologi Jantung Kontrol Positif

Tanda kerusakan sel adalah panah merah (infiltrasi PMN) dan panah kuning (nekrosis). Pewarnaan HE dan perbesaran 400x.

Gambar 5.2 tersebut adalah gambaran histopatologi jantung kelompok kontrol positif. Kelompok ini diberikan induksi streptozotocin melalui rute intraperitoneal dengan dosis 20 mg/kgBB tanpa diberikan terapi daun baru cina (*Artemisia vulgaris*). Perubahan histopatologi yang dapat terlihat diantaranya adalah infiltrasi PMN dan nekrosis. Selain itu, terjadi hilangnya striasi. Hilangnya striasi pada serabut otot jantung disebabkan oleh rusaknya susunan protein pada sarkomer yang terjadi akibat akumulasi ONOO^- . Senyawa ONOO^- terbentuk akibat terjadinya peningkatan NO yang berikatan dengan O_2 karena induksi streptozotocin. Ikatan senyawa ini membentuk peroksil. Peroksil mengikat atom hidrogen dari molekul lipid, sehingga terjadi reaksi berantai yang menghasilkan nitrit peroksida yang bersifat lipofilik (Aisyah *et al.*, 2014). Terjadinya perubahan tersebut diakibatkan oleh induksi streptozotocin yang meningkatkan pembentukan ROS dan memicu stres oksidatif. ROS yang berlebihan menyebabkan kematian sel dengan mekanisme merusak membran lipid melalui rangkain reaksi peroksidasi lipid. Peroksidasi membran lipid dapat berpengaruh pada penurunan transpor kalsium menuju retikulum sarkoplasma, peningkatan permeabilitas membran sel, pembentukan metabolit yang bersifat toksik,

dan menyebabkan gangguan fungsi mitokondria dan enzim. Selain oksidasi lipid dan stres oksidatif, peningkatan NO juga dapat meningkatkan risiko kerusakan pada jantung. NO adalah molekul yang disintesis di jantung oleh iNOS dan cNOS. Apabila produksi NO mengalami peningkatan, maka akan terjadi kerusakan sel, disfungsi jaringan, dan peningkatan permeabilitas vaskuler (Berawi dan Agverianti, 2017). Selanjutnya, kondisi hiperglikemik yang disebabkan oleh kenaikan glukosa darah dapat menginduksi inflamasi, meningkatkan stres oksidatif, memodulasi metabolisme nitrit oksida (NO), menurunkan fungsi endotel, dan meningkatkan respon inflamasi (Djameluddin dan Djafar, 2018). Nekrosis yang dapat diamati pada gambaran histologi jantung adalah inti sel yang menghilang. Proses yang terjadi terdiri dari tahap piknosis, karioreksis, dan kariolisis. Sel mengalami pengerutan inti yang disebut piknosis dan diikuti dengan perubahan struktur retikulum endoplasma menjadi lebih gelap. Tanda kerusakan selanjutnya adalah karioreksis, dimana isi inti sel mengalami fragmentasi dan terdispasi ke dalam sitoplasma. Tahap akhir kerusakan adalah kariolisis yang dapat dilihat dengan hilangnya inti secara keseluruhan bersama kromatin (Hardjana *et al.*, 2016). Dari gambaran histopatologi tersebut, terjadi kerusakan berupa nekrosis koagulasi yang ditandai dengan serat otot jantung (miofibril) yang rileks dengan miofilamen yang tidak jelas. Nekrosis koagulasi terbatas pada area pusat infark dan bersifat *irreversible* setelah kerusakan iskemik akibat pemberian senyawa yang bersifat toksik. (Wallig *et al.*, 2018). Selain itu, pada histopatologi jantung kelompok kontrol positif dapat terlihat bentukan *wavy fibers* (serabut bergelombang) yang menandai permulaan terjadinya nekrosis koagulasi pada 6-12 jam pertama setelah iskemik. Kontraksi serabut miokardium yang masih hidup menyebabkan peregangan dan penekukan pada serabut mati yang letaknya berdekatan dan sudah tidak berkontraksi. Perubahan iskemik subletal tambahan dapat dilihat di margin infark yang disebut vakuolisasi miosit. Hal ini disebabkan oleh akumulasi garam dan air di dalam retikulum sarkoplasma dan menandai miosit yang hidup, namun kontraktilnya buruk (Kumar *et al.*, 2020).

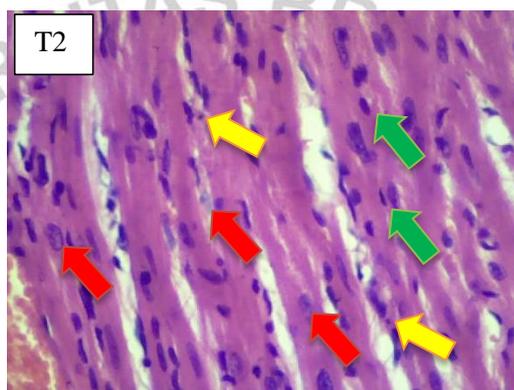


Gambar 5. 3 Histopatologi Jantung Terapi 1

Tanda kerusakan sel adalah panah merah (infiltrasi PMN) dan panah kuning (nekrosis). Panah hijau adalah serabut normal jantung. Pewarnaan HE dan perbesaran 400x.

Gambar 5.3 tersebut adalah gambaran histopatologi jantung kelompok terapi 1. Kelompok ini diberikan induksi streptozotocin melalui rute intraperitoneal dengan dosis 20 mg/kgBB dan diberikan terapi daun baru cina (*Artemisia vulgaris*) secara per oral dengan dosis 150 mg/kgBB. Pada T1 menunjukkan perubahan, yaitu berkurangnya infiltrasi sel radang dan nekrosis pada jantung dan terdapat serabut otot jantung yang normal. Ciri nekrosis yang terjadi adalah inti sel otot jantung yang mengalami nekrosis terlihat mengkerut (piknosis) dan tidak tampaknya sel disertai reaksi peradangan (Hidayati dan Athiroh, 2017). Daerah perifer infark menunjukkan jenis nekrosis berbeda yang dikenal sebagai *contraction band necrosis* (nekrosis pita kontraksi) yang ditandai dengan hiperkontraksi miofibril, endapan kalsifikasi padat intramitokondria, dan miositolisis. Jenis nekrosis ini terlihat pada cedera iskemik jantung yang disebabkan oleh senyawa toksik (Wallig *et al.*, 2018). Pada kelompok terapi 1 terlihat infiltrasi leukosit PMN padat pada bagian serabut miokardium yang mengalami infark miokardium akut, diperkirakan berumur 3-4 hari (Kumar

et al., 2020). Saat berada di miokardium, PMN melakukan fagositosis terhadap debris sel, degradasi matrik ekstraseluler melalui pelepasan butiran yang mengandung matriks metaloproteinase (MMPs) (Ong *et al.*, 2018). Sedangkan gambaran sel normal ditandai dengan serabut otot tampak teranastomose satu dengan yang lain, striasi sarkomer dan nukleus berbentuk memanjang dan posisinya tepat di tengah, dan memiliki sarkoplasma yang bersifat asidofilik (Tramoundanas *et al.*, 2011).

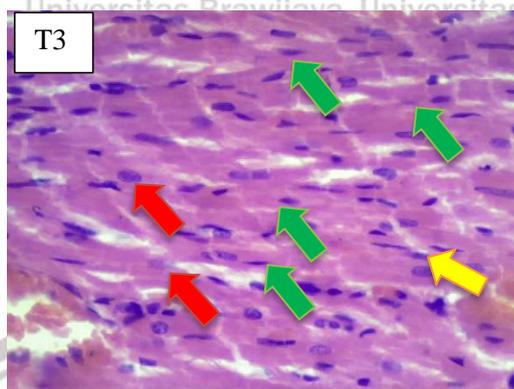


Gambar 5.4 Histopatologi Jantung Terapi 2
Tanda kerusakan sel adalah panah merah (infiltrasi PMN) dan panah kuning (nekrosis). Panah hijau adalah serabut normal jantung. Pewarnaan HE dan perbesaran 400x.

Gambar 5.4 tersebut adalah gambaran histopatologi jantung kelompok terapi 2. Kelompok ini diberikan induksi streptozotocin melalui rute intraperitoneal dengan dosis 20 mg/kgBB dan diberikan terapi daun baru cina (*Artemisia vulgaris*) secara per oral dengan dosis 300 mg/kgBB. Pada gambaran histopatologi terapi 2 terlihat adanya struktur striasi otot miokardium yang cukup baik ditandai dengan serabut otot tampak teranastomose satu dengan yang lain, striasi sarkomer dan nukleus berbentuk memanjang dan posisinya tepat di tengah, dan memiliki

sarkoplasma yang bersifat asidofilik (Tramoundanas *et al.*, 2011), namun masih disertai beberapa bagian yg mengalami infiltrasi PMN dan nekrosis.

Beberapa bagian serabut miokardium mengalami *wavy fibers* (serabut bergelombang) yang menandakan terjadi cedera iskemik pada 30 menit sampai 4 jam pertama (Kumar *et al.*, 2020). Perkembangan nekrosis dengan pita kontraksi menuju miositolisis dimediasi melalui lisis miofilamen, yaitu perubahan yang menghasilkan tampilan sel yang kosong (Wallig *et al.*, 2018). Sel PMN berupa neutrofil muncul pertama kali pada 12-24 jam setelah terjadi cedera iskemik, kemudian mengalami perkembangan penuh setelah 1-3 hari. Sel ini mengalami penurunan setelah 5-7 hari dan mengalami fase granulasi. Fase ini terjadi pada minggu ke 2-3 yang menampilkan pertumbuhan kapiler ke dalam fibroblas dengan deposisi awal berupa kolagen, infiltrasi persisten dari limfosit, sel plasma jarang, dan jumlah neutrofil menurun. Fase terakhir adalah pembentukan jaringan parut (fibrosis). Jaringan granulasi menghilang dan digantikan secara bertahap oleh kolagen padat yang memunculkan bekas luka fibrotik yang berisi pembuluh berdinding tipis yang melebar (Michaud *et al.*, 2020).



Gambar 5.5 Histopatologi Jantung Terapi 3

Tanda kerusakan sel adalah panah merah (infiltrasi PMN) dan panah kuning (nekrosis). Panah hijau adalah serabut normal jantung. Pewarnaan HE dan perbesaran 400x.

Gambar 5.5 tersebut adalah gambaran histopatologi jantung kelompok terapi 3. Kelompok ini diberikan induksi streptozotocin melalui rute intraperitoneal dengan dosis 20 mg/kgBB dan diberikan terapi daun baru cina (*Artemisia vulgaris*) secara per oral dengan dosis 450 mg/kgBB. Pada kelompok tersebut terlihat struktur striasi otot miokardium yang paling baik, yang menandai bahwa pemberian terapi daun baru cina dapat menetralkan dan mencegah kerusakan jaringan jantung akibat induksi streptozotocin. Pemberian streptozotocin terbukti dapat menyebabkan kematian pada sel otot jantung. Apabila serabut otot jantung atau miosit mengalami kematian, sel tersebut tidak mempunyai kemampuan regenerasi karena tidak memiliki sel satelit seperti otot skelet. Daerah yang mengalami kematian pada miosit digantikan oleh jaringan ikat (Putra *et al.*, 2019). Pada histopatologi kelompok terapi 3 terlihat serabut miokardium yang relatif normal dan tidak mengalami *wavy fibers* (serabut bergelombang). Akan tetapi disertai dengan adanya nekrosis menandakan bahwa kerusakan yang terjadi masih pada 30 menit sampai 4 jam pertama (Kumar *et al.*, 2020).

Kondisi hiperglikemik dan tingginya ROS dalam tubuh pasca induksi streptozotocin mengakibatkan degenerasi serat otot dan peradangan akut pada otot jantung. Setelah kerusakan otot, sarcolemma pecah dan miofibril mengalami nekrosis yang ditandai dengan peningkatan kadar protein dalam plasma (kreatin kinase). Hal ini dipicu oleh pelepasan kalsium dari retikulum sarkoplasma yang mendorong proteolisis sehingga menyebabkan degenerasi jaringan. Nekrosis pada miokardium mengaktifkan sel mast residen yang mensekresikan sitokin (IL-1 β , IL-6, TNF α) dan memicu infiltrasi sel radang dari pembuluh di sekitarnya. Sel myeloid pertama yang memasuki miokardium adalah leukosit polimorfonuklear, terutama neutrofil yang mulai muncul pada 48 jam setelah cedera iskemik (Kozakowska *et al.*, 2015). Nekrosis yang disebabkan oleh stress oksidatif adalah kerusakan pada sel yang bersifat *irreversible* (tidak dapat pulih). Namun, apabila kerusakan masih pada tingkat degenerasi, maka sel akan kembali normal. Karena degenerasi sendiri merupakan perubahan morfologi sel akibat luka derajat ringan dan bersifat dapat disembuhkan. Apabila rangsangan penyebab kerusakan sel dapat dihentikan, sel akan mengalami pemulihan secara bertahap, sehingga tidak mengalami tahap nekrosis. Sebelum memasuki kerusakan degenerasi, sel terlebih dahulu mengalami degenerasi hidropik dan degenerasi parenkim (Amaliyah, 2015).

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan, maka dosis pemberian terapi ekstrak etanol daun baru cina (*Artemisia vulgaris*) yang paling baik adalah 450 mg/kg BB. Hal ini dapat dilihat dari adanya serabut otot normal jantung. Pada gambaran histopatologi terapi 3 terlihat gambaran yang paling baik dengan striasi otot yang teratur dan inti yang tidak mengalami nekrosis jika dibandingkan dengan pemberian terapi ekstrak etanol daun baru cina (*Artemisia vulgaris*) pada kelompok terapi 1 dosis 150 mg/kg BB dan kelompok terapi 2 dosis 300 mg/kg BB yang menunjukkan bahwa beberapa bagian mengalami infiltrasi PMN dan kerusakan berupa nekrosis.

BAB 6 KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan di atas, maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Potensi ekstrak etanol daun baru cina (*Artemisia vulgaris*) dengan dosis 150 mg/kg BB paling efektif sebagai herbal anti hiperglikemik dilihat dari kadar trigliserida dalam darah tikus putih (*Rattus norvegicus*).
2. Potensi ekstrak etanol daun baru cina (*Artemisia vulgaris*) dengan dosis 450 mg/kg BB paling efektif sebagai herbal anti hiperglikemik dilihat dari gambaran histopatologi jantung pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

6.2 Saran

Saran dari peneliti berdasarkan hasil yang telah didapatkan, yaitu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait uji toksisitas ekstrak etanol daun baru cina (*Artemisia vulgaris*) agar dapat diperoleh informasi lebih lengkap yang dapat digunakan sebagai panduan dalam pelaksanaan penelitian selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

Aisyah, S., Balqis, U., Friyan, E. K. 2014. Histopatologi Jantung Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Akibat Pemberian Minyak Jelantah. *Jurnal Medika Veterinaria*, 8(1): 87-90.

Amaliyah, F. R. 2015. Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Air Daun Katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.) terhadap Berat Jantung dan Histologi Jantung Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Betina. [Skripsi]. Fakultas Sains dan Teknologi. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.

Arifin, B. dan Ibrahim, S. 2018. Struktur, Bioaktivitas, dan Antioksidan Flavonoid. *Jurnal Zarah*, 6(1): 21-29.

Armitage, D. 2004. *Rattus norvegicus*. *Animal Diversity Web*. https://animaldiversity.org/accounts/Rattus_norvegicus/. [Diakses tanggal 8 Januari 2021, pukul 08.43 WIB].

Barutu, A. L. 2016. Efek Suplementasi Kitosan dan Tepung Kunyit (*Curcuma domestica* Val.) sebagai Adiktif Pakan terhadap Kadar Trigliserida dan Malondialdehyde (MDA) Darah Ayam Broiler. [Skripsi]. Fakultas Peternakan. Universitas Padjadjaran.

Berawi, K. N. dan Agverianti, T. 2017. Efek Aktivitas Fisik pada Proses Pembentukan Radikal Bebas sebagai Faktor Risiko Aterosklerosis. *Majority*, 6(2): 85-90.

Bora, K. S., and Sharma, A. 2011. The Genus *Artemisia*: A Comprehensive Review. *Pharm Biol*, 49(1): 101-109.

Dewi, S. R. P., Marlamsya, D. O., and Bikarindrasari, R. 2017. Efek Antikaries Ekstrak Gambir pada Tikus Jantan Galur Wistar. *Majalah Kedokteran Gigi*, 3(2): 84-85.

Dharma, I. G. B. S., Berata, I. K., Samsuri. 2015. Studi Histopatologi Pankreas

Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diberi Deksametason dan Suplementasi Vitamin E. *Indonesia Medicus Veterinus*, 4(3): 257-266.

Dokken, B. B. 2008. The Pathophysiology of Cardiovascular Disease and Diabetes: Beyond Blood Pressure and Lipids. *Diabetes Spectrum*, 21(3): 160-165.

Dong, R., Liu, P., Wee, L., Butany, J., and Sole, M. J. 1992. Verapamil Ameliorates the Clinical and Pathological Course of Murine Myocarditis. *The Journal of Clinical Investigation*, 90(11) : 2022-2030.

Ekiert, H., Pajor, J., Klin, P., Rzepiela, A., Slesak, H., and Szopa, A. 2020. Significance of *Artemisia vulgaris* L. (Common Mugwort) in the History of Medicine and Its Possible Contemporary Applications Substantiated by Phytochemical and Pharmacological Studies. *Molecules*, 25(4): 7-15.

Farid, M., Darwin, E., dan Sulastrri, D. Pengaruh Hiperglikemia terhadap Gambaran Histopatologis Pulau Langerhans Mencit. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 3(3): 420-426.

Graz, B., Kitua, A., and Malebo, H. M. 2011. To What Extent Can Traditional Medicine Contribute a Complementary or Alternative Solution to Malaria Control Programmes. *Malaria Journal*, 10(11): 1-6.

Guasp, F. T., Kocica, M. J., Corno, A. F., Komeda, M., Costa, F. C., Flotats, A., Aguillar, J. C., and Wen, H. 2005. Towards New Understanding of the Heart Structure and Function. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 27(5): 191-201.

Hardisari, R. dan Koiriyah, B. 2016. Gambaran Kadar Trigliserida (Metode Gpo-Pap) Pada Sampel Serum dan Plasma EDTA. *Jurnal Teknologi Laboratorium*, 5(3): 27-31.

Hardjana, T., Pertiwi, K. R., dan Rahayu T. 2016. Potensi Buah Salak (*Salacca edulis*, R.) Sebagai Suplemen Hipopolidemik Ditinjau dari Gambaran

Histopatologi Jantung dan Hepar Mencit yang Diberi Diet Rendah Lemak.

Jurnal Sains Dasar, 5(2): 94-106.

Hastuti, S. U. 2006. Pengaruh Berbagai Dosis Citrinin Terhadap Kerusakan Struktur Hepatosit Mencit (*Mus musculus*) pada Tiga Zona Lobulus Hepar. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 22(3): 121-126.

Hestiana, D. W. 2017. Faktor-Faktor yang Berhubungan Dengan Kepatuhan Dalam Pengelolaan Diet Pada Pasien Rawat Jalan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Kota Semarang. *Journal of Health Education*, 2(2): 138-145.

Hidayati, D. M. N., dan Athiroh, N. 2017. Profil Histopatologi pada Jaringan Jantung Tikus Subkronik 90 Hari Menggunakan Ekstrak Metanolik *Scurrula atropurpurea* (Bl.) Dans. *E-Jurnal Ilmiah Biosantropis*, 3(2): 30-36.

Isbagio, D. W. 1992. Euthanasia pada Hewan Percobaan. *Media Litbangkes*, 2(1): 19-20.

Jamaluddin dan Djafar, Z. 2018. Nilai Prognostik Hiperglikemia terhadap Kejadian Gagal Jantung pada Penderita Sindroma Koroner Akut. *Medula*, 5(2): 471-475.

Kozakowska, M., Gremplewicz, K., and Jozkowicz A. 2015. The Role of Oxidative Stress in Skeletal Muscle Injury and Regeneration: Focus on Antioxidant Enzymes. *Journal Muscle Res Cell Motil*, 36(5): 377-393.

Kumar, V., Abbas, A. K., and Aster, J. C. 2020. *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease 10th Edition*. Elsevier. 547-548.

Kusnanto, K., Sundari, P. M., Asmoro, C. P., dan Arifin, H. 2019. Hubungan Tingkat Pengetahuan dan Diabetes Self-Management Dengan Tingkat Stres Pasien Diabetes Melitus yang Menjalani Diet. *Jurnal Keperawatan Indonesia*, 22(1): 31-42.

Kusuma, T. R. H. 2019. Pengaruh Ekstrak Daun Kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) Terhadap Histopatologi Otot Jantung Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Model Diabetes Melitus Tipe II. [Skripsi]. Fakultas Kedokteran. Universitas Sebelas Maret.

Laufs, U., Parhofer, K. G., Ginsberg, H. N., and Hegele, R. A. 2020. Clinical Review on Triglycerides. *European Heart Journal*, 41(1): 99–109.

Lenzen, S. 2008. The Mechanisms of Alloxan and Streptozotocin-Induced Diabetes. *Diabetologia*, 51(2): 216–226.

Luthfiah, F., dan Widjajanto, E. 2011. Serbuk Daun Kelor Memulihkan Kondisi Fisik Gizi Buruk pada Tikus Model Kurang Energi Protein. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 25(3): 131-135.

Maynard, R. L., and Downes, N. 2019. *Anatomy and Histology of the Laboratory Rat in Toxicology and Biomedical Research*. Elsevier Science. 1-4.

Meliala, L. 2018. Aktivitas Antimutagenik Ekstrak Etanol Herba Binara (*Artemisia vulgaris* L.) pada Mencit yang Diinduksi Siklofosamid. [Tesis]. Fakultas Farmasi. Universitas Sumatera Utara.

Mescher, A. 2010. *Junqueira's Basic Histology: Text & Atlas 12th ed.* The McGraw-Hill Companies. 227-231.

Michaud, K., Basso, C., Amati, G. 2020. Diagnosis of Myocardial Infarction at Autopsy: AECVP Reappraisal in the Light of the Current Clinical Classification. *Virchow Archiv*, 476: 179-194.

Muntiha, M. 2001. Teknik Pembuatan Preparat Histopatologi Dari Jaringan Hewan Dengan Pewarnaan Hematoksilin dan Eosin (H&E). Bogor.

Nabyl, R. A. 2009. *Cara Mudah Mencegah dan Mengobati Diabetes Melitus*. Aulia Publishing. 37-38.

Nuradi, N., Jangga, J., and Isma, F. 2019. Perbedaan Kadar Kolesterol dan Trigliserida Serum Dari Darah Yang Dibekukan Sebelum Disentrifus dan yang Langsung Disentrifus. *Jurnal Media Analis Kesehatan*, 10(2): 171.

Ong, S. B., Resendiz, S. H., Crespo-Avilan, G. E. 2018. Inflammation Following Acute Myocardial Infarction: Multiple Players, Dynamic Roles, and Novel Therapeutic Opportunities. *Pharmacology & Therapeutics*, 186: 73-87.

Otto, G. M., Franklin, C. L., and Clifford, C. B. 2015. *Laboratory Animal Medicine*. Elsevier. 151–157.

Pandey, A. K., and Singh, P. 2017. The Genus *Artemisia*: A 2012-2017 Literature Review on Chemical Composition, Antimicrobial, Insecticidal, and Antioxidant Activities of Essential Oils. *Journal Medicines*, 4(68): 2-10.

Petrie, J. R., Guzik, T. J., and Touyz, R. M. 2018. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Canadian Journal of Cardiology*, 34(5): 575–584.

Putra, I. P. W. J., Sartika, N. A., Winaya, I. B. O., Adi, A. A. A. M. 2019. Perubahan Histopatologi Otot Jantung dan Aorta Mencit Jantan Pascapaparan Asap Rokok Elektrik. *Indonesia Medicus Veterinus*, 8(4): 541-551.

Ramadhan, M. F., Anggriyani, N., dan Wijayahadi, N. 2016. Efek *Remote Ischemic Preconditioning* terhadap Kadar CKMB Tikus Wistar Pasca Infark Miokard yang Diinduksi Isoproterenol. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, 5(4): 1284-1290.

Ramadhani, A. dan Probosari, E. 2014. Perbedaan Kadar Trigliserida Sebelum dan Setelah Pemberian Sari Bengkuang (*Pachyrrhizus erosus*) pada Wanita. *Journal of Nutrition College*, 3(4): 573-579.

Rias, Y. A. dan Sutikno, E. 2017. Hubungan Antara Berat Badan dengan Kadar Gula Darah Acak pada Tikus Diabetes Melitus. *Jurnal Wiyata*, 4(1): 73-75.

Saputra, N. T., Suartha, I. N., dan Dharmayudha, A. A. G. O. 2018. Agen Diabetagonik Streptozotocin untuk Membuat Tikus Putih Jantan Diabetes Mellitus. *Buletin Veteriner Udayana*, 10(2): 116-121.

Scheen, M., Giraud, R., and Bendjelid, K. 2020. Stress Hyperglycemia, Cardiac Glucotoxicity, and Critically Ill Patient Outcomes Current Clinical and Pathophysiological Evidence. *Physiological Reports*, 9(21): 5-10.

Scudamore, C. L. 2013. *A Practical Guide to the Histology of the Mouse*. Wiley.

Sithole, H. 2009. A Review of the Use of Streptozotocin (STZ) in the Induction of Diabetes in Rats and Subsequent Ocular Tissue Changes. *The South African Optometrist*, 68(2): 82-88.

Suchyar, U. Y dan Hariyanto, D. 2018. Miokarditis Difteri. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 7(18): 152-158.

Tan, R. X., Zheng, W. F., and Tang, H. Q. 1998. Biologically Active Substances from the Genus *Artemisia*. *Planta Med*, 64(4): 295-302.

Teddy. 2015. Hubungan Kadar Gula Darah Puasa dengan Kadar Trigliserida pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Rumah Sakit Umum Daerah dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung. *Jurnal Medika Malahayati*, 2(2): 69-73.

Tjitrosoepomo, G. 2010. *Taksonomi Tumbuhan (Spermatophyte)*. UGM Press. 332-335.

Tramoundanas, A. V., Harrison, J. C., Sawant, P. M., Kerr, D. S., and Sammut, I. A. 2011. Ischemic Cardiomyopathy Following Seizure Induction by Domoic Acid. *The American Journal of Pathology*, 179(1): 141-150.

Wallig, M. A., Haschek, W. A., Rousseaux, C. G., Bolon B., and Mahler, B. W.

2018. *Fundamental of Toxicology Pathology*. Academic Press. 170-171.

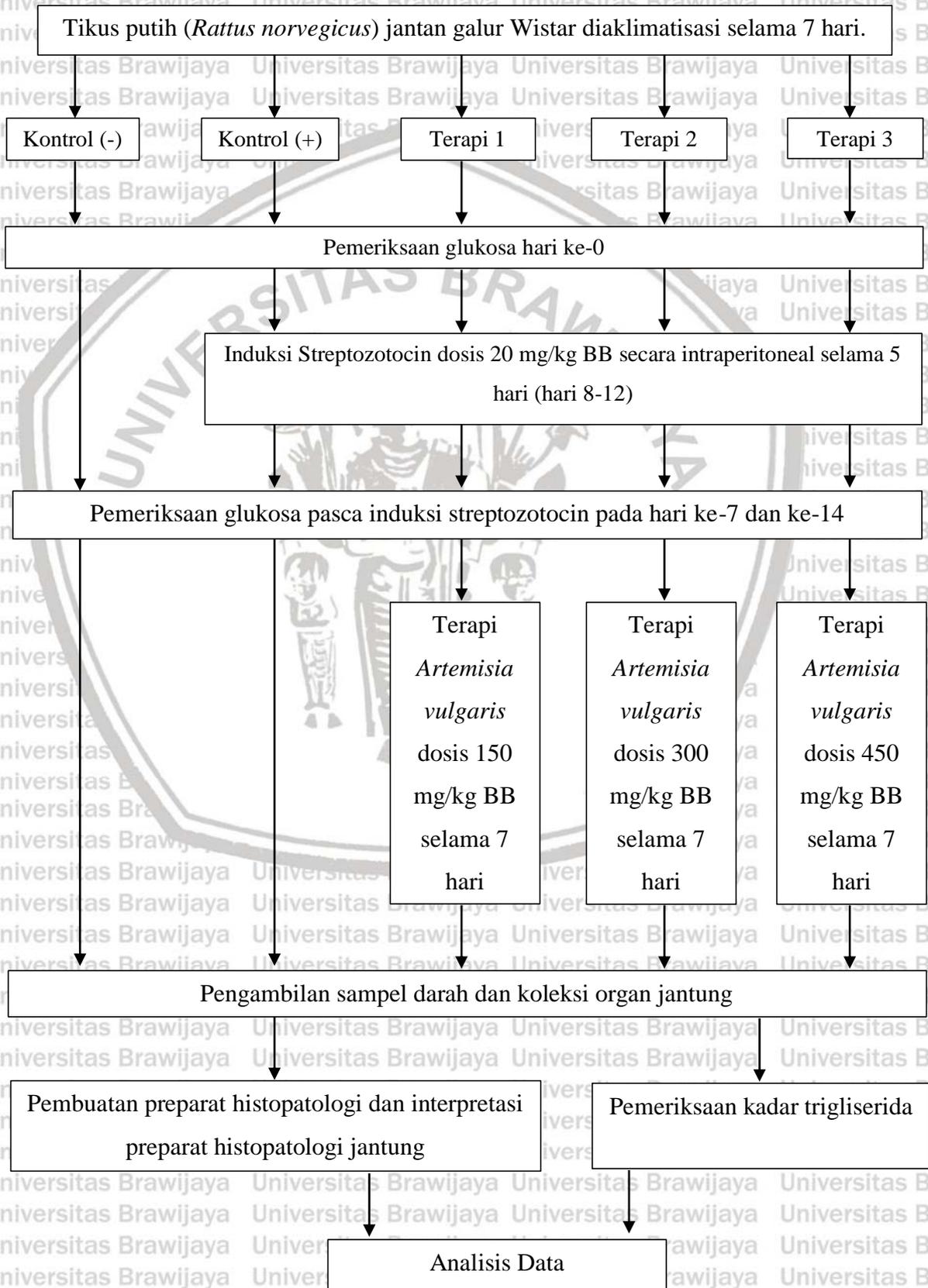
Widyaningrum, Herlina, dan Tim Solutif Alternatif. 2011. *Kitab Tanaman Obat Nusantara*. Med Press. 209-210.

Wiryanthini, D., Sutadarma, dan Yuliana. 2015. Pemberian Ekstrak Biji Kakao (*Theobroma cacao* L.) terhadap Profil Lipid dan Kadar NOx Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Dislipidemia. Prosiding Seminar Ilmiah PBBMI. Denpasar. 100-104.

Wowor, F. J., Ticoalu, S. H. R., dan Wongkar, D. 2014. Perbandingan Kadar Trigliserida Darah Pada Pria Perokok dan Bukan Perokok. *Jurnal e-Biomedik*, 1(2): 986-990.



Lampiran 1. Kerangka Operasional Penelitian



Lampiran 2. Surat Bukti Laik Etik



KOMISI ETIK PENELITIAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA

KETERANGAN KELAIKAN ETIK
"ETHICAL CLEARENCE"

No: 055-KEP-UB-2020

KOMISI ETIK PENELITIAN (ANIMAL CARE AND USE COMMITTEE)
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
TELAH MEMPELAJARI SECARA SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG
DIUSULKAN, MAKA DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA:

PENELITIAN BERJUDUL : POTENSI EKSTRAK ETANOL DAUN BARU CINA
(*Artemisia vulgaris*) SEBAGAI HERBAL ANTI GLIKEMIA
DILIHAT DARI KADAR GULA DARAH DAN
HISTOPATOLOGI PANKREAS

PENELITI : M. ARFAN LESMA
UNIT/LEMBAGA/TEMPAT : UNIVERSITAS BRAWIJAYA
DINYATAKAN : LAIK ETIK

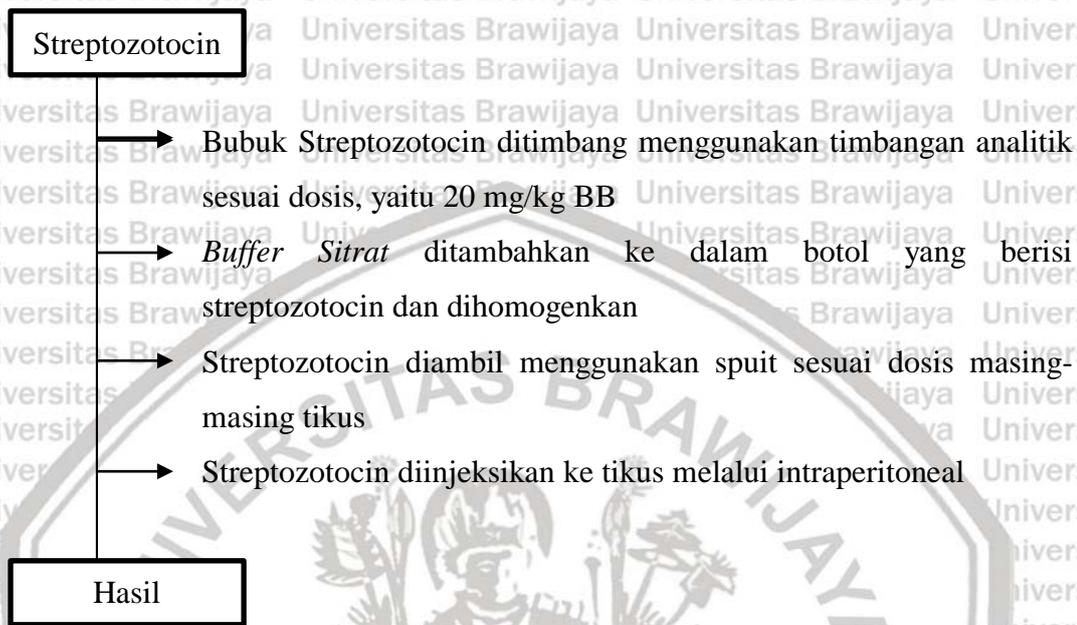
Malang, 2 Juni 2020
Ketua Komisi Etik Penelitian
Universitas Brawijaya



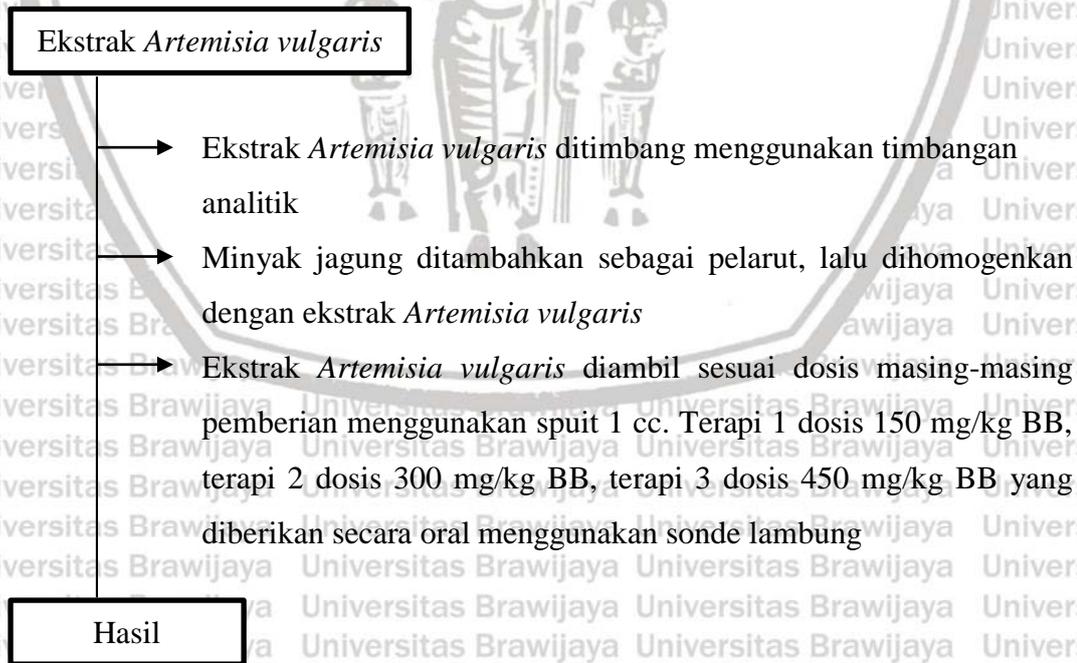
Prof. Dr. H. Aulanni'am, DES.
NIP. 19600903 198802 2 001



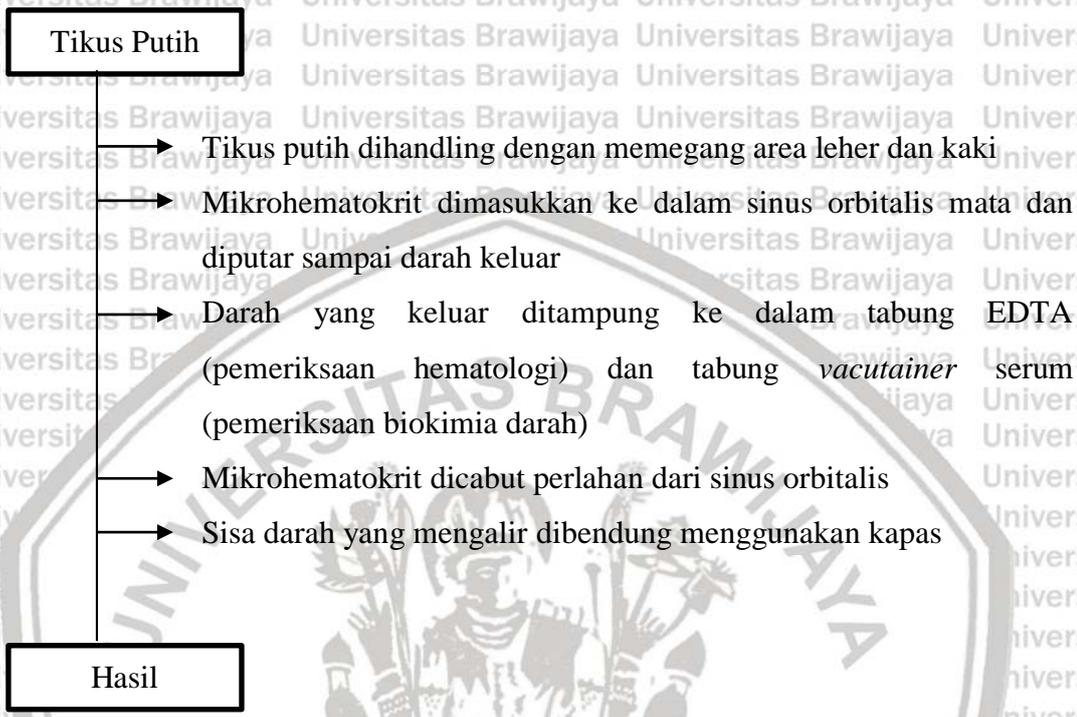
Lampiran 3. Persiapan Induksi Streptozotocin



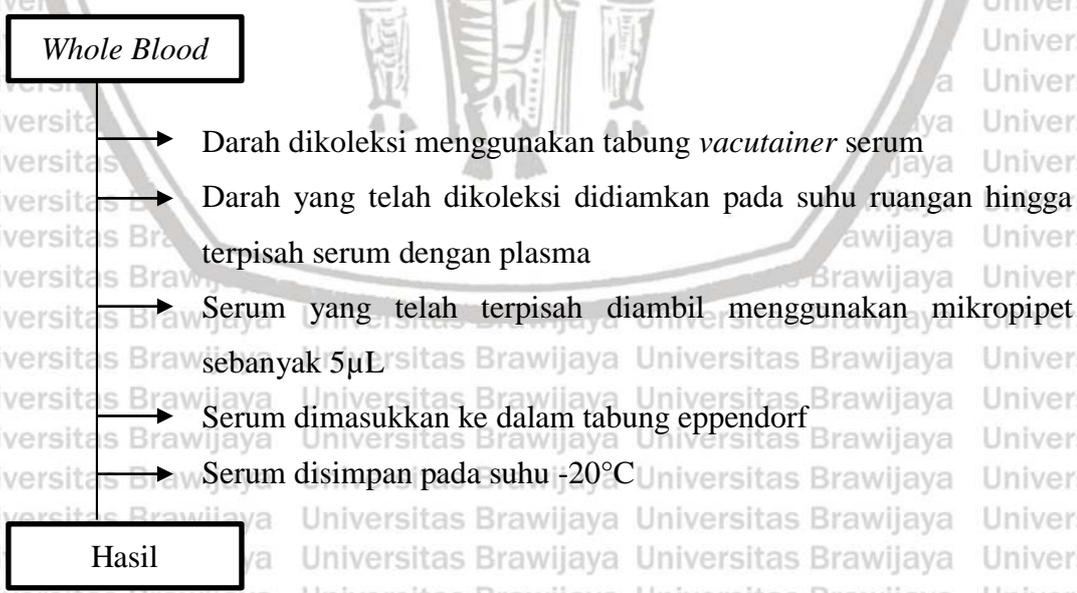
Lampiran 4. Persiapan Pemberian Ekstrak *Artemisia vulgaris*



Lampiran 5. Pengambilan Sampel Darah



Lampiran 6. Pembuatan Serum



Lampiran 7. Hasil Uji Statistika One Way ANOVA pada Kadar Trigliserida

Descriptives

Kadar

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Negatif	4	63.75	9.287	4.644	48.97	78.53	52	73
Positif	4	196.00	74.980	37.490	76.69	315.31	110	281
Terapi 1	4	76.25	26.311	13.155	34.38	118.12	48	102
Terapi 2	4	93.75	29.725	14.863	46.45	141.05	59	130
Terapi 3	4	99.00	35.646	17.823	42.28	155.72	50	130
Total	20	105.75	60.498	13.528	77.44	134.06	48	281

Tests of Normality

Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kadar Negatif	.214	4	.	.960	4	.781
Positif	.175	4	.	.982	4	.911
Terapi 1	.262	4	.	.888	4	.372
Terapi 2	.154	4	.	.999	4	.997
Terapi 3	.222	4	.	.912	4	.495

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variance

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
DATA	Based on Mean	1.057	4	15	.411
	Based on Median	.751	4	15	.573
	Based on Median and with adjusted df	.751	4	8.306	.584
	Based on trimmed mean	.980	4	15	.448





ANOVA

Kadar

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	43875.500	4	10968.875	6.411	.003
Within Groups	25664.250	15	1710.950		
Total	69539.750	19			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Kadar

Tukey HSD

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Negatif	Positif	-132.250*	29.249	.003	-222.57	-41.93
	Terapi 1	-12.500	29.249	.992	-102.82	77.82
	Terapi 2	-30.000	29.249	.840	-120.32	60.32
	Terapi 3	-35.250	29.249	.749	-125.57	55.07
Positif	Negatif	132.250*	29.249	.003	41.93	222.57
	Terapi 1	119.750*	29.249	.007	29.43	210.07
	Terapi 2	102.250*	29.249	.023	11.93	192.57
	Terapi 3	97.000*	29.249	.033	6.68	187.32
Terapi 1	Negatif	12.500	29.249	.992	-77.82	102.82
	Positif	-119.750*	29.249	.007	-210.07	-29.43
	Terapi 2	-17.500	29.249	.973	-107.82	72.82
	Terapi 3	-22.750	29.249	.933	-113.07	67.57
Terapi 2	Negatif	30.000	29.249	.840	-60.32	120.32
	Positif	-102.250*	29.249	.023	-192.57	-11.93
	Terapi 1	17.500	29.249	.973	-72.82	107.82
	Terapi 3	-5.250	29.249	1.000	-95.57	85.07
Terapi 3	Negatif	35.250	29.249	.749	-55.07	125.57
	Positif	-97.000*	29.249	.033	-187.32	-6.68
	Terapi 1	22.750	29.249	.933	-67.57	113.07
	Terapi 2	5.250	29.249	1.000	-85.07	95.57

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Kadar

Tukey HSD^a

Perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
Negatif	4	63.75	
Terapi 1	4	76.25	
Terapi 2	4	93.75	
Terapi 3	4	99.00	
Positif	4		196.00
Sig.		.749	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 4.000.

