



**UJI EFEKTIVITAS PEMBERIAN LARUTAN GULA AREN
(*Arenga Pinnata*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI
HEPAR PADA TIKUS JANTAN GALUR WISTAR YANG
DIINDUKSI ALOKSAN**

SKRIPSI

**ANNISA SISKA AFITA
1610211024**

**UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL VETERAN JAKARTA
FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM STUDI KEDOKTERAN PROGRAM SARJANA
2020**



**UJI EFEKTIVITAS PEMBERIAN LARUTAN GULA AREN
(*Arenga Pinnata*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI
HEPAR PADA TIKUS JANTAN GALUR WISTAR YANG
DIINDUKSI ALOKSAN**

SKRIPSI

*Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar
Sarjana Kedokteran*

**ANNISA SISKA AFITA
1610211024**

**UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL VETERAN JAKARTA
FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM STUDI KEDOKTERAN PROGRAM SARJANA
2020**

PERNYATAAN ORISINALITAS

Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber yang dikutip maupun yang dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Annisa Siska Afita
NRP : 1610211024
Tanggal : 14 Juli 2020

Bilamana di kemudian hari ditemukan ketidaksesuaian dengan pernyataan saya ini, maka saya bersedia dituntut dan diproses sesuai dengan ketentuan yang berlaku.

Jakarta, 14 Juli 2020

Yang Menyatakan,

A green revenue stamp (Meterai Tempel) with a value of 6000 Rupiah. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text "METERAI TEMPEL", "BCD87AHF160993200", "6000", and "ENAM RIBU RUPIAH". A handwritten signature is written over the stamp.

Annisa Siska Afita

PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai civitas akademik Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Annisa Siska Afita
NRP : 1610211024
Fakultas : Kedokteran
Program Studi : Kedokteran Program Sarjana

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta. Hak Bebas Royalti Non eksklusif (*Non-exclusive Royalti Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: **“UJI EFEKTIVITAS PEMBERIAN LARUTAN GULA AREN (*Arenga Pinnata*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR PADA TIKUS JANTAN GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI ALOKSAN”**

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti ini Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Jakarta

Pada tanggal : 14 Juli 2020

Yang Menyatakan,



Annisa Siska Afita

PENGESAHAN

Skripsi diajukan oleh:

Nama : Annisa Siska Afita
NRP : 1610211024
Program Studi : Kedokteran Program Sarjana
Judul Skripsi : Uji Efektivitas Pemberian Larutan Gula Aren
(*Arenga Pinnata*) Terhadap Gambaran
Histopatologi Hepar Pada Tikus Jantan Galur
Wistar yang Diinduksi Aloksan

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Tim Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi Kedokteran Program Sarjana, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta.

Dr. dr. Maria S. Thadeus, M.Biomed

Penguji

dr. Niniek Hardini, Sp.PA

Pembimbing

Dr. dr. Prijo Sidipratomo, SpRad (K), MH

Dekan Fakultas Kedokteran

dr. Niniek Hardini, Sp.PA

Kepala Program Studi

Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal Ujian : 14 Juli 2020

UJI EFEKTIVITAS PEMBERIAN LARUTAN GULA AREN (*Arenga Pinnata*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR PADA TIKUS JANTAN GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI ALOKSAN

Annisa Siska Afita

Abstrak

Hiperglikemia menyebabkan sel terkena stres oksidatif, hal ini mempengaruhi proses metabolisme lipid serta protein jangka panjang dan kerusakan sel hepar. Gula aren mengandung kalsium dan senyawa oksidatif berguna untuk membantu menurunkan hiperglikemia dan mengurangi agen pencetus stres oksidatif. Penelitian ini bertujuan mengetahui efektivitas pemberian larutan gula aren (*Arenga pinnata*) terhadap gambaran histopatologi hepar pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi aloksan. Desain penelitian adalah eksperimental murni. Secara acak 30 ekor tikus dibagi menjadi lima kelompok, tiap kelompok berjumlah enam ekor tikus. Dibagi menjadi lima kelompok, yaitu: kontrol negatif, kontrol positif (aloksan) dan tiga kelompok perlakuan yang diberikan aloksan dan larutan gula aren dosis berbeda (180, 360, dan 720 mg/hari) dilakukan selama 38 hari serta dilakukan pembedahan untuk pembuatan preparat dan pewarnaan Hematoxylin-eosin. Penelitian ini mengukur kadar glukosa darah hari ke 3, 17, dan 31. Uji *One Way Anova* menunjukkan perbedaan secara signifikan antara masing-masing kelompok ($p=0.001$). Uji *Post Hoc* menunjukkan kelompok perlakuan memiliki hasil yang signifikan terhadap kontrol positif artinya terdapat pengaruh pemberian larutan gula aren dalam memperbaiki histopatologi hepar. Hasil uji rerata dosis 180mg/hari merupakan dosis paling efektif memperbaiki gambaran histopatologi hepar dan menurunkan kadar glukosa darah.

Kata kunci : Gula aren, Hiperglikemia, Histopatologi hepar

THE EFFECTIVENESS TEST OF PALM SUGAR (*Arenga Pinnata*) PROVISION ON LIVER HISTOPATHOLOGY DISPLAY OF ALLOXAN-INDUCED MALE GALUR WISTAR RAT

Annisa Siska Afita

Abstract

Hyperglycaemia causes cells to experiencing oxidative stress. This affects the long-term process of lipid and protein metabolism causes damage to liver cells. Palm sugar contains calcium and oxidative compounds useful to reduce hyperglycaemia and oxidative stress triggers. This research aimed to determine the effectiveness of palm (*Arenga Pinnata*) sugar solution provision on liver histopathology display of alloxan-induced male rats. This research applied pure experimental design. 30 rats were randomly put into five groups, each group totalling six rats, consisting of negative control, positive control (alloxan), and three treatment groups given alloxan and palm sugar solutions of different doses (180, 360, and 720 mg /day). It was carried out for 38 days and surgery was performed to obtain preparations and Hematoxylin-eosin staining. The blood glucose levels were measure on days 3, 17, and 31. The One Way Anova test showed significant differences between each group ($p = 0.001$). The Post Hoc Test showed the treatment groups had significant results compared to positive control, meaning that there was an effect of giving palm sugar solution in improving liver histopathology. The average dose of 180 mg/day was the most effective dose to improve liver histopathology and reduce blood glucose levels.

Key words: Histopathology of liver, Hyperglycaemia, Palm sugar

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena berkat dan rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Uji Efektivitas Pemberian Larutan Gula Aren (*Arenga Pinnata*) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Aloksan” dapat terselesaikan. Terima Kasih saya ucapkan kepada Dr. dr. Prijo Sidipratomo, SpRad (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran UPN Veteran Jakarta, dr. Niniek Hardini, Sp.PA selaku Kepala Program Studi Kedokteran Program Sarjana, dr. Niniek Hardini, Sp.PA selaku dosen pembimbing yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing dan memberi dukungan sangat besar pada peneliti selama proses penyusunan skripsi, Dr. dr. Maria S. Thadeus M.Biomed selaku dosen penguji utama skripsi yang telah memberikan umpan balik, saran, dan motivasi yang sangat bermanfaat dalam penyusunan skripsi ini. Terima kasih juga saya ucapkan Bapak Mumuh dan Pak Nanang, selaku laboran Farmakologi Terapi, Universitas Padjadjaran, Bandung.

Disamping itu terima kasih saya ucapkan kepada kedua orang tua dan keluarga, terima kasih atas doa, kasih sayang, dukungan dan motivasi demi tercapainya cita-cita penulis mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran. Penulis juga mengucapkan terimakasih kepada Ovelia, Jihan, Savira CD, Chintya, Ghassani, Qara, Alvita, Nuna, Yura, Hani, Ajeng R, Kusvandita, Salma rizqi, Nurus, Salma Tania, Salma Wangie, Bimayudo, Taufik, Sarel, Mutia, Sybill, Lala, Memei, dan Yudha serta seluruh teman-teman angkatan 2016 yang tidak bias saya sebutkan satu per satu. Terima kasih atas hiburan, dan dukungannya untuk penulis dalam menyelesaikan skripsi.

Jakarta, 14 Juli 2020

Penulis

Annisa Siska Afita

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
PERNYATAAN ORISINALITAS	ii
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	iii
PENGESAHAN	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR BAGAN	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR GRAFIK	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	2
I.3 Tujuan Penelitian	3
I.3.1 Tujuan Umum	3
I.3.2 Tujuan Khusus	3
I.4 Manfaat Penelitian	3
I.4.1 Manfaat Teoritis	3
I.4.2 Manfaat Praktis	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1 Hepar	5
II.1.1 Anatomi Hepar	5
II.1.2 Histologi Hepar	5
II.1.3 Fisiologi Hepar	6
II.2 Hubungan Hepar dengan Hiperglikemia	7
II.3 Histopatologi Hepar pada Hiperglikemia	8
II.4 Tanaman Aren (<i>Arenga Pinnata</i>)	10
II.4.1 Deskripsi	10
II.4.2 Taksonomi Tanaman	11
II.4.3 Kandungan Kimia Aren	11
II.5 Gula Aren	11
II.6 Aloksan	12
II.7 Diabetes Melitus	12
II.7.1 Definisi	12
II.7.2 Epidemiologi	13
II.7.3 Klasifikasi	13
II.7.4 Faktor Risiko	13
II.7.5 Patogenesis	14
II.7.6 Gejala	15

II.7.7 Kriteria Diagnosis.....	15
II.7.8 Komplikasi	16
II.8 Hubungan Kalsium pada Gula Aren dengan Diabetes Melitus.....	17
II.9 Hubungan Stres Oksidatif dengan Diabetes Melitus.....	17
II.10 Kadar Glukosa Darah Pada Diabetes Melitus	19
II.11 Kerangka Teori.....	20
II.12 Kerangka Konsep	21
II.13 Hipotesis	21
II.14 Penelitian Terkait.....	22
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	24
III.1 Desain Penelitian.....	24
III.2 Tempat dan Waktu Penelitian	24
III.3 Subjek Penelitian.....	24
III.4 Kriteria Penelitian	24
III.5 Sampel Penelitian.....	25
III.5.1 Besar Sampel Penelitian.....	25
III.5.2 Teknik Pengambilan Sampel Penelitian.....	26
III.6 Identifikasi Variabel Penelitian.....	26
III.6.1 Variabel Penelitian	26
III.6.2 Variabel Terikat	27
III.7 Definisi Operasional	27
III.8 Instrumen Penelitian.....	27
III.8.1 Alat Penelitian.....	27
III.8.2 Bahan Penelitian.....	28
III.9 Prosedur Penelitian.....	28
III.9.1 Pembuatan Larutan Gula Aren.....	28
III.9.2 Penetapan Dosis	29
III.9.3 Persiapan dan Perlakuan pada Hewan Coba	29
III.10 Pemeriksaan Histopatologi	30
III.11 Rancangan Analisis Data	31
III.12 Alur Penelitian	32
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	33
IV. 1 Hasil Penelitian	33
IV.1.1 Hasil Uji Fitokimia dan Uji Kalsium Larutan Gula Aren.....	33
IV.1.2 Hasil Kadar Glukosa Darah	34
IV.1.3 Hasil Pembacaan Preparat.....	36
IV.2 Uji Statistik Gambaran Histopatologi Hepar	40
IV.2.1 Uji Normalitas.....	40
IV.2.2 Uji Homogenitas	41
IV.2.3 Uji One Way Anova.....	41
IV.2.4 Uji <i>Post Hoc</i> Bonferroni	42
IV.3 Pembahasan.....	44
IV.4 Keterbatasan Penelitian.....	47
BAB V PENUTUP.....	48
V.1 Kesimpulan	48

V.2 Saran..... 48

DAFTAR PUSTAKA 49

DAFTAR RIWAYAT HIDUP
LAMPIRAN

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Klasifikasi Diabetes Melitus	13
Tabel 2 Kriteria Diagnosis Diabetes	16
Tabel 3 Penelitian Terkait	22
Tabel 4 Definisi Operasional	27
Tabel 5 Hasil Uji Fitokimia Dan Uji Kalsium Gula Aren	33
Tabel 6 Rerata Kadar Glukosa Darah Tikus	34
Tabel 7 Presentase Skoring Kerusakan Histopatologi Hepar	36
Tabel 8 Uji Normalitas Gambaran Histopatologi Hepar.....	41
Tabel 9 Uji Homogenitas Gambaran Histopatologi Hepar	41
Tabel 10 Uji <i>One Way Anova</i> Gambaran Histopatologi Hepar	42
Tabel 11 Uji <i>Post Hoc</i> Bonferroni Gambaran Histopatologi Hepar	42

DAFTAR BAGAN

Bagan 1. Kerangka Teori	20
Bagan 2. Kerangka Konsep.....	21
Bagan 3. Alur Penelitian	32

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Anatomi Hepar	5
Gambar 2. Histologi Hepar	6
Gambar 3. Histopatologi Hepar	10
Gambar 4. Bubuk Aren	12
Gambar 5. Kelompok Kontrol Negatif	38
Gambar 6. Kelompok Kontrol Positif	39
Gambar 7. Kelompok Perlakuan 1	39
Gambar 8. Kelompok Perlakuan 2	39
Gambar 9. Kelompok Perlakuan 3	40

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 Surat Persetujuan Proposal Penelitian
- Lampiran 2 Surat Izin Penelitian
- Lampiran 3 Surat Persetujuan Etik
- Lampiran 4 Surat Keterangan Hewan Penelitian
- Lampiran 5 Surat Keterangan Penelitian
- Lampiran 6 Hasil Kadar Glukosa Darah
- Lampiran 7 Hasil Uji Fitokimia
- Lampiran 8 Hasil Uji Kalsium
- Lampiran 9 Alat Penelitian
- Lampiran 10 Bahan Penelitian
- Lampiran 11 Foto Dokumentasi Penelitian
- Lampiran 12 Surat Pernyataan Bebas Plagiarism
- Lampiran 13 Hasil Uji Turnitin

DAFTAR GRAFIK

Grafik 1 Rerata Kadar Glukosa Darah Tikus.....	35
Grafik 2 Rerata Tingkat Kerusakan Histopatologi Hepar.....	37

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Hiperglikemia ialah keadaan medis yakni meningkatnya kandungan glukosa dalam darah melampaui ketentuan normalnya. Hiperglikemia ini adalah sebuah ciri khusus dari penyakit diabetes melitus (DM), tetapi juga diperoleh berbagai tanda lainnya. Penyandang diabetes di Indonesia mencapai 10,9 % pada tahun 2013-2018. Tingginya presentase penyakit tersebut banyak dipengaruhi terhadap gaya hidup terutama pola makan. Diabetes melitus ialah sebuah golongan penyakit metabolik dengan ciri khas hiperglikemia yang diakibatkan oleh kelainan sekresi insulinnya, kinerja insulin atau keduanya (PERKENI, 2015). DM terdiri dari DM tipe 1 dan tipe 2. Tipe 1 kerusakan dikarenakan infeksi virus, reaksi autoimun, dan zat diabetogenik (Szkudelski, 2001). Adapapun tipe 2, yang kebanyakan diderita dikarenakan gagalnya sekresi insulin oleh sel β pankreas dan resistensinya.

Diagnosis diabetes melitus dikatakan sebagai penyandang diabetes melitus bila memiliki beberapa tanda klasik DM yakni poluria (seringnya buang air kecil), polidipsi (cepat merasa kehausan), polifagia (cepat merasa lapar), dan menurunnya berat badan dengan tiba-tiba. Gejala lainnya yakni lemas, paresthesia (kesemutan), pandangan mata kabur, dan kadang sering terjadi luka yang sulit sembuh (PERKENI, 2015).

Kejadian DM ini kemungkinan akan diikuti dengan meningkatnya kejadian komplikasi kronik DM, yaitu terjadinya penyumbatan pembuluh darah, baik mikrovaskular maupun makrovaskular yang terjadi karena adanya perubahan pada sistem vaskular. Perubahan ini salah satunya disebabkan karena stres oksidatif (Waspadji, 2010).

Stres oksidatif dikarenakan peningkatan dalam membentuk radikal bebas, penurunan sistem penetralan dan pembuangan radikal bebas (Waspadji, 2010). Organ hati pada penyandang DM rentan akan kerusakan karena hati sebagai organ yang utama untuk memelihara kadar glukosa darah dalam batas normal, selain itu

hiperglikemia dapat menyebabkan ketidakseimbangan reaksi oksidasi dan reduksi di hepatosit (Fitria *et al.*, 2015).

Pola makan sangat berpengaruh pada penyandang DM. Gula aren bisa menjadi pilihan bagi penyandang DM. Pemilihan gula aren sendiri dikarenakan mudah hidup di Indonesia, mudah didapat, dan dikembangkan dengan mudah. Penelitian Preetha *et al* (2013) mengungkapkan yakni air kelapa (*Cocos nucifera*) dari suku *Arecaceae* beraktivitas selaku anti diabetes. Berdasar pendekatan taksonomi terkait, sehingga diprediksikan gula aren juga berpotensi sama. Gula aren mengandung kalsium yang mampu membantu sekresi insulin melalui produksi sel-sel β pankreas pada pulau langerhans pankreas (Maharani, Rosalina dan Purwaningsih, 2012).

Penelitian ini memakai aloksan dalam penginduksian keadaan diabetes melitus pada hewan coba. Aloksan menyebabkan efek hiperglikemia dikarenakan aloksan merupakan sebuah substrat yang memiliki struktur derivat pirimidin sederhana dan selalu senyawa diabetogenik yang bisa dipergunakan melalui intravena, intraperitoneal, dan subkutan (Szkudelski, 2001).

Hiperglikemia bisa menimbulkan stres oksidatif pada sejumlah organ yakni hepar, jantung, otak, dan otot rangka (Widowati, 2008). Keparahan hiperglikemia penting untuk diketahui melalui pengamatan gambaran histopatologi hepar.

Berdasarkan dari latar belakang terkait, sehingga penulis bermaksud meneliti dengan tujuan mengetahui pengaruh pemberian larutan gula aren terhadap gambaran histopatologi hepar pada tikus jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasar latar belakang terkait, didapatkan perumusan masalahnya yakni “Apakah pemberian larutan gula aren dapat mempengaruhi gambaran histopatologi hepar pada tikus jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan 120 mg/kgBB?”

I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini tujuannya adalah untuk melihat adanya pengaruh pemberian larutan gula aren (*Arenga pinnata*) terhadap gambaran histopatologi hepar pada tikus jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan 120 mg/kgBB.

I.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui gambaran histopatologi hepar pada tikus jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan 120 mg/kgBB.
- b. Membandingkan dan melihat perubahan histopatologi hepar tikus jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diberikan *aquades* sebanyak 2 ml/hari peroral sebagai kontrol, diberikan aloksan 120mg/kgBB, dan diberikan gula aren dengan dosis 180mg/hari, 360mg/hari, 720mg/hari sebagai kelompok perlakuan.
- c. Mengetahui dosis yang paling efektif dari pemberian gula aren (*Arenga pinnata*) terhadap perubahan histopatologi hepar tikus jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang telah diinduksi aloksan 120mg/kgBB.

I.4 Manfaat Penelitian

I.4.1 Manfaat Teoritis

Menambah wawasan dari segi kesehatan mengenai pengganti gula alternatif dengan menggunakan larutan gula aren untuk penyandang diabetes melitus dengan efek samping minimal.

I.4.2 Manfaat Praktis

a. Bagi Masyarakat Umum

Menambah sumber informasi dan ilmu pengetahuan mengenai khasiat dan manfaat gula aren sebagai pengganti pemanis pada penyandang DM.

b. Bagi Fakultas Kedokteran UPN VETERAN

Memperluas wawasan dan rujukan bagi penelitian lebih lanjut yang berkaitan dengan gula aren sebagai pengganti pemanis pada penyandang DM.

c. Bagi Peneliti Lain

Sebagai tambahan rujukan dan pengetahuan di bidang patologi anatomi mengenai pengaruh larutan gula aren terhadap gambaran histopatologi hepar.

BAB II

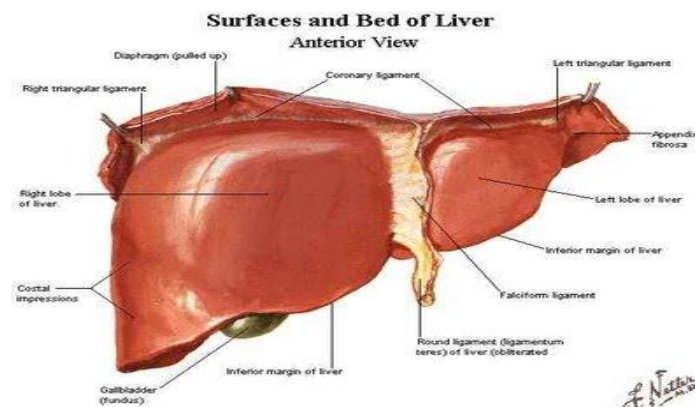
TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Hepar

II.1.1 Anatomi Hepar

Hepar adalah bagian terberat yang didalam tubuh seseorang, dengan rata-rata beratnya 1,4 kg di orang dewasa. Hepar terletak pada bagian dibelakang dari otot diafragma dan menempati mayoritas region hipokondria dekstra dan sedikit region epigastrium rongga abdomen (Tortora, 2012).

Hepar mempunyai empat lobus yakni lobus kanan, lobus kiri, kuadratus, dan kaudatus. Bagian depan terdapat lobus kanan hepar dan lobus kiri, lobus kanan lebih besar dibanding lobus kiri. Lobus kiri kanan dipisahkan oleh ligamentum falsiform. Lobus kuadratus dan kaudatus terletak di bagian belakang lobus kanan. Lobus kuadratus bagian sisi kirinya di batasi oleh ligamentum teres, dan pada bagian sisi kanan dibatasi oleh fossa vesica fellea (kantung empedu). Lobus kaudatus bagian kirinya dibatasi oleh ligamentum venosi sedangkan pada bagian sisi kanan dibatasi oleh sulcus vena cava inferior. Permukaan atas merupakan tempat terikatnya dengan otot diafragma. Porta hepatis terdapat di bagian belakang, porta hepatis merupakan tempat masuknya arteri dhepatika dan vena porta hepatica, serta tempat keluarnya dari duktus hepaticus (Drake R, 2014).



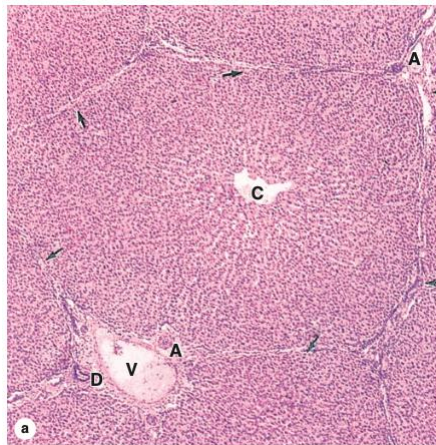
Sumber: Netter, 2011

Gambar 1 Anatomi Hepar

II.1.2 Histologi Hepar

Organ hepar terdiri dari banyak lobulus berbentuk poligonal didalamnya terdiri dari sel hepatosit dengan vena sentralis pada bagian tengah lobulus dan ada

segitiga Kiernan yang biasa disebut dengan kanalis porta atau *portal tract* didalamnya terdapat duktus biliaris, cabang arteri hepatis, cabang vena porta dan pembuluh limfe (Gunawijaya & Kartawiguna, 2007). Hepatosit merupakan sel poligonal yang berinti bulat atau melonjong dan kromatin sedikit padat. Permukaan hepatosit berkontak dengan dinding sinusoid. Sinusoid hati bermuara ke dalam vena sentralis (Gunawijaya & Kartawiguna, 2007). Kanalikulus biliaris adalah celah tempat dua hepatosit saling berkontak. Kanalikuli menyusun jalinan anastomosis pada lempeng lobulus hati hingga area portal. Aliran empedu tidak searah dengan aliran darah, dari pusat lobulus ke perifer. Area porta perifer kanalikulus biliaris bermuara menuju ke dalam duktus biliaris. Celah dise terletak diantara hepatosit dan dinding sinusoid (Junquiera & Carneiro, 2013).



Sumber : Junquiera & Carneiro, 2013

Keterangan : A : arterioli, D: duktus, V: venula, C: venula sentral

Gambar 2 Histologi Hepar

II.1.3 Fisiologi Hepar

Menurut Hall & Guyton (2016), hepar memiliki berbagai fungsi yaitu:

a. Metabolisme karbohidrat

Hepar berfungsi sebagai penyimpanan glikogen dalam jumlah banyak, mengubah galaktosa dan fruktosa ke dalam glukosa, glukoneogenesis, membentuk berbagai senyawa kimia dari produk antara metabolisme karbohidrat. Hepar adalah bagian utama dalam memelihara kadar gula darah normal, penyimpanan glikogen membuat hati mengambil glukosa yang berlebih dari darah, menyimpan dan mengembalikan glukosa lagi dalam darah jika glukosanya mulai menurun

atau terlalu rendah. Penyimpanan glikogen bagian hepar dipicu oleh insulin yang diproduksi oleh sel β pankreas.

b. Metabolisme lemak

Hepar bertugas melakukan oksidasi asam lemak untuk memberikan energi pada fungsi tubuh lainnya, mensintesis kolesterol, fosfolipid, dan sebagian besar lipoprotein, mensintesis lemak dari protein dan karbohidrat.

c. Metabolisme protein

Hepar pada metabolisme protein bertugas untuk mendeaminasi asam amino, membentuk ureum untuk mendorong keluarnya amonia dari cairan tubuh, membentuk protein plasma, dan interkonversi berbagai asam amino dan sintesis senyawa lainnya dari asam amino.

d. Penyimpanan vitamin

Hepar memiliki fungsi sebagai tempat penyimpanan vitamin untuk pengobatan, dimana yang terbanyak yakni vitamin A, D, dan B12.

e. Penyimpanan besi dalam bentuk feritin

Hepar memiliki tugas menyimpan kelebihan besi dalam tubuh dengan cara mengikat besi dengan apoferritin karena sel hati banyak mengandung apoferritin. Ferritin disimpan di dalam sel hati sampai diperlukan.

f. Pembentukan zat-zat koagulasi

Hepar bertugas membentuk zat-zat yang berperan dalam koagulasi darah seperti fibrinogen, protrombin, akselelator, globulin dan faktor VII. Vit K digunakan untuk membantu pelaksanaan metabolisme hati untuk pembentukan prototrombin serta faktor VII, IX dan X.

II.2 Hubungan Hepar dengan Hiperglikemia

Hepar merupakan organ target dari hormon yang dihasilkan oleh pankreas seperti glukagon dan insulin. Hepar nantinya berperan untuk mengatur kadar glukosa dalam keadaan fisiologis dan patologis seperti DM. DM tipe 2 dikarenakan resistensi insulin sehingga berakibat sel-sel dependen insulin seperti sel otot jantung, otot rangka, dan sel lemak tidak dapat memasukkan glukosa ke dalam selnya (Guyton & Hall, 2016). Ketidakadaan insulin menyebabkan gangguan penyimpanan glukosa menjadi glikogen di hepar, sehingga terjadi

hiperglikemia, lipolisis meningkat, dan pelepasan asam lemak bebas (Guyton & Hall, 2016). Hal ini dapat menyebabkan kerja hepar yang meningkat untuk mengatur homeostasis glukosa darah, lalu menyebabkan terjadilah glukoneogenesis dari berbagai sumber (Mohamed *et al.*,2016).

II.3 Histopatologi Hepar pada Hiperglikemia

Sel pada dasarnya akan memelihara homeostasis saat terjadi stres fisiologis atau patologis, sel juga dapat melakukan adaptasi dengan keadaan baru dan menjaga kelangsungan hidupnya. Rusaknya hepar secara histopatologi akan ditandai dengan terdapat beberapa perubahan seluler, diantaranya ada perubahan reversibel dan ireversibel.

a. Jejas Reversibel

1) Pembengkakan Sel

Pola kerusakan ini bisa diamati melalui pemeriksaan mikroskopik. Pertama sel hepar yang sudah terkena intoksikasi akan mengalami degenerasi hidropik ini sebagai bentuk permulaan rusaknya hepatosit. Degenerasi ini muncul terjadi dikarenakan sel hepar sudah tidak dapat untuk memelihara homeostasis ion dan cairan, hal ini menyebabkan kehilangan fungsi pompa-pompa ion dependen-energi dalam membran plasma sehingga air tertimbun didalam sel. Pemeriksaan mikroskopik sel tampak berbentuk vakuola-vakuola jernih kecil didalam sitoplasma. Pembentukannya dikarenakan terdapat segmen-segmen retikulum endoplasma (RE) rengang (Maulina, 2018).

2) Perlemakan Hati

Hepar akan mengalami steatosis atau perlemakan hati disebabkan karena meningkatnya jumlah lemak yang mencapai hepar melewati aliran darah ataupun limfatik, meningkatnya ataupun menurunnya oksidasi lemak di hepar, menurunnya transportasi *very low density lipoprotein* (VLDL) dari hepar. Steatosis dibedakan menjadi dua, pertama mikrovesikuler didapat gambaran berbentuk vakuola kecil akan tetapi tidak mendesak inti. Kedua adalah makrovesikuler didapat gambaran vakuola-vakuola bergabung lalu terbentuknya vakuola besar serta hampir seluruh hepatosit didalamnya berisikan butiran lemak (Maulina, 2018). Degenerasi hidropik dan steatosis merupakan bagian perubahan

hepar yang reversibel. Sel hepar akan kembali normal jika terjadi kompensasi hepatosit, apabila kerusakannya amat berat serta dalam jangka waktu yang lama maka selnya tidak bisa melakukan kompensasi yang menyebabkan sel menuju ke fase perubahan ireversibel yaitu nekrosis (Maulina, 2018).

b. Jejas Ireversibel

1) Nekrosis

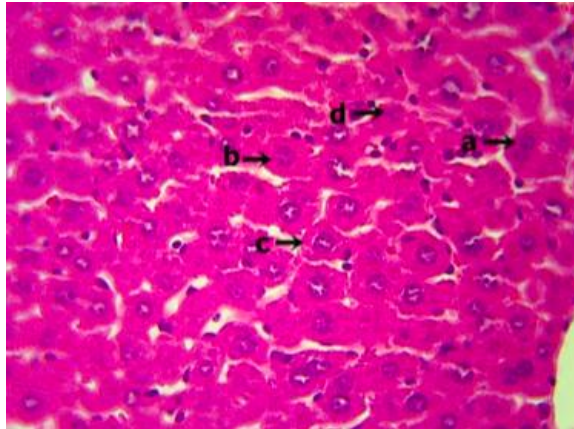
Nekrosis merupakan perubahan morfologi dikarenakan degradasi progresif oleh enzim-enzim dalam sel-sel yang terjadi jejas serta diindikasikan dengan terdapatnya destruksi nukleus. Perubahan yang terjadi pada nukleus ini diakibatkan dari mengurainya DNA nonspesifik, yang muncul dalam 1 dari 3 pola yang ada yaitu piknosis kariolisis, dan karioreksis. Piknosis ditandai ukuran lebih kecil dan gelap, nukleus terlihat lebih bundar. Karioreksis diindikasikan dengan fragmentasi mengecil dan menyebar. Pola ke-3 adalah kariolisis ditandai dengan nukleus lisis, tidak terlihat jadi rongga kosongnya terbatas membran nukleus yang dinamakan ghost (Maulina, 2018).

2) Fibrosis

Fase ireversibel lainnya adalah fibrosis, yakni akumulasi matriks ekstraseluler sebagai respon dari cedera kronik dalam hati. Fibrosis biasanya dimulai dari dalam ataupun sekeliling saluran vena sentralis dan mengendap langsung di sinusoid. Hal tersebut sebagai fase pemulihan hepar dari cedera (Kumar *et al.*, 2014).

3) Sirosis

Fase lanjutan dari fibrosis serta cedera parenkim pada hepar adalah terbaginya hepar jadi nodus yang beregenerasi serta timbulnya jaringan parut di sekeliling hepar yang dinamakan dengan sirosis (Kumar *et al.*, 2014).



Gambar 3 Histopatologi Hepar

Keterangan : a. Sel hepatosit normal, b. Degenerasi parenkimatosa Degenerasi hidropik, d. Nekrosis (Nursheha & Febrianti, 2015)

II.4 Tanaman Aren (*Arenga Pinnata*)

II.4.1 Deskripsi

Pohon aren adalah suatu penyeimbang ekosistem serta ekologi di desa. Arena atau Enau dalam bahasa latinnya disebut *Arenga Pinnata* Merr termasuk ke dalam salah satu suku tumbuhan *Arecaceae* (Heryani, 2016).

Aren (*Arenga pinnata*) masuk ke dalam suku *Arecaceae* (pinang-pinangan), aren ialah tanaman yang mempunyai biji tertutup yakni biji buahnya terbungkus daging buahnya. Tumbuhan ini mudah ditemui mulai dari pantai timur India hingga ke Asia Tenggara dan seluruh wilayah nusantara Indonesia dapat ditemukan tanaman ini (Iswanto, 2009).

Bagian batang aren tidak terdiri duri dan cabang, tinggi tanaman ini mencapai 25 m, diameter 65 cm. Pohon aren mulai memiliki bunga pada usia 6 sampai 12 tahun dan usia produktifnya 2 sampai 5 tahun. Tanaman tersebut sangat bermanfaat menjadi pelindung erosi khususnya pada tebing sungai dari risiko tanah longsor dan biasanya juga digunakan sebagai unsur produksi pemanis dalam makanan (Badan Penelitian dan Pengembangan Kehutanan dan Perkebunan, 2010).

II.4.2 Taksonomi Tanaman

Menurut Lasut (2012), taksonomi tanaman aren adalah sebagai berikut :

Kingdom	: Plantae
Sub kingdom	: Tracheobionta
Super divisi	: Spermatophyta
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Liliopsida
Sub Kelas	: Arecidae
Ordo	: Arecales
Familia	: <i>Aracaceae</i>
Genus	: <i>Arenga labill</i>
Spesies	: <i>Arenga pinnata</i>

II.4.3 Kandungan Kimia Aren

Kandungan yang dalam gula aren terdiri dari sukrosa 84,31%, air 9,16%, total mineral 3,66%, protein 2,28%, fosfor 1,37%, kalsium 2,35%, lemak 0,11% (Swastini *et al.*, 2018).

II.5 Gula Aren

Gula aren menjadi salah satu hasil pengolahan makanan yang berasal dari nira yang asalnya dari tandan bunga jantan tanaman aren. Pengolahannya nira hingga berwujud gula aren langkahnya dengan merebus niranya sampai menjadi cairan yang kental dan warnanya pekat. Gula aren sering digunakan menjadi suatu pemanis alami yang cukup aman untuk tubuh karena kadar yang terdapat pada gula arennya dapat memenuhi kebutuhan tubuh akan nutrisi tertentu.

Gula aren memiliki kekhasan sendiri apabila dibandingkan dengan gula lainnya (gula pasir dan gula bit). Gula aren memiliki karakteristik diantaranya sangat mudah larut dalam air, kering, bersih, serta beraroma yang khas (Lempang, 2012).



Sumber : dokumen pribadi

Gambar 4 Bubuk Aren

II.6 Aloksan

Aloksan adalah bahan kimia yang disintesis dari oksidasi asam urat yang merupakan substansi tidak stabil dan bersifat hidrofilik. Mekanisme yang menyebabkan efek diabetes dari aloksan dijelaskan dengan beberapa teori tapi terdapat satu teori utama yang menjelaskan mekanisme tersebut. Aloksan memiliki bentuk seperti glukosa sehingga memudahkan aloksan untuk masuk ke sel β pankreas melalui *glucose transporter 2* (GLUT-2). Aloksan akan menghambat enzim glukokinase sehingga akan terjadi gangguan pada proses sekresi insulin. Gangguan tersebut berupa terhambatnya penguraian glukosa sehingga tidak terbentuk *adenosine triphosfat* (ATP) yang berfungsi untuk menutup kanal kalium. Kanal kalium yang tidak tertutup ini menghambat pemasukan kalsium sehingga sel β pankreas tidak terdepolarisasi dan menyebabkan insulin tidak tersekresi. Mekanisme tersebut menjelaskan bahwa pemberian aloksan bisa mengakibatkan diabetes melitus tipe 2 (Szkudelski, 2001).

II.7 Diabetes Melitus

II.7.1 Definisi

Diabetes Melitus (DM) ialah sebuah golongan penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang dialami dikarenakan gangguan sekresi insulin, kerja insulin ataupun keduanya (PERKENI, 2015).

II.7.2 Epidemiologi

International Diabetes Federation (IDF) 2014 9,1 juta masyarakat di diagnosis mengidap DM. Indonesia berada diposisi ke lima dunia, ataupun naik dua tingkat daripada data IDF tahun 2013 yang berposisi ke-7 dunia dengan 7.6 juta jiwa yang menyandang DM. IDF memperkirakan terdapat peningkatan banyaknya penyandang DM di Indonesia dari 9.1 juta di tahun 2014 jadi 14.1 juta di tahun 2035 (PERKENI, 2015).

II.7.3 Klasifikasi

Tabel 1 Klasifikasi Diabetes Melitus

Tipe 1	Destruksi sel beta, yang secara umum menjurus ke defisiensi absolut Etiologi: Autoimun Idiopatik
Tipe 2	Bervariasi Dominan akibat resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif
Tipe lain	Defek genetic fungsi sel beta Defek genetic kerja insulin Penyakit eksokrin pankreas Endokrinopati Akibat obat atau zat kimia Infeksi Sebab imunologi yang jarang Sindrom genetik yang berkaitan dengan DM
Diabetes Melitus Gestasional	

Sumber: PERKENI, 2015

II.7.4 Faktor Risiko

Faktor risiko diabetes melitus menurut PERKENI (2015) terbagi menjadi dua yaitu:

- a. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi
 - 1) Ras
 - 2) Riwayat keluarga dengan DM
 - 3) Usia, dimana risiko mengidap intoleransi glukosa bertambah sejalan dengan bertambahnya umur. Umur > 45 tahun perlu memeriksakan DM
 - 4) Riwayat melahirkan bayi dengan BB lahir bayi >4000 gram atau riwayat pernah menderita DM gestasional

- 5) Riwayat kelahiran dengan BB kecil, kurang dari 2,5 kg. Bayi yang lahir dengan BB kecil berisiko besar daripada bayi yang lahir dengan BB yang normal
- b. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi
- 1) Berat badan lebih (IMT ≥ 23 kg/m²)
 - 2) Kurangnya aktivitas fisik
 - 3) Hipertensi (>140/90 mmHg)
 - 4) Dislipidemia (HDL < 35 mg/dl dan/atau trigliserida >250 mg/dl)
 - 5) Diet tak sehat (*unhealthy diet*). Diet dengan tinggi glukosa dan rendah serat akan meningkatkan risiko menderita prediabetes/intoleransi glukosa dan DMT2

II.7.5 Patogenesis

Patogenesis penyakit diabetes melitus meliputi:

a. Defisiensi insulin absolut (DMT1)

Defisiensi insulin absolut terjadi karena terdapat lesi pada sel β pankreas karena mekanisme autoimun, yang dapat dipicu oleh infeksi virus. Pulau pankreas diinfiltrasi oleh limfosit T dan dapat ditemukan antibodi sel pulau atau *islet cell antibodies* (ICA) dan autoantibodi insulin atau *insulin autoantibodies* (IAA) (Silbernagl, 2014).

b. Defisiensi insulin relatif (DMT2)

Defisiensi insulin relatif merupakan proses pelepasan insulin yang dapat terjadi secara normal atau bahkan meningkat, tetapi organ target memiliki sensitivitas yang berkurang terhadap insulin. Resistensi pada otot dan liver serta kegagalan sel β pankreas diketahui sebagai patofisiologi kerusakan sentral dari DMT2. Kerusakan juga terjadi pada organ lain seperti otak (resistensi insulin), jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), sel *alpha* pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi), gastrointestinal (defisiensi incretin) (Silbernagl, 2014).

II.7.6 Gejala

Gejala dari diabetes melitus (DM) bermacam-macam bahkan ada pasien yang tidak mengeluhkan gejala atau disebut asimtomatik. Gejala diabetes melitus diantaranya (PERKENI, 2015):

- a. Keluhan klasik DM
 - 1) Poliuria
 - 2) Polidipsia
 - 3) Polifagia
 - 4) Penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya
- b. Keluhan lain
 - 1) Lemah badan
 - 2) Kesemutan
 - 3) Gatal
 - 4) Mata kabur
 - 5) Disfungsi ereksi pada pria
 - 6) Pruritus vulva pada wanita.

II.7.7 Kriteria Diagnosis

Diagnosis diabetes melitus (DM) dapat ditegakkan jika ditemukan salah satu dari (PERKENI, 2015):

- a. Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.
- b. Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dl 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram.
- c. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan keluhan klasik.
- d. Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP).

Tabel 2 Kriteria Diagnosis Diabetes

	HbA1c(%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	≥ 6,5	≥ 126 mg/dL	≥ 200 mg/dL
Prediabetes	5,7 -6,4	100-125	140-199
Normal	< 5,7	< 100	<140

Sumber : PERKENI, 2015

II.7.8 Komplikasi

a. Komplikasi Akut

1) Hipoglikemia

Keadaan gula darah dibawah nilai normal disebut juga dengan hipoglikemia. Hipoglikemia terjadi saat gula darah mencapai nilai <70mg/dL. Diagnosis hipoglikemia dapat ditegakkan dengan Trias *Whipple*, terdiri dari adanya gejala dan tanda terkait hipoglikemia, kadar gula darah rendah, dan perbaikan gejala serta kadar gula darah kembali normal dengan diberikan penatalaksanaan (Tjokroprawiro, 2015).

2) Ketoasidosis Diabetikum (KAD)

Ketoasidosis diabetikum adalah keadaan turunnya insulin efektif dikarenakan terjadinya hiperglikemia yang menyebabkan terjadinya pembentukan benda keton. Gejala dan tanda yang paling sering dapat ditemukan ialah adanya pernapasan *kussmaul* (pernafasan cepat dan dalam). Kriteria lab diagnosis untuk penyakit ini adalah pH < 7,35, HCO³⁻ <20 mEq/l, kadar gula darah > 300mg/dl serta adanya glukosuria dan ketonuria (Tjokroprawira, 2015).

b. Komplikasi Kronis

Komplikasi kronis penyandang diabetes melitus terjadi dikarenakan proses dari perjalanan penyakit. Komplikasi kronis yaitu dibagi menjadi makroangiopati dan mikroangiopati. Makroangiopati adalah kerusakan yang terjadi pada pembuluh darah besar, contohnya adalah terjadi akumulasi lemak pada pembuluh darah besar yang menyebabkan terjadinya penyakit jantung koroner (PJK). Mikroangiopati adalah kerusakan yang terjadi pada pembuluh darah kecil yang nantinya akan menyebabkan terganggunya fungsi organ, contohnya retinopati, nefropati dan neuropati (Donaghue *et al.*, 2009).

II.8 Hubungan Kalsium pada Gula Aren dengan Diabetes Melitus

Glukosa akan diangkut oleh glukosa transporter 2 (GLUT-2) menuju sel β pankreas, apabila terjadi peningkatan glukosa darah. Pada sel β pankreas, glukosa mengalami fosforilasi menjadi glukosa 6 fosfat oleh glukokinase. Afinitas glukokinase yang rendah menyebabkan peningkatan rasio *adenosine triphosphate* (ATP)/*adenosine diphosphate* (ADP). Peningkatan rasio ATP/ADP akan menyebabkan *ATP-sensitive potassium channel* (K^+ ATP) tertutup, sehingga terjadilah depolarisasi membran sel β pankreas dan pembukaan *Voltage-dependend calcium channel* (VDCC). Kalsium di ekstraseluler menembus gradien konsentrasi melalui VDCC, dan kalsium intrasel meningkat. Peningkatan konsentrasi kalsium merangsang granula sekretorik untuk mensekresikan insulin (Hodgkin *et al.*, 2008).

Insulin di sekresikan keluar sel β pankreas yang diikuti dengan keluarnya kation divalent dan kalsium akan keluar menuju ruang antar sel β pankreas, sehingga terjadilah peningkatan konsentrasi kalsium ekstraseluler diantara sel β pankreas. Kondisi ini direspon oleh *calcium-sensing receptor* (CaR) pada sel yang berdekatan, lalu kalsium akan menembus gradien konsentrasi kembali dan terjadinya peningkatan konsentrasi kalsium intraseluler yang merangsang sekresi insulin kembali (Gray E *et al.*, 2006). Mekanisme ini berulang terus menerus dengan adanya peran CaR dalam komunikasi antar sel. Insulin yang tadi sudah di sekresikan akan menuju ke peredaran darah dan merespon gula darah, lalu membawanya ke sel-sel target, sehingga kadar gula dalam darah akan menurun (Gray E *et al.*, 2006).

II.9 Hubungan Stres Oksidatif dengan Diabetes Melitus

Kecepatan pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS) dapat menyebabkan terjadinya stres oksidatif. Spesies oksigen reaktif (ROS) adalah metabolit senyawa oksigen utama yang dihasilkan melalui proses reduksi satu elektron oksigen, contohnya superoksida (O_2^-), bentuk oksigen yang tereduksi secara parsial, hidrogen peroksida (H_2O_2) serta radikal bebas hidroksil (OH^\cdot) (Marks *et al.*, 2015).

Stres oksidatif pada penyandang diabetes melitus disebabkan karena peningkatan radikal bebas yang dipicu ketika mengalami keadaan hiperglikemia, menyebabkan meningkatnya produksi berbagai gula pereduksi yaitu glukosa, glukosa-6-fosfat, dan fruktosa melalui proses glikolisis dan jalur poliol (Setiawan & Suhartono, 2005). Gula pereduksi merupakan agen yang bersifat toksik dikarenakan mengandung gugus karbonil aldehyd yang dapat berikatan dengan protein membentuk *advanced glycation end products* (AGE-products/AGEs), pembentukan ROS dapat meningkat ketika AGE berikatan dengan reseptor AGE (RAGE) (Setiawan & Suhartono, 2005).

Interaksi yang dihasilkan antara AGE dan RAGE di makrofag adalah teraktivasinya *nuclear factor-kB* (NF-kB). NF-kB tersebut akan mengaktifkan produksi *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), aktivasi dari TNF- α akan menyebabkan peningkatan ROS. AGE reseptor dapat dijumpai pada makrofag, sel otot polos endotel, dan astrosit (Singh *et al.*, 2014).

Sel yang tidak dependen insulin tetap dapat menangkap glukosa. Peningkatan glukosa dalam intraseluler melalui 2 jalur yaitu jalur poliol dan *adenosine dinucleotide phosphate oxidation* (NADPH⁺). Jalur *adenosine dinucleotide phosphate oxidation* (NADPH⁺) yang teraktivasi dapat mengubah glukosa menjadi sorbitol. Sorbitol diubah menjadi fruktosa oleh sorbitol dehidrogenase, lalu fruktosa akan diubah menjadi fruktosa-3-fosfat, selanjutnya akan diubah menjadi *3-deoxyglucosone*, dimana *3-deoxyglucosone* dapat pula membentuk AGE (Lorenzi, 2007). Peningkatan NADPH⁺ mengaktifkan terbentuknya enzim antioksidan *glutathione peroxidase* (GSH-Px) yang berfungsi untuk mengikat ROS (Lucchesi *et al.*, 2013).

Sel dependen insulin menggunakan *Glukosa Transporter – 4* (GLUT-4) mengalami *cell starvation* dikarenakan terjadinya penurunan produksi insulin pada hepar, lalu terjadi peningkatan oksidasi asam lemak bebas yang akan menyebabkan meningkatnya produksi ROS (Marks *et al.*, 2015).

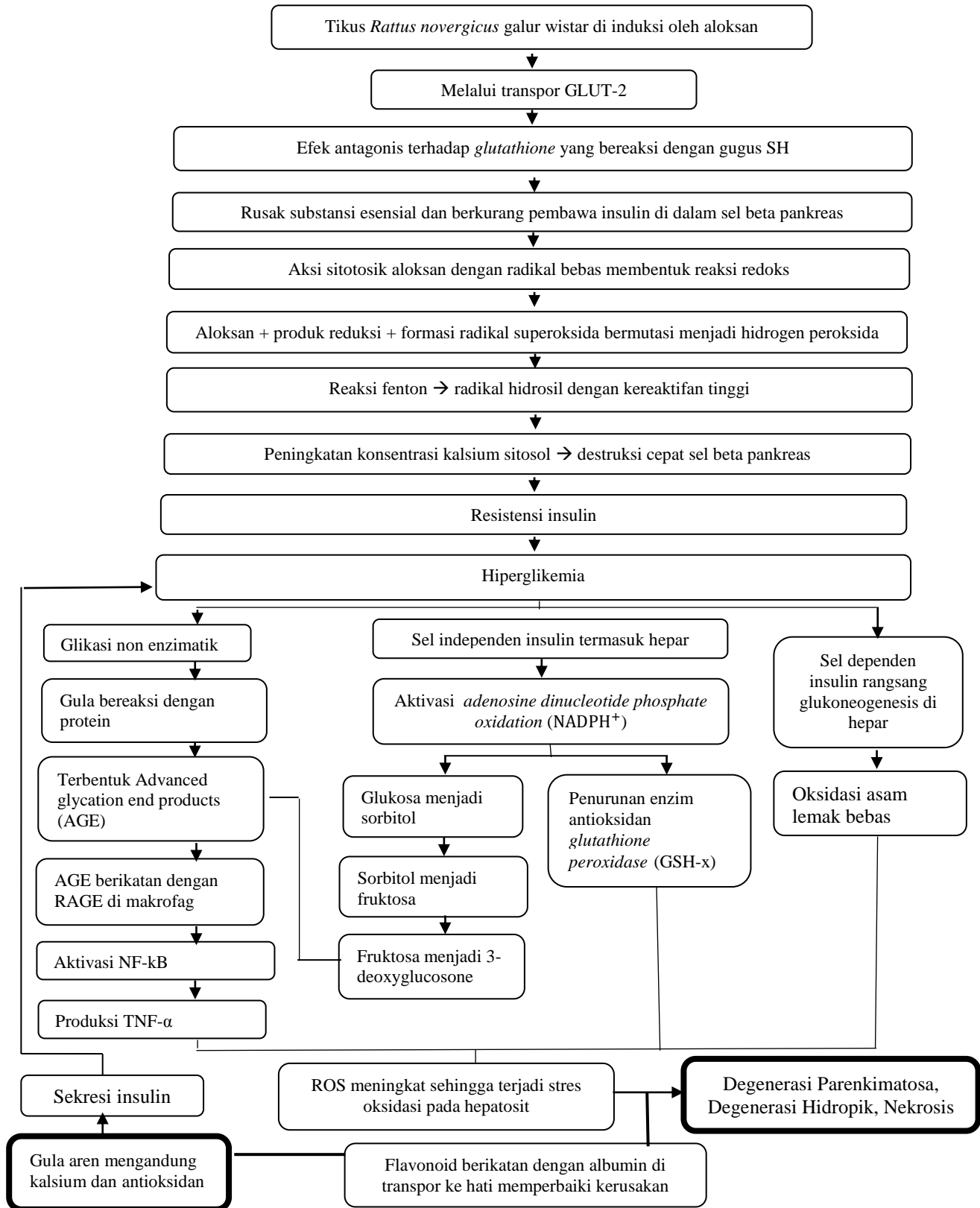
Radikal bebas dapat melakukan interaksi dengan molekul lain dengan menarik elektron sehingga nantinya akan terbentuk radikal bebas yang baru. ROS yang dihasilkan dapat merusak protein, lemak. Karbohidrat, dan asam nukleat. Kerusakan yang terjadi tersebut berperan sebagai penyulit pada banyak penyakit,

salah satunya adalah diabetes (Marks *et al.*, 2015).

II.10 Kadar Glukosa Darah Pada Diabetes Melitus

Kadar gula darah sangat berperan penting dalam membantu menegakkan diagnosis penyandang diabetes melitus. Kadar gula darah dapat diperiksa pada saat pasien datang untuk diperiksa atau pada saat pasien dalam kondisi puasa. Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah sewaktu $>200\text{mg/dl}$ dan untuk hasil glukosa darah saat puasa $>126\text{mg/dl}$ (Waspadji, 2010). Cara pengukuran glukosa darah sewaktu bisa dilakukan kapan saja, hasil normal jika tidak lebih dari 200mg/dl . Glukosa darah puasa dilakukan setelah tidak makan dan minum manis kecuali air putih selama 8 jam, tes ini dilakukan pagi hari sebelum sarapan (ADA, 2014)

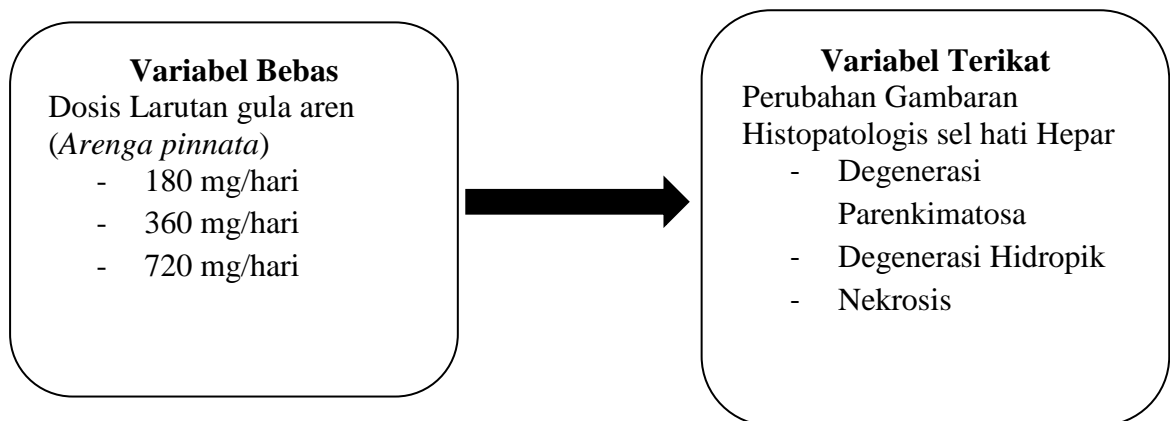
II.11 Kerangka Teori



Sumber : Lenzen, S 2008; Sibernagl 2014; Sherwood 2016; Setiawan & Suhartono 2005

Bagan 1. Kerangka Teori

II.12 Kerangka Konsep



Bagan 2. Kerangka Konsep

II.13 Hipotesis

- a. H₀ : Tidak adanya perbedaan yang bermakna pada pemberian larutan gula aren "*Arenga pinnata*" terhadap perubahan gambaran histopatologi hepar pada tikus jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan.
- b. H₁ : Adanya perbedaan yang bermakna pada pemberian larutan gula aren "*Arenga pinnata*" terhadap perubahan gambaran histopatologi hepar pada tikus jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan.

II.14 Penelitian Terkait

Tabel 3 Penelitian Terkait

No.	Peneliti	Judul	Variabel, Persamaan, Perbedaan	Hasil
1.	Dewa Ayu Swastini, Gusti Ayu Prianka Adi Shaswati, I Putu Sudiatmika, Widnyana, Amirul Amin (2018)	Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Gambaran Histologi Pankreas dengan Pemberian Gula Aren (<i>Arenga pinnata</i>) pada Tikus Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Aloksan	Variabel independen: Larutan gula aren Variabel dependen: Kadar gula darah puasa dan gambaran histologi pankreas Persamaan: Menggunakan larutan gula aren, model diabetik dengan aloksan, dosis aloksan Perbedaan: Variabel dependen, dosis larutan gula aren	Pemberian larutan gula aren rentang dosis 180mg/hari sampai 720mg/hari selama 28 hari mampu menurunkan kadar glukosa darah puasa pada mencit model hiperglikemik.
2.	Ini Komang Aprilina Widi Suputri (2015)	Pengaruh Pemberian Ekstrak Bawang Merah (<i>Allium ascalonicum L</i>) terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus (<i>Rattus norvegicus</i>) yang Diinduksi Aloksan	Variabel independen: Konsentrasi ekstrak bawang merah Variabel dependen: Gambaran histopatologi hepar Persamaan: Model diabetik dengan aloksan, gambaran histopatologi hepar Perbedaan: Variabel independen	Pemberian ekstrak bawang merah pada tikus cukup memperbaiki kerusakan sel hepar akibat induksi aloksan. Degenerasi sel hepar menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang nyata, sedangkan terjadinya nekrosis sel hepar terdapat perbedaan yang nyata pada tiap perlakuan.
3.	Wilda Zidni Ilma (2016)	Pengaruh Pemberian Ekstrak Teh Hijau (<i>Camellia sinesis L.</i>) terhadap Kadar Glukosa Darah dan Gambaran Histopatologi Hepar Mencit Diabetes Yang Diinduksi Aloksan	Variabel independen: Dosis ekstrak daun the hijau Variabel dependen: Penurunan kadar glukosa darah dan histopatologi hepar mencit Persamaan: Model diabetik dengan aloksan, gambaran histopatologi hepar Perbedaan : Variable independen & dependen	Pemberian ekstrak teh hijau dosis 600mg/kgBB paling efektif menurunkan kadar glukosa darah dan memperbaiki kerusakan hepar mencit diabetes yang diinduksi aloksan

4.	Desty (2019)	Islamy	Efek Antihiperlipidemik Ekstrak Etanol Tumbuhan Suruhan (<i>Peperomia pellucida</i> [L.] Kunth) terhadap Histopatologi Hati Mencit Jantan Yang Diinduksi Aloksan	Variabel independen: Dosis ekstrak tumbuhan suruhan Variabel dependen: Penurunan kadar glukosa darah dan histopatologi hepar mencit Persamaan: model Diabetik dengan aloksan, gambaran histopatologi hepar Perbedaan : Variable independen & dependen	Pemberian ekstrak etanol tumbuhan suruhan efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah dan memperbaiki kerusakan hepar mencit jantan yang diinduksi aloksan
5.	Victy (2017)	Felistiani	Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Biji Alpukat (<i>Persea americana</i> Mill.) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar dan Limpa Pada Mencit (<i>Mus musculus</i>) Yang Diinfeksi <i>Staphylococcus aureus</i>	Variabel independen: Dosis ekstrak etanol biji alpukat , infeksi <i>Staphylococcus aureus</i> Variabel dependen: Perubahan histopatologi hepar dan limpa mencit Persamaan: Gambaran histopatologi hepar Perbedaan : Variable independen & dependen	Pemberian ekstrak etanol biji alpukat (<i>Persea americana</i> Mill.) berpengaruh sangat signifikan dalam mengurangi tingkat kerusakan histopatologi hepar mencit dengan dosis optimal 600mg/kgBB dan pemberian ekstrak etanol biji alpukat (<i>Persea americana</i> Mill.) tidak berpengaruh terhadap jumlah megakaryosit di limpa.

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

III.1 Desain Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan berjenis penelitian eksperimental. Penelitian ini dilaksanakan dengan melakukan percobaan yang tujuan untuk mengetahui pengaruh dari percobaan atau perlakuan tersebut. Penelitian ini akan dilakukan intervensi atau perlakuan terhadap variabel. Rancangan *post-test* dengan kelompok kontrol (*post-test only control group design*). Hasil yang didapat dari masing-masing kelompok dapat dibandingkan (Notoatmodjo, 2010).

III.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan di bulan September – Juli 2020 di Laboratorium Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Bandung. Pereparatnya dibuat di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas, Bandung dan hasilnya dibacakan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran UPN Veteran Jakarta.

III.3 Subjek Penelitian

Subjek penelitiannya yaitu tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang berjumlah 30 ekor. Tikus penelitian diperoleh dari Pusat Penelitian Antar Universitas Ilmu Hayati (PPAU-IH). Tikus tersebut harus memenuhi kriteria inklusi untuk dapat dijadikan sebagai subjek penelitian.

III.4 Kriteria Penelitian

a. Kriteria Inklusi

- 1) Tikus jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*)
- 2) Sehat (rambut tidak kusam, rontok atau botak, dan bergerak aktif)
- 3) Memiliki berat 150-200 gram
- 4) Tidak cacat sebelum perlakuan
- 5) Umur tikus 2-3 bulan

b. Kriteria Eksklusi

- 1) Tikus putih jantan galur wistar yang sakit atau mati sebelum mendapat perlakuan
- 2) Terdapat kelainan anatomi pada tikus
- 3) Tikus sudah pernah mendapat perlakuan sebelumnya
- 4) Tikus tidak dapat beradaptasi (tidak mau makan, minum, dll)

c. Kriteria *Drop Out*

Tikus putih jantan galur wistar yang tampak sakit atau mati saat mendapat perlakuan.

III.5 Sampel Penelitian

III.5.1 Besar Sampel Penelitian

Banyaknya sampel di masing-masing kelompoknya dalam penghitungannya menggunakan rumus Federer. Berikut perhitungan besar sampel:

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

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

$$(n-1)4 \geq 15$$

$$4n - 4 \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 4.75 \sim 5$$

Keterangan :

t : Jumlah kelompok uji

n : Besar sampel per kelompok

Berdasarkan hasil penghitungan besar sampel diperoleh hasil bahwa sampel masing-masing kelompok berjumlah 5 sehingga jumlah seluruh sampel adalah 25 tikus. Untuk mengantisipasi drop out sampel ketika penelitian, maka masing-masing kelompoknya dilakukan penambahan sampel menggunakan rumusan di bawah ini :

$$N = \frac{n}{1 - f}$$

Keterangan :

N : Besar sampel koreksi

n : Besar sampel awal

f : Perkiraan proporsi dropout sebesar 10%

Dari rumusan tersebut didapatkan perhitungan :

$$N = \frac{5}{1 - 10\%}$$

$$N = \frac{5}{1 - 0,1}$$

$$N = \frac{5}{0,9}$$

$$N = 5,56 \rightarrow \text{Nilai } n \text{ di bulatkan menjadi } 6$$

Berdasarkan hasil perhitungan rumus tersebut, maka dapat ditentukan sampel yang dipakai masing-masing kelompoknya sebanyak 6 dan kelompoknya berjumlah 5, jadi keseluruhan sampelnya ialah 30 ekor tikus jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) (Maryanto *et al.*, 2013). Prinsip yang diambil dalam penggunaan sampel hewan coba adalah prinsip 3R menurut Russel and Burch antara lain, *Replacement* yaitu penggantian hewan coba sebagai alternatif misalnya manekin atau model komputer, *Reduction* artinya mengurangi banyaknya hewan percobaan yang dipakai dengan tidak menurunkan keterangan yang bermanfaat dan *Refinement* artinya pergantian unsur yang menyebabkan kesakitan ataupun stres dalam waktu yang lama, memberi perlakuan dengan manusiawi serta menjaga dengan baik sampai akhir studi (Yurista *et al.*, 2016).

III.5.2 Teknik Pengambilan Sampel Penelitian

Pengambilan sampel penelitiannya memakai *probability sampling*. *Probability sampling* mempunyai prinsip masing-masing komponen populasinya mempunyai peluang yang seimbang untuk menjadi sampelnya (Syahdrajat, 2015). Teknik dari *probability sampling* yang dipilih menggunakan *simple random sampling*, yakni pengambilan sampelnya dengan acak dari anggota populasi dengan tidak memperhitungkan status pada populasinya (Dahlan, 2014).

III.6 Identifikasi Variabel Penelitian

III.6.1 Variabel Penelitian

Variabel bebas adalah variasi dosis larutan gula aren yang akan diberikan.

III.6.2 Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah perubahan gambaran histopatologi hepar tikus jantan galur wistar.

III.7 Definisi Operasional

Tabel 4 Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi operasional	Alat ukur	Hasil ukur	Skala
1	Larutan gula aren (<i>Arenga pinnata</i>)	Ekstrak gula aren diberikan secara oral dengan dosis 180 mg/hari, 360 mg/hari, 720mg/hari menggunakan sonde.	Makropipet	Miligram (mg)	Rasio
2	Gambaran Histopatologi hepar tikus jantan galur Wistar (<i>Rattus novergicus</i>)	Pembedahan dilakukan kemudian diambil jaringan hepar untuk dibuat menjadi preparat dan dilakukan pewarnaan HE. Gambaran histologi hepar dilihat dengan perbesaran 40 x 10 (40kali lensa objektif dan 10x lensa okuler) pada 5 lapang pandang berbeda dan di ambil sebanyak 20 sel per lapang pandang.	Mikroskop	Penilaian derajat kerusakan histopatologi hepar dengan skoring Manja Roenigk : Skor 1 = Normal Skor 2 = Degenerasi Parenkimatosa Skor 3 = Degenerasi Hidropik Skor 4 = Nekrosis	Ordinal

III.8 Instrumen Penelitian

III.8.1 Alat Penelitian

- a. Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah:
 - 1) Sonde oral
 - 2) Glucometer dan strip glukosa merk *Easytouch*
 - 3) Timbangan
 - 4) Tempat makan dan minum tikus
- b. Alat yang digunakan untuk pembuatan preparat sebagai berikut:
 - 1) Sputit
 - 2) Jarum Suntik

- 3) Alat bedah minor set
 - 4) Alat tulis
 - 5) *Object glass and cover glass*
 - 6) Pewarnaan Hematosiklin-Eosin (HE)
 - 7) Kertas saring
 - 8) Corong gelas
 - 9) Rak Khusus pewarnaan
 - 10) Masker
 - 11) Sarung tangan
- c. Alat yang digunakan untuk penelitian preparat sebagai berikut:
- 1) Mikroskop

III.8.2 Bahan Penelitian

- a. Bahan yang digunakan untuk pemeliharaan sebagai berikut:
 - 1) Pakan standar
 - 2) *Aquades*
- b. Bahan yang digunakan untuk perlakuan sebagai berikut:
 - 1) Larutan gula aren
 - 2) Aloksan
- c. Bahan yang digunakan untuk penelitian preparat sebagai berikut:
 - 1) Alkohol 80%
 - 2) Alkohol 70%
 - 3) Alkohol 96%
 - 4) Larutan BNF (*Buffer Neutral Formaline*)
 - 5) Xylene (xylol)
 - 6) Paraffin
 - 7) Pewarna hematoksilin eosin (HE)

III.9 Prosedur Penelitian

III.9.1 Pembuatan Larutan Gula Aren

Gula aren yang asalnya dari sadapan nira tanaman aren dilakukan penyaringan supaya bersih, selanjutnya dipanaskan sampai niranya mendidih serta

berganti warnanya jadi coklat pekat kemudian dimasukkan dalam cetakan. Gula aren digerus sampai jadi serbuk, ditimbang lalu dilarutkan dalam *aquades* dengan dosis gula aren dibagi menjadi 3 yaitu 180 mg/hari, 360 mg/hari, dan 720 mg/hari.

III.9.2 Penetapan Dosis

a. Dosis Gula Aren

Gula Aren yang boleh dikonsumsi 2-4 sendok makan perhari atau sekitar 50 gram (Permenkes RI, 2013). Berat rata-rata tikus adalah 200 gram. Pada tabel konversi Laurence and Barharach, tikus dengan berat 200gram dengan berat badan manusia dosisnya adalah 0,018. Dosis yang akan digunakan adalah 10 gram, 20 gram dan 40 gram (Swastini *et al.*, 2018), berikut adalah perhitungan dosis pada tikus dengan berat 200 gram :

$$1. 10 \text{ g}/70 \text{ kg} \times 0,018 = 180 \text{ mg/hari}$$

$$2. 20 \text{ g}/70 \text{ kg} \times 0,018 = 360 \text{ mg/hari}$$

$$3. 40 \text{ g}/70 \text{ kg} \times 0,018 = 720 \text{ mg/hari}$$

b. Dosis Aloksan

Dosis yang akan diberikan adalah 120 mg/kgBB. Pembuatan larutan aloksan dengan cara melarutkan serbuk aloksan dengan *aquades* dan diberikan pada tikus menggunakan 2 cara yaitu subkutan atau intraperitoneal (Chougale, 2007).

III.9.3 Persiapan dan Perlakuan pada Hewan Coba

1. Persiapan pada Hewan Coba

Sebelum penelitian dilaksanakan persiapan meliputi persiapan alat, bahan, dan lokasi yang akan digunakan. Pertama 30 tikus jantan galur wistar yang beratnya 150 - 200 gram dikelompokkan jadi 5 kelompok dimana setiap kelompoknya meliputi 6 ekor tikus. Tikus akan dilakukan adaptasi (aklimatisasi) didalam kandang agar beradaptasi dengan suhu ruangan, pakan serta minuman selama 7 hari secara *ad libitum*. Hal tersebut bertujuan untuk menyesuaikan hewan coba terhadap lingkungan yang baru.

- a. Kelompok I : kelompok kontrol negatif hanya diberikan *aquades* dan pakan standar.

- b. Kelompok II : kelompok kontrol positif diberikan *aquades*, pakan standar, serta diinduksi aloksan 120mg/kgBB.
 - c. Kelompok III : kelompok perlakuan 1 diberikan *aquades*, pakan standar, diinduksi aloksan 120mg/kgBB serta diberikan larutan gula aren 180 mg/hari secara oral 2x sehari.
 - d. Kelompok IV : kelompok perlakuan 2 diberikan *aquades*, pakan standar, diinduksi aloksan 120mg/kgBB serta diberikan larutan gula aren 360 mg/hari secara oral 2x sehari.
 - e. Kelompok V : kelompok perlakuan 3 diberikan *aquades*, pakan standar, diinduksi aloksan 120mg/kgBB serta diberikan larutan gula aren 720 mg/hari secara oral 2x sehari.
2. Perlakuan pada hewan coba

Setelah 7 hari dilakukan aklimatisasi dan dibagi menjadi 5 kelompok. Hari ke -7 tikus setelah makan malam tikus dipuasakan selama 12 jam. Pada hari ke-8 tikus diperiksa gula darahnya sewaktu serta tikus kelompok 2, 3, 4, dan 5 diberikan aloksan 120mg/kgBB untuk membuat tikus percobaan menyandang diabetes melitus. Hari ke-8 sampai ke hari ke-10 diberikan pakan normal dan ditunggu 72 jam untuk menilai kerja aloksan pada tikus dan dipuasakan pada hari ke-10 pukul 21.00. Hari ke-11 diperiksa gula darah puasa guna menyakinkan tikus penyandang diabetes melitus. Hari ke – 11 sampai hari ke-38 tikus masing-masing diperlakukan sesuai kelompoknya selama 28 hari kedepan. Hari ke-39 setelah mendapat perlakuan, tikus akan di terminasi dengan mengambil organ hepar untuk diteliti gambaran histopatologi sel hepar pada tikus.

III.10 Pemeriksaan Histopatologi

Hepar yang telah diperoleh, selanjutnya dilakukan fiksasi dengan larutan (*Buffer Formaline Bio Analitika Pro Analisis*) 10% setidaknya 24 jam. Sampel dilaksanakan langkah dehidrasi dengan konsentrasi alkohol bertingkat, kemudian dilakukan proses *clearing* menggunakan xylol, impregnasi serta pembuatan blok menggunakan parafin. Blok dipotong setebal 5µm dengan mikrotom, dan diberi warna umum hematoksilin eosin (HE) (Aisyatussoffi, N & Abdulgani, N, 2013)

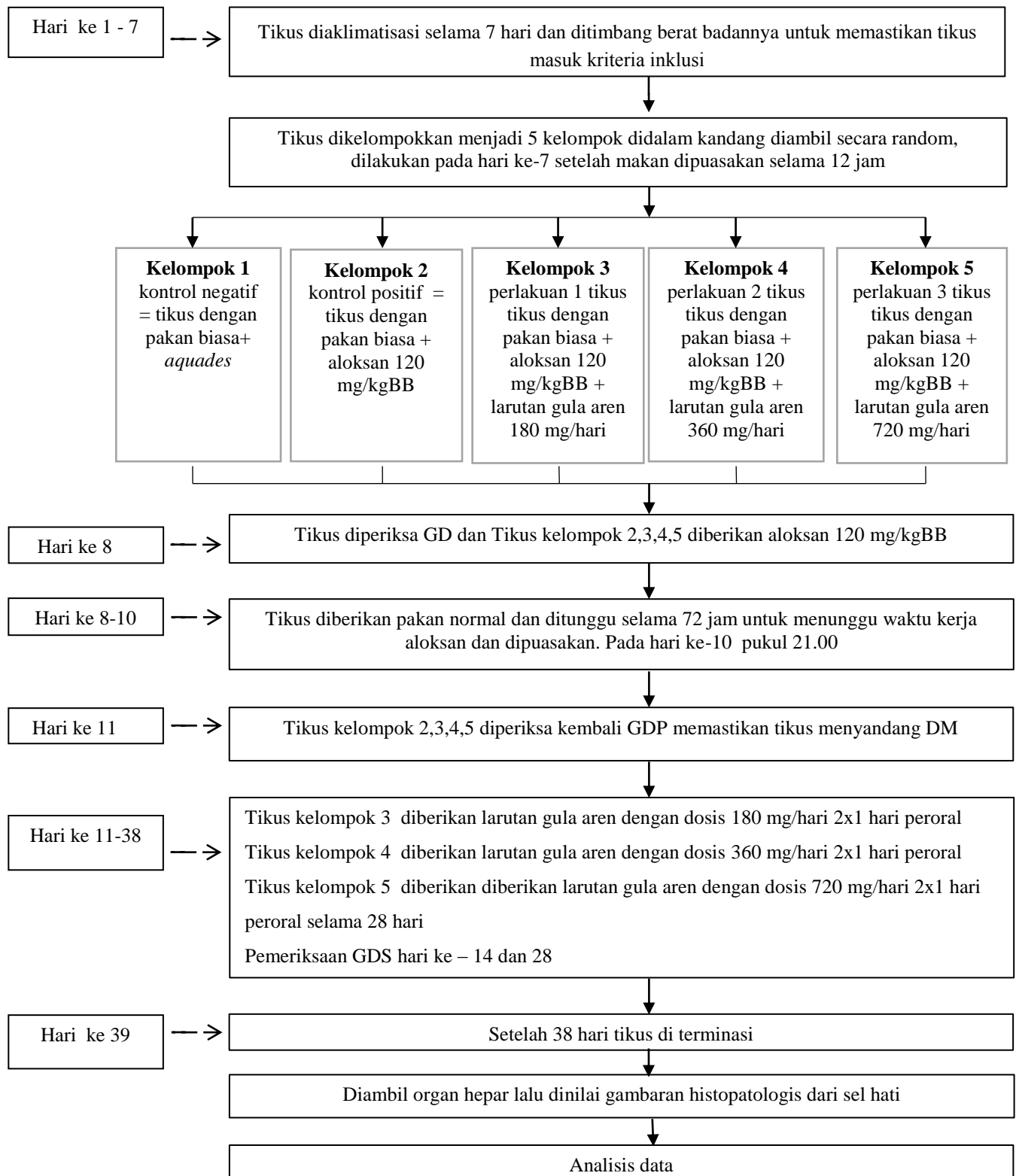
III.11 Rancangan Analisis Data

Data diolah secara statistik. Data dianalisis yaitu untuk mengetahui perbedaan pengaruh pemberian larutan gula aren terhadap perubahan histopatologi hepar yang telah dilakukan tiap kelompoknya.

Data dianalisis memakai *software* olah data statistik melalui uji normalitas data *Shapiro-Wilk* serta uji homogenitas *Levene* untuk mengetahui apakah data memiliki varian yang sama.

Data berdistribusi normal dan homogen dengan nilai $p > 0,05$ dianalisis secara statistik dengan menggunakan uji analisis varian satu arah *One Way ANOVA (Analysis of Variant)* dengan tingkat kepercayaan 95% sehingga dapat mengetahui perbedaan yang diperoleh bermakna atau tidak. Hasil uji ANOVA bermakna bila $p < 0,05$ berikutnya dilaksanakan pengujian *Post Hoc* guna melihat perbedaan antar kelompoknya. Data hasil penelitian diolah memakai program komputerisasi.

III.12 Alur Penelitian



Bagan 3. Alur Penelitian

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

IV. 1 Hasil Penelitian

IV.1.1 Hasil Uji Fitokimia dan Uji Kalsium Larutan Gula Aren

Larutan gula aren (*Arenga Pinnata*) yang diperoleh peneliti dilakukan uji fitokimia dengan metode kualitatif dan uji kalsium dengan metode kuantitatif, hasil yang didapat bisa dicermati pada tabel 5.

Tabel 5 Hasil Uji Fitokimia dan Uji Kalsium Gula Aren

Uji Fitokimia	Hasil Uji
Flavonoid	+
Saponin	-
Tanin	-
Fenolik	-
Triterpenoid	+
Steroid	-
Glikosida	+
Alkaloid	-

Uji Kalsium	Hasil Uji (%)
Kalsium	0,32%

Berdasarkan tabel 5 hasil uji fitokimia gula aren, diketahui bahwa gula aren yang digunakan pada penelitian mengandung salah satu senyawa antioksidan flavonoid. Flavonoid adalah metabolit sekunder dari polifenol, yang dapat diperoleh dari makanan serta tanaman dan mengandung zat bioaktif sebagai anti inflamasi, anti virus (Qinghu Wang *et al.*, 2016), anti diabetes, anti kanker, kardioprotektif, (M.M Marzouk, 2016) antioksidan, anti penuaan (Munhoz, MV *et al.*, 2014) dan lainnya. Struktur kimia flavonoid adalah senyawa polifenol yang terdiri dari 15 atom karbon dan tersusun dalam konfigurasi C6-C3-C6, arti dari konfigurasi ini adalah kerangka karbon yang terdiri dari dua gugus C6 yang bersambung dengan rantai alifatik tiga karbon (Tiang-Yang *et al.*, 2018).

Berdasarkan tabel 5 hasil dari uji kalsium gula aren, diketahui bahwa gula aren yang digunakan pada penelitian mengandung kalsium. Kalsium yang terkandung dalam gula aren akan memberikan rangsangan granula sekretori untuk meningkatkan sekresi insulin. Insulin akan disekresikan keluar sel β pankreas mengarah ke peredaran darah, merespon glukosa darah dan membawa ke sel target. Insulin yang disekresikan akan menurunkan kadar glukosa pada darah (Gray E., *et al* 2006).

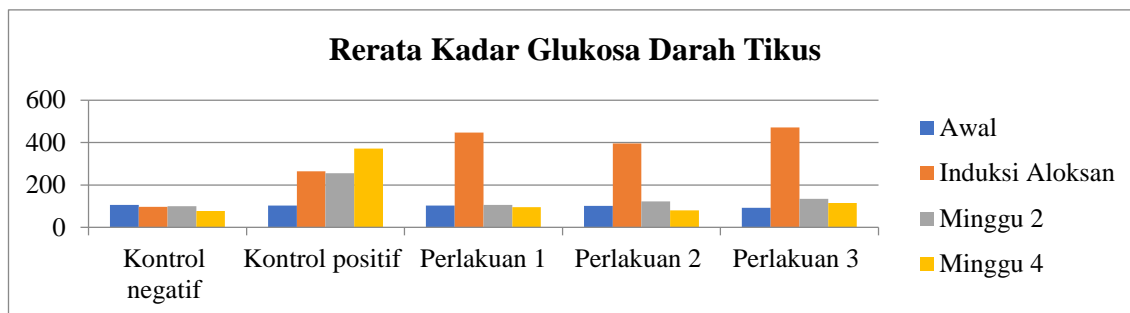
IV.1.2 Hasil Kadar Glukosa Darah

Kadar glukosa darah dalam penelitian dinilai sejumlah empat kali, penilaian kadar glukosa darah pertama dilaksanakan sebelum tikus diinduksi aloksan. Kedua dilakukan penilaian kadar glukosa darah sesudah tiga hari diberikan aloksan. Ketiga dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah pada minggu dua dan minggu empat untuk melihat efek yang dihasilkan tiap kelompok perlakuan. Data yang didapatkan pada saat penelitian bisa dicermati dalam tabel 6 serta grafik berikut.

Tabel 6 Rerata Kadar Glukosa Darah Tikus

Kelompok	Glukosa Darah Sebelum Induksi Aloksan \pm SD (mg/dL)	Glukosa Darah Setelah Induksi Aloksan \pm SD (mg/dL)	Glukosa Darah Minggu 2 Setelah Perlakuan pada Masing Masing Kelompok \pm SD (mg/dL)	Glukosa Darah Minggu 4 Setelah Perlakuan pada Masing Masing Kelompok \pm SD (mg/dL)
Kontrol Negatif	106.20 \pm 9.391	97.80 \pm 4.919	100.00 \pm 1.225	77.60 \pm 6.656
Kontrol Positif	103.80 \pm 12.696	265.00 \pm 35.021	256.00 \pm 49.835	371.00 \pm 40.305
Perlakuan 1	103.00 \pm 8.276	446.80 \pm 176.871	106.80 \pm 15.834	96.00 \pm 5.831
Perlakuan 2	101.25 \pm 9.811	395.75 \pm 139.278	122.50 \pm 11.818	80.75 \pm 11.236
Perlakuan 3	92.50 \pm 8.313	470.83 \pm 195.570	134.83 \pm 38.306	115.17 \pm 22.525

Sumber: Data primer, 2020



Sumber : Data Primer, 2020

Grafik 1 Rerata Kadar Glukosa Darah Tikus

Tabel 6 dan Grafik 1 adalah data rerata hasil pengukuran kadar glukosa darah tikus sebelum diinduksi dengan aloksan pada kelompok kontrol negatif dan positif adalah 106.2 mg/dL dan 103.80 mg/dL. Hasil dari kelompok perlakuan 1, 2, 3 adalah 103 mg/dL, 101.25 mg/dL, 92.5 mg/dL. Kadar glukosa darah tikus sebelum dilakukannya induksi dengan aloksan menyatakan hasil glukosa darah tikus dalam keadaan normal yaitu 50-135 mg/dL (Kusumawati, 2004). Hasil yang diperoleh menyatakan bahwa tikus dapat digunakan dalam penelitian ini.

Data rerata hasil pengukuran kadar glukosa darah tikus setelah tiga hari diberikan induksi dengan aloksan berturut - turut hasilnya ialah 265 mg/dL, 446.8 mg/dL, 395.75 mg/dL dan 470.83 mg/dL memperlihatkan jika kelompok kontrol positif dan ketiga kelompok perlakuan memiliki rerata kadar glukosa darah tikus diatas 50-135 mg/dL (Kusumawati, 2004). Hasil ini menyatakan bahwa tikus mengalami keadaan hiperglikemia, yang diperoleh dari keberhasilan induksi aloksan.

Data rerata hasil pengukuran kadar glukosa darah setelah dilakukan perlakuan didapatkan hasil perbedaan signifikan antara kontrol positif dan perlakuan. Kadar glukosa darah tikus pada kelompok kontrol positif tetap mengalami hiperglikemia setelah dilakukan pemeriksaan pada minggu kedua dan minggu keempat berturut-turut hasilnya adalah 256 mg/dL dan 371 mg/dL dan hasil yang diperoleh dari kadar glukosa darah tikus kelompok perlakuan adalah terjadi penurunan yang signifikan. Pada minggu kedua didapatkan hasil berturut-turut ialah 106.8 mg/dL, 122.5 mg/dL dan 134.83 mg/dL. Hasil yang didapatkan pada minggu keempat berturut-turut ialah 96 mg/dL, 80.75 mg/dl, dan 115.17 mg/dL.

IV.1.3 Hasil Pembacaan Preparat

Pelaksanaan penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh pemberian larutan gula aren (*Arenga Pinnata*) terhadap perubahan gambaran histopatologi hepar tikus (*R. Norvegicus*) yang diinduksi aloksan. Kerusakan sel hepar ditentukan dengan menggunakan modifikasi skor Manja Roenigk. Cara melakukan skoring melihat satu preparat hepar diamati dengan 5 lapang pandang yang berbeda tiap lapang pandang diperoleh 100 sel hepar dari satu preparat. Jumlah sel normal akan dikalikan dengan skor 1, sel dengan degenerasi parenkimatosia dikalikan dengan skor 2, sel dengan degenerasi hidropik dikalikan dengan skor 3 dan sel nekrosis dikalikan dengan skor 4. Seluruh skor dari 5 lapang pandang dijumlahkan dan dihitung reratanya dan didapatkan nilai 1 ulangan pada setiap perlakuan. Penentuan kerusakan sel hepar dengan cara mengamati sel pada preparat hepar dengan gambaran sel normal dan gambaran sel yang mengalami kerusakan. Berikut tabel 7 merupakan hasil dari perhitungan kerusakan hepar.

Tabel 7 Presentase Skoring Kerusakan Histopatologi Hepar

Perlakuan	Presentase Kerusakan Sel Hepar (%)				Rata – rata ± Standar Deviasi Skor total
	Normal	DP	DH	N	
Kontrol Negatif	38.52	39.62	11.79	10.06	127.2 ± 15.32
Kontrol Positif	17.06	36.29	30.47	16.17	202.8 ± 6.83
Perlakuan 1	38.25	32.70	15.47	13.58	159.0 ± 11.89
Perlakuan 2	31.42	38.29	17.92	12.42	167.4 ± 12.21
Perlakuan 3	29.85	36.01	18.12	16.11	168.8 ± 8.22

Sumber : Data Primer, 2020

Keterangan :

- Skor tingkat kerusakan histopatologi hepar dihitung dengan berdasarkan pengamatan lima lapang pandang preparat hepar
- Presentase kerusakan sel hepar dihitung dengan rumus = jumlah sel yang ditemukan per jumlah total skoring perlakuan x 100%
- Nilai skor total = Σ Normal + Σ 2DP + Σ 3DH + Σ 4N

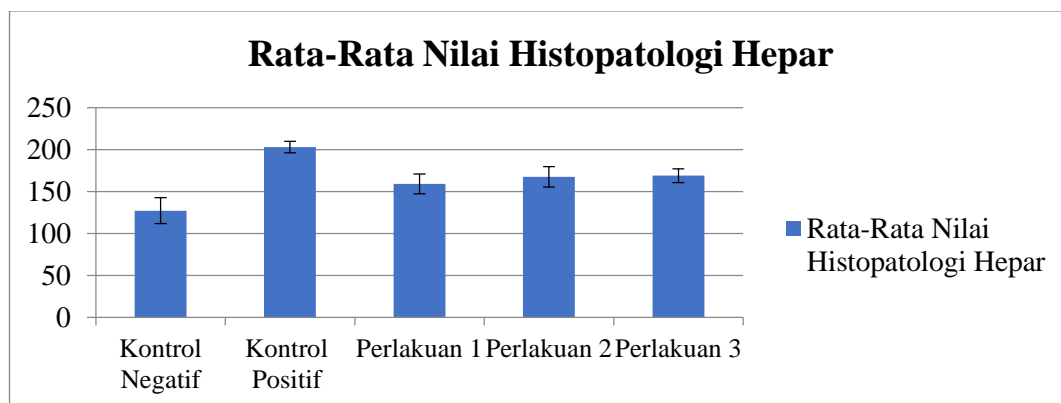
Diketahui Σ H = jumlah sel normal

Σ 2 DP = jumlah sel degenerasi parenkimatosia

$\Sigma 3 \text{ DH}$ = jumlah sel degenerasi hidropik

$\Sigma 4 \text{ N}$ = jumlah sel nekrosis

- Rata – rata skor total = skor total dari 5 ulangan pada perlakuan dijumlahkan kemudian di bagi 5.



Sumber : Data Primer, 2020

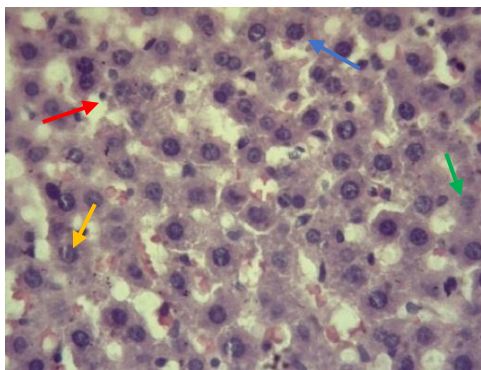
Grafik 2 Rerata Tingkat Kerusakan Histopatologi Hepar

Tabel 7 menunjukkan hasil rerata gambaran histopatologi hepar tikus pada tiap kelompok yang dilihat dengan mikroskop pembesaran 400x dan dicatat perubahan yang terjadi pada 5 lapang pandang setiap sampel selanjutnya di rata-rata. Pada kelompok negatif hasil pengamatan menunjukkan presentase kerusakan sel hepar normal 38.52%, degenerasi parenkimatososa 39.62%, degenerasi hidropik 11.79% dan nekrosis 10.06%. Hasil ini menunjukkan adanya kerusakan reversibel dan irreversibel. Menurut Desprinita (2010) degenerasi parenkimatososa dan degenerasi hidropik terjadi pada sel normal mungkin dikarenakan faktor eksternal yang mempengaruhi penelitian yaitu penyakit lain, kondisi kandang yang kurang ideal, faktor stres, serta faktor internal seperti kerentanan tikus dan daya tahan tubuh. Nekrosis terjadi pada kelompok normal bisa disebabkan oleh defisiensi faktor kelangsungan hidup sel misalkan oksigen dan zat makanan secara langsung ataupun tidak langsung (Mardiastuti, 2002).

Pada kelompok positif didapatkan presentase kerusakan sel hepar normal 17.06%, degenerasi parenkimatososa 36.29%, degenerasi hidropik 30.47%, nekrosis 16.17%. Hasil ini menandakan sejalan dengan penelitian Arif Tahun 2016 bahwa penambahan aloksan menyebabkan meningkatnya jumlah radikal yang terbentuk

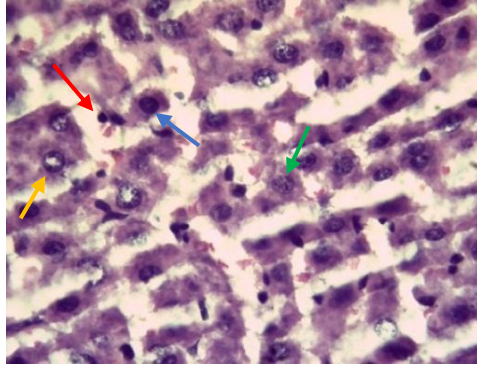
dan terjadi ketidakseimbangan antara antioksidan dan radikal bebas menyebabkan stres oksidatif pada sel sehingga hasil kontrol positif terlihat lebih didominasi oleh kerusakan sel hepar reversibel dan irreversibel dibandingkan sel normal.

Kelompok perlakuan 1, 2, dan 3 menunjukkan peningkatan presentase sel normal pada hepar lebih baik dibandingkan dengan kontrol positif tapi tidak sampai sama seperti kontrol negatif. Hal ini dapat disimpulkan bahwa pemberian larutan gula aren meningkatkan sekresi insulin serta memperbaiki kerusakan sel-sel hepar yang telah diinduksi dengan aloksan 120mg/kgBB (Swastini *et al.*, 2018). Hasil penilaian histopatologi kerusakan hepar dilihat melalui grafik 2, hasil rerata kelompok 1, 2, dan 3 mengalami penurunan kerusakan histopatologi hepar dan kelompok perlakuan 1 adalah kelompok yang paling signifikan jika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif, kelompok perlakuan 2 dan kelompok perlakuan 3 tetapi tidak sampai sama dengan kelompok negatif. Hasil penurunan kerusakan histopatologi hepar berturut-turut adalah kelompok perlakuan 1, 2, dan 3. Berikut hasil gambaran mikroskopik histopatologi hepar tiap kelompok.



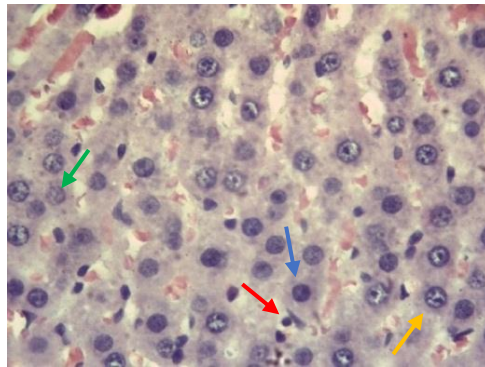
Sumber : Data Primer, 2020

Gambar 5 Kelompok Kontrol Negatif. Sel normal (→), degenerasi parenkimatososa (→), degenerasi hidropik (→), dan Nekrosis (→)



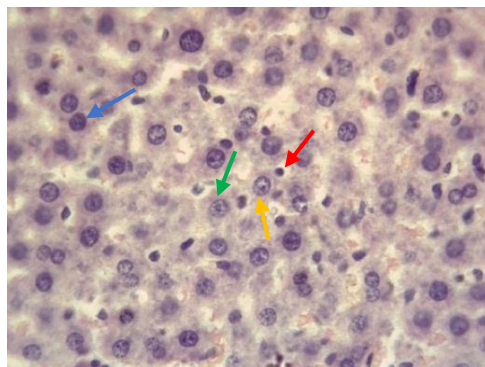
Sumber : Data Primer, 2020

Gambar 6 Kelompok Kontrol Positif. Sel normal (→), degenerasi parenkimatososa (→), degenerasi hidropik (→), dan Nekrosis (→)



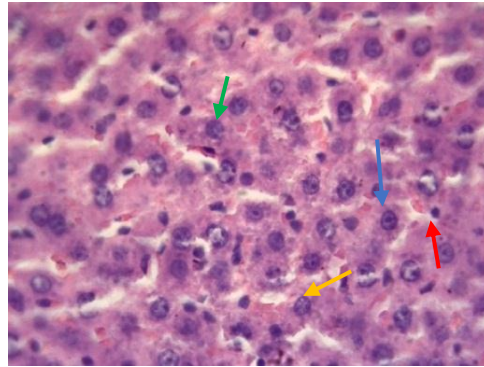
Sumber : Data Primer, 2020

Gambar 7 Kelompok Perlakuan 1. Sel normal (→), degenerasi parenkimatososa (→), degenerasi hidropik (→), dan Nekrosis (→).



Sumber : Data Primer, 2020

Gambar 8 Kelompok Perlakuan 2. Sel normal (→), degenerasi parenkimatososa (→), degenerasi hidropik (→), dan Nekrosis (→).



Sumber : Data Primer, 2020

Gambar 9 Kelompok Perlakuan 3. Sel normal (→), degenerasi parenkimatosa (→), degenerasi hidropik (→), dan Nekrosis (→).

IV.2 Uji Statistik Gambaran Histopatologi Hepar

Hasil gambaran histopatologi hepar yang diperoleh oleh peneliti diolah dan dianalisis dengan menggunakan program komputerisasi dengan metode *One Way ANOVA (Analysis of Variant)* karena skala yang didapatkan adalah numerik serta terdistribusi secara normal dan homogen. Uji statistik dilakukan agar peneliti dapat mengetahui perbedaan gambaran histopatologi hepar dari setiap kelompok (Dahlan, 2014).

IV.2.1 Uji Normalitas

Proses analisis datanya yang pertama dilaksanakan ialah uji normalitas data. Uji normalitas dilakukan berdasarkan banyaknya jumlah sampel. Sampel berjumlah sedikit (kurang atau sama dengan 50) maka uji yang akan dipilih ialah uji *Saphiro-Wilk* dan sampel yang besar (lebih dari 50) maka uji yang akan dipilih adalah uji *Kolmogorof-Smirnov*. Data penelitian bisa dinyatakan terdistribusi secara normal apabila hasil dari nilai signifikansi $p > 0.05$ dan dinyatakan tidak terdistribusi secara normal apabila hasil dari nilai signifikansi $p < 0.05$ (Dahlan, 2014). Hasil dari uji normalitas data dapat disimak pada tabel 8. Berdasarkan hasil pengujian normalitas seluruh kelompok memiliki nilai signifikansi $p\text{-value} > 0.05$ yang berarti data yang diperoleh berdistribusi normal.

Tabel 8 Uji Normalitas Gambaran Histopatologi Hepar

Kelompok		Shapiro Wilk		
		Statistic	df	Sig.
Histopatologi Hepar	Kelompok Negatif	0.918	5	0.518
	Kelompok Positif	0.971	5	0.885
	Perlakuan 1	0.859	5	0.225
	Perlakuan 2	0.968	5	0.864
	Perlakuan 3	0.843	5	0.172

Sumber: Data primer, 2020

IV.2.2 Uji Homogenitas

Pengujian ini dilaksanakan sesudah menguji normalitas data. Uji homogenitas berguna untuk melihat apakah data bersifat homogen. Data yang bersifat homogen dapat dilanjut pada uji berikutnya yakni uji *One Way Anova*. Hasil pengujian homogenitas varians bisa disimak pada tabel 9 berikut.

Tabel 9 Uji Homogenitas Gambaran Histopatologi Hepar

Levene Statistic	Sig.
0.862	0.503

Sumber : Data primer, 2020

Hasil tabel 9 memperlihatkan yakni nilai signifikansi uji homogenitas 0.503 yang berarti nilai *p-value* lebih dari 0.05 ($P > 0.05$). Hasil tersebut menyatakan bahwa data homogen atau varian data sama dan memenuhi persyaratan untuk uji *One Way Anova* (Dahlan, 2014).

IV.2.3 Uji One Way Anova

Pengujian ini dilaksanakan apabila telah memenuhi persyaratan yakni data yang homogen dan berdistribusi normal. Hasil dari uji *One Way Anova* dapat dilihat pada tabel 10 di bawah ini.

Tabel 10 Uji *One Way Anova* Gambaran Histopatologi Hepar

Uji Data	F	df	Sig.
One Way ANOVA	28.460	4	.001

Sumber : Data primer, 2020

Berdasarkan tabel 10 didapatkan nilai signifikansi 0.001 artinya nilai *p-value* kurang dari 0.05 ($P < 0.05$). Hasil ini menandakan yakni H_0 ditolak H_1 diterima sehingga ada pengaruh pemberian larutan gula aren terhadap gambaran histopatologi hepar tikus untuk kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif dengan pemberian aloksan, kelompok perlakuan 1 dengan larutan gula aren dosis 180 mg/hari, kelompok perlakuan 2 dengan larutan gula aren dosis 360 mg/hari, dan kelompok perlakuan 3 dengan larutan gula aren dosis 720 mg/hari.

IV.2.4 Uji *Post Hoc* Bonferroni

Pengujian ini berguna untuk melihat perbedaan pada tiap kelompok yang dibandingkan satu sama lain. Apabila hasil uji tersebut memiliki nilai *p-value* kurang dari 0.05 ($P < 0.05$) memperlihatkan adanya perbedaan yang signifikan antara dua kelompok tersebut (Dahlan, 2014).

Tabel 11 Uji *Post Hoc* Bonferroni Gambaran Histopatologi Hepar

	Kelompok	Sig.
Kontrol Negatif	Kontrol Positif	0.001
	Perlakuan 1	0.002
	Perlakuan 2	0.001
	Perlakuan 3	0.001
Kontrol Positif	Perlakuan 1	0.001
	Perlakuan 2	0.001
	Perlakuan 3	0.001
Perlakuan 1	Perlakuan 2	1.000
	Perlakuan 3	1.000
Perlakuan 2	Perlakuan 3	1.000

Sumber: Data primer, 2020

Keterangan:

- a. Kelompok kontrol negatif, yaitu tikus diberikan *aquades*, pakan normal dan tidak diberikan aloksan dan larutan gula aren

- b. Kelompok kontrol positif, yaitu tikus diberi *aquades*, pakan normal dan diinduksi aloksan 120 mg/kgBB tanpa diberikan larutan gula aren
- c. Kelompok perlakuan 1, yaitu tikus diberi *aquades*, pakan normal, diinduksi aloksan 120 mg/kgBB dan diberikan larutan gula aren 180 mg/hari secara oral 2 kali sehari
- d. Kelompok perlakuan 2, yaitu tikus diberikan *aquades*, pakan normal, diinduksi aloksan 120 mg/kgBB dan diberikan larutan gula aren 360 mg/hari secara oral 2 kali sehari
- e. Kelompok perlakuan 3, yaitu tikus diberikan *aquades*, pakan normal, diinduksi aloksan 120 mg/kgBB dan diberikan larutan gula aren 720 mg/hari secara oral 2 kali sehari

Tabel 11 merupakan hasil pengujian Post Hoc Bonferroni setiap kelompok. Hasil kelompok kontrol negatif dan kelompok kelompok positif, yaitu kelompok tanpa pemberian aloksan 120mg/kgBB dan yang diberikan aloksan 120mg/kgBB hasilnya terdapat perbedaan yang bermakna dengan nilai signifikansi 0.001 (p -value <0.05), yang berarti terdapat perubahan gambaran histopatologi hepar yaitu pada sel hepatosit.

Hasil kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan 1, 2, dan 3 yaitu kelompok yang diberi larutan gula aren dengan dosis 180 mg/hari, 360 mg/hari, dan 720 mg/hari memiliki hasil nilai signifikansi 0.002, 0.001, dan 0.001 artinya berarti terdapat perbedaan bermakna pada gambaran histopatologi hepar antara kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuannya.

Hasil kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan 1, 2, dan 3 yaitu kelompok yang diberikan larutan gula aren dengan dosis 180 mg/hari, 360 mg/hari, dan 720 mg/hari diperoleh hasil nilai signifikansi secara berurutan yakni 0.002, 0.001, dan 0.001 yang artinya terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok positif dan kelompok perlakuan yang menyatakan bahwa pemberian larutan gula aren efektif dan mempengaruhi dalam memperbaiki gambaran histopatologi hepar tikus yaitu sel hepatosit yang diinduksi aloksan 120 mg/kgBB.

Hasil kelompok perlakuan 1, 2, dan 3 tidak bisa dilihat hasilnya secara signifikan melalui hasil statistik tetapi bisa dilihat melalui grafik rata rata nilai histopatologi hepar.

Dari hasil uji dapat disimpulkan bahwa dosis larutan gula aren memberi pengaruh terhadap gambaran histopatologi hepar tikus yang diinduksi aloksan 120 mg/kgBB dan hasil paling efektif ialah kelompok perlakuan 1 dengan dosis 180mg/hari jika melihat dari hasil grafik.

IV.3 Pembahasan

Hepar adalah organ metabolisme pada tubuh manusia yang memiliki fungsi seperti penyimpanan glikogen jumlah yang banyak, mengubah galaktosa dan fruktosa menjadi glukosa, glukoneogenesis, membentuk berbagai senyawa kimia dari produk antara metabolisme karbohidrat (Hall & Guyton, 2016).

Hepar bagian utama dalam memelihara kadar gula darah normal, penyimpanan glikogen membuat hati mengambil glukosa yang berlebih dalam darah, disimpan dan mengembalikan glukosa lagi kedalam darah jika glukosanya mulai menurun atau terlalu rendah (Hall & Guyton, 2016).

Sel pada dasarnya akan mempertahankan homeostasis saat terjadi stres fisiologis atau patologis, sel juga dapat beradaptasi dengan keadaan baru dan menjaga kelangsungan hidupnya. Rusaknya hepar secara histopatologi akan ditandai dengan beberapa perubahan seluler, diantaranya ada perubahan reversibel dan ireversibel.

Perubahan reversibel dan irreversibel sel hepar terdiri dari degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik, dan nekrosis. Degenerasi parenkimatososa adalah degenerasi ringan berupa pembengkakan, kekeruhan sitoplasma dan muncul granula-granula dalam sitoplasma karena endapan protein (Kumar *et al.*, 2014). Degenerasi hidropik hampir sama dengan degenerasi parenkimatososa hanya lebih berat dan terlihat vakuola berisi air dalam sitoplasma tidak berisi lemak dan glikogen (L.A Makna, B, 2009). Kerusakan sel hepar paling berat dibandingkan keduanya adalah nekrosis. Nekrosis adalah kematian suatu sel atau jaringan dimana inti sel menjadi lebih padat atau piknotik (Mulyono *et al.*, 2008).

Aloksan adalah bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi binatang percobaan menjadi model diabetik eksperimental (Yuriska A, 2009). Induksi aloksan dapat diberikan pada binatang percobaan dengan metode subkutan atau intraperitoneal (Chougale, 2007). Sifat toksik selektif yang diberikan aloksan

menyebabkan gangguan pada sel β pankreas untuk memproduksi insulin karena aloksan secara khusus melalui transporter glukosa yaitu GLUT-2 (Yuriska A, 2009). Mekanisme perusakan selektif sel β pankreas belum diketahui secara jelas. Efek yang dihasilkan ialah efek diabetogenik yang bersifat antagonis terhadap glutathione yang bereaksi dengan gugus SH. Aloksan yang masuk merusak substansi esensial di dalam sel β pankreas sehingga mengakibatkan granula-granula pembawa insulin yang ada didalam sel β pankreas. Efek aloksan ini spesifik untuk sel β pankreas dan konsentrasi aloksan tinggi tidak berpengaruh untuk jaringan lain. Aloksan memiliki aksi sitotoksik yang dimediasi oleh radikal bebas. Senyawa aloksan mengalami hasil reduksi menjadi asam dialurat, mengalami reoksidasi kembali menjadi aloksan yang menghasilkan suatu siklus redoks yang hasil akhirnya adalah senyawa radikal peroksida. Radikal yang dihasilkan mengalami deismutasi menjadi hydrogen peroksida. Hidrogen peroksida bersama dengan senyawa ion ferro membentuk senyawa radikal hidroksil yang sangat reaktif melalui reaksi fenton. Rangsangan tinggi dari aksi radikal bebas menyebabkan meningkatnya konsentrasi kalsium sitosol yang menyebabkan destruksi pada sel β pankreas (Nugroho, 2006).

Hiperglikemia yang terjadi menyebabkan sel terkena stres oksidatif pada organ yaitu hepar, jantung, otak, dan otot rangka (Widowati, 2008). Stres oksidatif yang dialami oleh sel menyebabkan gangguan pada proses metabolisme lipid dan protein yang dalam jangka panjang menyebabkan kerusakan oksidatif, dan kematian sel hepar (Mahdi *et al.*, 2010).

Banyak penelitian yang menggunakan bahan-bahan alami untuk mengobati kerusakan sel hepar salah satunya adalah gula aren. Pada penelitian ini peneliti ini ingin mengetahui uji efektivitas pemberian larutan gula aren terhadap gambaran histopatologi sel hepar yang diinduksi dengan aloksan. Hal ini dilihat dari jumlah sel normal dan kerusakan sel hepar pada pengamatan mikroskopik tiap kelompok perlakuan.

Hasil kelompok kontrol negatif yaitu kelompok tikus yang hanya diberikan *aquades*, pakan normal, tanpa diberikan aloksan dan pemberian larutan gula aren. Pada kelompok ini hasil rerata kerusakan sel hepar paling rendah dibandingkan kelompok yang lain yaitu sebesar 127.2. Hal ini disebabkan karena kelompok ini

tidak diberikan zat diabetogenik aloksan. Namun pada kelompok ini meendapatkan hasil skoring sel degenerasi parenkimatososa paling tinggi diantara kelompok yang lain yaitu sebesar 39.62%. Hal ini disebabkan faktor eksternal yang mempengaruhi penelitian diantaranya penyakit lain, kondisi kandang yang kurang ideal, faktor stres, serta faktor internal seperti kerentanan tikus dan daya tahan tubuh (Desprinita, 2010). Selain itu tidak dilakukannya skrining awal juga dapat mempengaruhi hasil ini dikarenakan kemungkinan ada beberapa tikus yang sudah mengalami kerusakan hepar sebelum dilakukan penelitian.

Hasil kelompok kontrol positif yaitu kelompok tikus yang hanya diberikan aloksan dengan dosis 120 mg/kgBB secara intraperitoneal. Pada kelompok ini hasil rerata kerusakan sel hepar paling rendah dibandingkan kelompok yang lain yaitu sebesar 202.8. Hal ini disebabkan karena adanya penambahan aloksan yang dapat meningkatkan jumlah radikal bebas yang terbentuk. Jumlah radikal bebas yang meningkat dan antioksidan mengalami ketidakseimbangan sehingga stres oksidatif yang pada terjadi sel hepar meningkat (Arif, 2016). Hal ini juga diperkuat dari hasil skoring sel degenerasi hidropik dan sel nekrosis paling tinggi diantara kelompok yang lain yaitu 30.47% dan 16.17%.

Pada kelompok perlakuan 1, 2, 3 yang diberikan aloksan dengan dosis 120 mg/kgBB secara intraperitoneal dan pemberian larutan gula aren dengan dosis 180 mg/hari, 360 mg/hari, 720 mg/hari peroral mendapatkan hasil rerata kerusakan sel hepar masing-masing adalah 159, 167.4, 168.8. Hasil dari kelompok perlakuan 1, 2, dan 3 memiliki hasil rerata yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol positif. Hal ini disebabkan karena pemberian larutan gula aren. Larutan gula aren mengandung flavonoid. Flavonoid merupakan senyawa antioksidan. Mekanisme antioksidan flavonoid ialah dengan menangkap ROS secara langsung dan mencegah regenerasi, serta secara tidak langsung aktivitas antioksidan enzim antioksidan seluler menjadi meningkat sehingga dapat mencegah dan memperbaiki kerusakan sel hepar (Akhlaghi dan Bandy, 2009). Berdasarkan penelitian Mardiasuti (2002), antioksidan mampu memperbaiki gambaran histopatologi sel hepar yang mengalami kerusakan akibat diinduksi aloksan.

Pemberian gula aren pada kelompok perlakuan 1, 2 dan 3 selain memperbaiki kerusakan hepar, gula aren juga mampu menurunkan kadar glukosa

darah pada tikus. Hal ini dapat dilihat dari hasil rerata pengukuran kadar glukosa darah tikus pada minggu kedua dan minggu keempat setelah pemberian aloksan yang mendapatkan hasil penurunan glukosa darah signifikan.

Penurunan glukosa darah tersebut dikarenakan adanya kandungan kalsium pada gula aren. Kalsium yang terkandung dalam gula aren ini dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi kalsium intraseluler yang merangsang sekresi insulin kembali (Gray E *et al.*, 2006) sehingga sekresi insulin meningkat dan hiperglikemik pada tikus yang diinduksi aloksan bisa teratasi (Swastini *et al.*, 2018).

Hasil uji statistika menunjukkan bahwa antara kelompok kontrol negatif, kontrol positif, perlakuan 1, perlakuan 2, dan perlakuan 3 memiliki hasil yang signifikan. Hal ini menyatakan bahwa terdapat pengaruh pemberian larutan gula aren terhadap gambaran histopatologi hepar tikus pada semua kelompok (H₀ ditolak H₁ diterima).

Hasil penelitian dan uji statistika diatas menunjukkan bahwa pemberian larutan gula aren efektif dalam memperbaiki gambaran histopatologi sel hepar yang diinduksi aloksan. Kelompok perlakuan 1 kelompok yang diberikan induksi aloksan dan pemberian larutan gula aren dengan dosis 180mg/hari adalah kelompok paling efektif menurunkan kadar glukosa darah dan memperbaiki histopatologi hepar dibuktikan dengan hasil rerata pada tabel 7 dan grafik 2.

Berdasarkan hasil dari penelitian ini gula aren (*Arenga pinnata*) memiliki pengaruh yang baik terhadap proses pemulihan kerusakan sel hepar karena aktivitas dari antioksidan pada senyawa flavonoid dan kandungan kalsiumnya juga membantu menurunkan kadar glukosa darah sehingga hiperglikemik tidak terjadi pada sel dan kerusakan pada sel hepar dapat teratasi.

IV.4 Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini seharusnya mengukur kadar malondialdehid (MDA) agar mengetahui adanya penanda stres oksidatif sebelum diadakannya perlakuan.

BAB V

PENUTUP

V.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan sebagai berikut :

- a. Pada semua kelompok memiliki gambaran histopatologi degenerasi parenkimatos, degenerasi hidropik, dan nekrosis dengan presentase yang berbeda-beda tiap kelompok. Berdasarkan hasil dapat dikatakan terdapat pengaruh bermakna perubahan gambaran histopatologi hepar tikus jantan galur wistar diinduksi aloksan 120 mg/kgBB yaitu pada kelompok kontrol positif berupa hasil dari rerata nilai histopatologi hepar.
- b. Kelompok kontrol negatif mendapatkan hasil rerata kerusakan hepar 127.2, kelompok kontrol positif sebesar 202.8, kelompok perlakuan 1 sebesar 159, kelompok perlakuan 2 sebesar 167.4 dan kelompok perlakuan 3 sebesar 168.8. Berdasarkan hasil rerata dapat dikatakan terdapat perbedaan gambaran histopatologi hepar tikus jantan galur wistar yang bermakna antar masing - masing kelompok.
- c. Terdapat pengaruh paling bermakna dalam pemberian larutan gula aren dosis 180mg/hari terhadap gambaran histopatologi hepar tikus jantan galur wistar yang diinduksi aloksan 120 mg/kgBB. Hasil nilai rerata paling rendah diantara perlakuan yang lain dan merupakan dosis paling efektif.

V.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini, peneliti memberikan saran sebagai berikut :

- a. Penelitian lanjutan tentang efek lain selain kalsium dan antioksidan dari pemberian larutan gula aren pada organ lainnya yang diinduksi aloksan.
- b. Penelitian lanjutan dari pemberian larutan gula aren dengan dosis yang berbeda agar terlihat hasil secara signifikansi perubahan histopatologi hepar.

DAFTAR PUSTAKA

- ADA (American Diabetes Association) 2014, *Diagnostic and Classification of Diabetes Mellitus*, Diabetes Care.
- Aisyatussoffi N & Abdulgani N 2013, 'Pengaruh Pemberian Ekstrak Ikan Gabus (*Chana striata*) pada Struktur Histologi Pankreas dan Kadar Glukosa Darah Mencit (*Mus musculus*) Hiperglikemik', *Jurnal sains dan seni pomits*, vol.2, no.1, hlm.2337-3520, diakses pada 25 desember 2019, <https://pdfs.semanticscholar.org/7cbf/0ea53639387ba521102502d26682e8ddbcecf.pdf>
- Akhlaghi, M & Bandy, B 2009, 'Mechanisms of flavonoid protection against myocardial ischemia–reperfusion injury', *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, vol.46, no.3, Desember 2008, hlm.309–317. DOI:10.1016/j.yjmcc.2008.12.003, diakses pada 30 juni 2020, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19133271/>
- Arif, SP 2016, 'Studi Pengaruh Variasi Dosis Terapi Infusa Pekat Buah Pare (*Momordica charanria* L.) Terhadap Kadar Glukosa Darah dan Gambaran Histologi Hati Tikus (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Aloksan', *Skripsi*, Program Sarjana Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang, diakses pada 1 juli 2020, <http://etheses.uin-malang.ac.id/5482/1/12630058.pdf>
- Campbell, Reece, Urry, Cain, Wasserman, Minorsky, Jakson 2008, *Biologi*, Edisi kedelapan jilid 1, Erlangga, Jakarta.
- Chougale, AD, Panaskar, SN, Gurao, PM, Arvindeka, AU 2007, 'Optimization of alloxan dose is essential to induce stable diabetes for prolong period', *Asian Journal of Biochemistry*, vol.2, no.6, hlm.402-408. DOI: 10.3923/ajb.2007.402.408, diakses pada 25 desember 2019, <https://scialert.net/fulltext/?doi=ajb.2007.402.408>
- Dahlan, S 2014, *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan*, Edisi keenam, Salemba Medika, Jakarta.
- Desprinita, P 2010, 'Pengaruh Pemberian Dosis Bertingkat Metanol 50% Per Oral Terhadap Tingkat Kerusakan Sel Hepar Pada Tikus Wistar', *Artikel Karya Tulis Ilmiah*. Program Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang. DOI: <https://doi.org/10.22146/agritech.9556>, diakses pada 2 juli 2020, <http://eprints.undip.ac.id/23648/1/Prabarani.pdf>
- Donaghue, KC, Chiarelli, F, Trotta, D, Allgrove, J, & Dahl-Jorgensen, K 2009. 'Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents', *Pediatric Diabetes*, vol.10, hlm.195–203.

DOI:10.1111/j.1399-5448.2009.00576.x, diakses pada 21 september 2019, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19754630/>

- Drake, R 2014, *Gray's anatomy*, students 2nd edition, Elsevier, Amsterdam.
- Felistiani, V 2017, 'Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Biji Alpukat (*Persea americana* Mill.) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar dan Limpa Pada Mencit (*Mus musculus*) Yang diinfeksi *Stphylococcus aureus*', *Skripsi*, Program Sarjana Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang, diakses pada 19 Desember 2019, <http://etheses.uin-malang.ac.id/10712/1/13620068.pdf>
- Fitria, NL, Lyrawati, D, Handaru, M 2015, 'Efek Pemberian Asam Alfa Lipoat terhadap Kadar MDA dan Gambaran Histologi pada Hati Tikus Wistar Jantan dengan Diabete Melitus Tipe 1', *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, vol.28, no.3, Februari 2015, diakses 19 Desember 2019, <http://jkb.ub.ac.id/index.php/jkb/article/view/608/434>
- Gray E, Muller D, Squires P, et al 2006, 'Activation of The Extraceluller Calcium-sensing Receptor Intiates Insulin Secretion From Human Islet of Langerhans : Involvement of Protein Kinase', *Journal Endocrinol*, vol.190, hlm.703-710. DOI: [10.1677/joe.1.06891](https://doi.org/10.1677/joe.1.06891) , diakses pada 5 Desember 2019, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17003271/>
- Gunawijaya, FA, Kartawiguna, E 2007, *Penuntun Praktikum Kumpulan Foto Mikroskopik Histologi*, Universitas Trisakti, Jakarta.
- Guyton, AC 2016, *Textbook of Medical Physiology*, Edisi 13, Elsevier, New York.
- Heryani, H 2016, *Keutamaan Gula Aren dan Strategi Pengembangan Produk*, Lambung Mangkurat University Press, Banjarmasin, diakses pada 3 Desember 2019, <http://eprints.ulm.ac.id/1606/>
- Hodgkin, MN, Hulls, CE, Squires, PE 2008, 'The Calcium-sensing Receptor and Insulin Secretion : A Role Outside Systemic Control 15 years On', *Journal Endocrinol*, vol.199, hlm.1-4. DOI: [10.1677/JOE-08-0261](https://doi.org/10.1677/JOE-08-0261), diakses pada 7 November 2019, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18573921/>
- Ilma, WZ 2016, 'Pengaruh Pemberian Ekstrak Teh Hijau (*Camellia sinensis* L) Terhadap Kadar Glukosa Darah dan Gambaran Histopatologi Hepar Mencit Diabetes Yang Diinduksi Aloksan', *Skripsi*, Program Sarjana Fakultas Farmasi Universitas Jember, Jember, diakses pada 7 Desember 2019, <http://repository.unej.ac.id/handle/123456789/79865>
- Indonesia, Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia 2013, Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 30 tahun 2013 tentang pencantuman informasi kandungan gula, garam dan lemak serta pesan

kesehatan pada pangan olahan dan pangan siap saji, Jakarta, diakses pada 2 Januari 2020, <https://pergizi.org/peraturan-menteri-kesehatan-indonesia-no-30-tahun-2013-tentang-pencantuman-informasi-kandungan-gula-garam-dan-lemak-serta-pesan-kesehatan-untuk-pangan-olahan-dan-pangan-siap-saji/>

International Diabetes Federation 2013, *IDF Diabetes Atlas*, Sixth Edition, International Diabetes Federation, diakses pada 15 desember 2019,

Islamy, D 2019, 'Efek Antihiperqlikemik Ekstrak Etanol Tumbuhan Suruhan (*Peperomia pellucida* [L.] Kunth) Terhadap Histopatologi Hati Mencit Jantan Yang Diinduksi Aloksan', *Skripsi*, Program Sarjana Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung, Lampung, diakses pada 20 Desember 2019, <http://digilib.unila.ac.id/56069/2/SKRIPSI%20TANPA%20BAB%20PEMB%20AHASAN.pdf>

Iswanto, AH 2009 'Aren (*Arenga Pinnata*)', *Departemen Kehutanan Fakultas Pertanian Universitas Sumatera Utara*, hlm.10, diakses pada 1 Januari 2020, <http://repository.usu.ac.id/bitstream/handle/123456789/849/08E00917.pdf?sequence=1>

Junqueira, LC, Carneiro, J, Kelley, RO 2013, *Histologi Dasar*, EGC, Jakarta.

Kumar, V, Abbas, A, Aster, J 2014, *Robbins Basic Pathology*, Edisi 9, Elsevier, Saintt Louis.

Kusumawati, D 2004, *Bersahabat dengan Hewan Coba*. Gajah Mada University Press, Yogyakarta.

L.A Makna, B 2009. 'Pengaruh Pemberian Kopi Dosis bertingkat per oral 30 hari Terhadap gambaran Histopatologi hepar Tikus Wistar', *Artikel Karya Tulis Ilmiah*. Program Sarjana Fakultas Kedokteran Diponegoro, Semarang, diakses pada 6 juli 2020,

Lasut, MT 2012 'Pengolahan Gula Aren', *Fakultas Pertanian Universitas Sam Ratulangi dan Universitas Texas A & M*, diakses pada 4 September 2019, https://www.academia.edu/9405622/MODUL_PENGOLAHAN_GULA_AREN_Oleh_Marthen_Theogives_Lasut?auto=download

Lempong, M 2012, 'Pohon Aren dan Manfaat Produksinya', *Buletin Eboni*, vol. 9, no.1, hlm. 37-54, <http://ejournal.forda-mof.org/ejournal-litbang/index.php/buleboni/article/view/4993/4413>

Lenzen, S 2008, 'The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes', *Diabetologia*, vol.51, hlm.216-226, DOI: 10.1007/s00125-007-0886-7, diakses pada 7 Januari 2020, <https://rdcu.be/b6cB>

- Lorenzi, M 2007, 'The Polyol Pathway as a Mechanism for Diabetic Retinopathy: Attractive, Elusive, and Resilient', *Experimental Diabetes Research*, vol.2007, hlm.1-10. DOI:10.1155/2007/61038, diakses pada 30 November 2019, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18224243/>
- Lucchesi, AN, Freitas, NT de, Cassettari, LL., Marques, SFG, Spadella, CT 2013, 'Diabetes mellitus triggers oxidative stress in the liver of alloxan-treated rats: a mechanism for diabetic chronic liver disease', *Acta Cirurgica Brasileira*, vol.28, no.7, hlm.502–508. DOI: 10.1590/s0102-86502013000700005, diakses pada 29 Oktober 2019, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23842931/>
- Maharani, Rosalina, Purwaningsih, P 2012, 'Pengaruh Pemberian Air Rebusan Daun Jambu Biji (*Psidium Guajava*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe II Di Desa Leyangan Kecamatan Ungaran Timur', *PSIK STIKES Ngudi Waluyo Ungaran*, vol.1, no.2, November 2013, hlm.119–126, diakses pada 20 September 2019, <https://jurnal.unimus.ac.id/index.php/JKMB/article/view/1103>
- Mahdi, C & Aulaniam 2010, '*Natural B*, vol.1, no.2, hlm.132-137, diakses pada 3 juli 2020, <https://journal.ugm.ac.id/ijc/article/viewFile/21493/14198>
- Mardiastuti, E 2002, 'Gambaran Histopatologi Organ Hati dan Ginjal Tikus Diabetes Mellitus yang Diberi Infus Batang Brotowali (*Tinospora Tuberculata* L.) Sebagai Bahan Antidiabetik', *Skripsi*, Program Sarjana Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor, Bogor, diakses pada 1 Juli 2020, <https://repository.ipb.ac.id/bitstream/handle/123456789/14697/B02ema.pdf?sequence=2&isAllowed=y>.
- Marks, DB, Marks, AD, Smith, CM 2015, *Biokimia Kedokteran Dasar*, EGC, Jakarta
- Maryanto, S 2013 'Efek Pemberian Buah Jambu Biji Merah Terhadap Produksi SCFA dan Kolesterol dalam Caecum Tikus Hiperkolesterolemia', *Agritech*, vol.33, no.3, Agustus 2013, hlm.334–339. DOI : <https://doi.org/10.22146/agritech.9556>, diakses pada 3 Januari 2020, <https://jurnal.ugm.ac.id/agritech/article/view/9556>
- Marzouk, MM 2016, 'Flavonoid Constituents And Cytotoxic Activity Of *Erucaria Hispanica* (L.). Druce Growing Wild In Egypt', *Arabian Journal Of Chemistry*, vol.9, hlm.411-415. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2011.05.010>, diakses pada 29 Juni 2020, <https://core.ac.uk/download/pdf/81989161.pdf>
- Maulina, M 2018, '*Zat - zat yang mempengaruhi histopatologi hepar*', Unimal Press, Aceh. DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2011.05.01>, diakses pada 27 Juni 2020, <http://repository.unimal.ac.id/4189/>

- Mohamed, J, H, NNA, H, ZA, B, BS 2016, 'Mechanisms of diabetes-induced liver damage: The role of oxidative stress and inflammation', *Sultan Qaboos University Medical Journal*, vol.16, no.2, hlm.132–141.
DOI: 10.18295/squmj.2016.16.02.002, diakses pada 7 Oktober 2019, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4868511/>
- Munhoz, MV, Longhini, R, Souza, JRP, Zequic, JAC, Mello, EVS, Lopes, GC 2014, 'Extraction Of Flavonoids Tagetes Patula: Process Optimization And Screening For Biological Activity', *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, vol.24, hlm. 576-583. DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjp.2014.10.001>, diakses pada 2 Juli 2020, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0102695X14000726?via%3Dihub>
- Mulyono, Risyanto, Soesanti, N 2008, 'Karakteristik Histopatologi Hepar Tikus Got *Rattus norvegicus* Infektif *Leptospira* Sp', *Jurnal Vektora*, vol.1, no.2, hlm.84–92, diakses pada 28 Juni 2020, <https://media.neliti.com/media/publications/124655-ID-none.pdf>
- Netter, FH 2011, *Atlas of Human Anatomy*, Edisi 4, Saunders Elsevier, Philadelphia.
- Notoatmodjo, PDS 2010, *Metodologi Penelitian Kesehatan*, Rineka Cipta, Jakarta.
- Nugroho, AE 2006, 'Hewan Percobaan Diabetes Melitus : Patologi dan Mekanisme Aksi Diabetogenik', *Biodiversitas*, vol.7, no.4, hlm.378-382. DOI : 10.13057/biodiv/d070415, diakses pada 4 Juli 2020, <https://biodiversitas.mipa.uns.ac.id/D/D0704/D070415.pdf>
- Nursheha A & Febrianti N 2015, 'Pengaruh Ekstrak Daun Cincau Hijau (*Cyclea Barbata* Miers.) terhadap Gambaran Histopatologik Hepar Mencit (*Mus Musculus*) yang Diinduksi MSG sebagai Sumber Belajar Biologi Sma Kelas XI', *JUPEMASI-PBIO*, vol.1, no.2, hlm.198-203, diakses pada 24 Oktober 2019, http://jupemasipbio.uad.ac.id/wp-content/uploads/2015/06/4.-NP_10008011_AFIFAH-SURSHEHA-198-203.pdf
- Perkumpulan Endorinologi Indonesia (PERKENI) 2015, *Konsensus Pengendalian dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2015*, PERKENI, Jakarta, diakses 19 Desember 2019, <https://pbperkeni.or.id/>

- Preetha, PP, Devi, VG, Rajamohan, T 2013, 'Comparative Effects Of Mature Coconut Water (*Cocos Nucifera*) And Glibenclamide On Some Biochemical Parameters In alloxan Induced Diabetic Rats', *Brazilian journal Of Pharmacognosy*, vol.23, no.3, hlm.481 – 487. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-695X2013005000027>, diakses pada 20 November 2019, https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-695X2013000300012
- Pusat Penelitian dan Pengembangan Perkebunan 2010, *Prospek Pengembangan Tanaman Aren (*Arenga pinnata* Merr) Mendukung Kebutuhan Bioetanol di Indonesia*, Bogor, diakses 17 Desember 2019. Perspektif Vol.9, No. 1, Juni 2010, Hlm.36 – 46, diakses pada 6 Desember 2019, http://perkebunan.litbang.pertanian.go.id/dbasebun/asset_dbasebun/Penerbitan-20141207111835.pdf
- Qinghu, W, Jinmei, J, Nayintai, D, Narenchaoketu, H, Jingjing, H, Baiyinmuqier, B 2016, 'Anti Inflammatory Effects, Nuclear Magnetic Resonance Identification And High Performance Liquid Chromatography Isolation Of The Total flavonoids From *Artemisia Frigida*' *Journal of Food and Drug Analysis*, hlm. 1-7. DOI: [10.1016/j.jfda.2015.11.004](https://doi.org/10.1016/j.jfda.2015.11.004) , diakses pada 6 Juli 2020, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1021949815001453>
- Setiawan, B & Suhartono, E 2005, 'Stres Oksidatif dan Peran Antioksidan pada Diabetes Melitus', *Majalah Kedokteran Indonesia*, vol.55, no.2, Februari 2005, hlm. 86-90, diakses pada 7 November 2019, <https://media.neliti.com/media/publications/149640-ID-potensi-antioksidan-sebagai-antidiabetes.pdf>
- Sherwood, L 2016, *Human Physiology: From Cells to System 9th Editions*, EGC, Jakarta
- Silbernagl, S & Lang, F 2014, *Teks & Atlas Berwarna Patofisiologi*, EGC, Jakarta.
- Singh, VP, Bali, A, Singh, N, Jaggi, AS 2014, 'Advanced Glycation End Products and Diabetic Complications', *The Korean Journal of Physiol Pharmacol*, vol.18 , Februari 2014, hlm.1–14. DOI : <http://dx.doi.org/10.4196/kjpp.2014.18.1.1> , diakses pada 8 Januari 2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3951818/>
- Suputri, NKAW 2015, 'Pengaruh Pemberian Ekstrak Bawang Merah (*Allium ascalonicum* L) terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Aloksan', *Skripsi*, Program Sarjana Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga, Surabaya, diakses pada 6 Januari 2020, <http://repository.unair.ac.id/53452/>

- Swastini, DA, Shaswati, GAPA, Widnyana, PS, Amin, A, Kusuma, LAS, Putra, AARY, Samirana, PO 2018, 'Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Gambaran Histopatologi Pankreas dengan Pemberian Gula Aren (*Arenga pinnata*) pada Tikus Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Aloksan', *Indonesian Medicus Veterinus*, vol.7, no.2, Maret 2018, hlm.94-105. DOI : <https://doi.org/10.19087/imv.2018.7.2.94> , diakses pada 7 Oktober 2019, <https://ojs.unud.ac.id/index.php/imv/article/view/39227>
- Syahdrajat, T 2015. *Panduan Menulis Tugas Akhir Kedokteran & Kesehatan*. Kencana, Jakarta.
- Szkudelski, T 2001, 'The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas', *Physiological Research*, vol.50, no.6, hlm.536–546, diakses pada tanggal 15 Desember 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11829314>,
- Tian-yang, Wang, Qing, Li, Kai-shun, Bi 2018, 'Bioactive flavonoids In Medicinal Plants: Structure, activity and biological fate', *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* vol.13, hlm.12-23. DOI: [10.1016/j.ajps.2017.08.004](https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.08.004) , diakses pada 1 Juli 2020, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1818087617301940>
- Tjokroprawiro, A 2015, *Ilmu Penyakit Dalam*, Airlangga University Press, Surabaya.
- Tortora, GJ, Derrickson, B 2012, *Principles of Anatomy & Physiology*, 13th Edition, John Wiley & Sons, Inc, United States of America.
- Waspadji, 2010. *Diabetes melitus: mekanisme dasar dan pengelolaannya yang rasional, dalam Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu sebagai Panduan Penatalaksanaan Diabetes Melitus bagi Dokter*, Balai Penerbit FKUI, Jakarta.
- Widowati 2008, 'Potensi Antioksidan sebagai Antidiabetes', *JKM*, vol.7, no.2, hlm.1-10. Diakses pada tanggal 15 juli 2019, <https://media.neliti.com/media/publications/149640-ID-potensi-antioksidan-sebagai-antidiabetes.pdf>
- Yuriska, A 2009. 'Efek Aloksan Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar', *Karya Tulis Ilmiah*, Program Sarjana Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang, diakses pada 29 Juni 2020, http://eprints.undip.ac.id/7527/1/adhita_yuriska_f.pdf
- Yurista, SR, Ferdian, RA, Sargowo, D 2016, 'Prinsip 3Rs dan Pendoman ARRIVE Guidelines in Animal Research', *Jurnal Kardiologi Indonesia*, vol.37, no.3, Juli – September 2016, hlm.156-163, diakses pada 7 Januari 2020,

www.ijconline.id%2Findex.php%2Fijc%2Farticle%2Fdownload%2F579%2F428%2F&usg=AOvVaw3mBPy6ueC5OVtO2Y0nnOj7

DAFTAR RIWAYAT HIDUP



DATA PRIBADI

Nama : Annisa Siska Afita
Alamat : Taman Pondok Gede Blok C2 no. 4 RT007/001
Jatirahayu, Pondok Melati, Jawa Barat.
TTL : Jakarta, 5 januari 1999
HP : 081291090352
Email : siskaafitafita@gmail.com
Agama : Islam

DATA KELUARGA

Orangtua
Ayah : Lambau
Ibu : Erma yulinda

PENDIDIKAN FORMAL

2004 - 2009 : SDS Angkasa 4 Halim Perdana Kusuma
2009 - 2012 : SMPN 128 Jakarta Halim Perdana Kusuma
2012 - 2015 : SMAS Angkasa 2 Halim Perdana Kusuma
2016 - sekarang : Fakultas Kedokteran UPN "Veteran" Jakarta

PENDIDIKAN NON FORMAL

- 2008-2009 : Bimbingan Belajar LIA Galaxy
2015-2016 : Bimbingan Belajar Ganesha Operation

PENGALAMAN ORGANISASI

- 2010 - 2011 : Anggota ekstra kulikuler cheerleaders SMPN 128
2011 - 2012 : Bendahara ekstra kulikuler cheerleaders SMPN 128
2013 – 2014 : Ketua Divisi Apresiasi Seni dan Kreasi OSIS SMAS
Angkasa 2
2014 - 2015 : Bendaraha OSIS SMAS Angkasa 2
2014 – 2015 : Anggota ekstra kulikuler taekwondo SMAS Angkasa 2
2014 - 2015 : Anggota ekstra kulikuler tari saman SMAS Angkasa 2

LAMPIRAN

Lampiran 1

Surat Persetujuan Proposal Penelitian



**KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL "VETERAN" JAKARTA
FAKULTAS KEDOKTERAN**

Jl. RS. Fatmawati No. 1 Pondok Labu - Jakarta Selatan 12450 Telp. 75905242 - 7669803 - 7656971 ext. 170 Fax. : 7669803
Email : kedokteran.fkuprvj@gmail.com Website : <http://www.fk.uprvj.ac.id>

PERSETUJUAN PROPOSAL PENELITIAN

Kami yang bertandatangan di bawah ini adalah pembimbing skripsi dari mahasiswa :

Nama : Annisa Siska Afita

NRP : 161.0211.024

Judul Skripsi : Uji Efektivitas Pemberian Larutan Gula Aren (*Arenga pinnata*) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang di Induksi Aloksan.

Telah menyetujui pra proposal skripsi (BAB I sampai dengan BAB III) dari mahasiswa tersebut diatas dan telah menyetujui untuk dilaksanakan penelitian tersebut di atas.

Demikian surat persetujuan ini dibuat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Jakarta, 25 November 2019

Penguji

Dr. dr. Maria S.Thadeus , M.Biomed

Pembimbing

dr. Niniek Hardini, Sp.PA

Lampiran 2
Surat Izin Penelitian



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL VETERAN JAKARTA
FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Rumah Sakit Fatmawati, Pondok Labu, Jakarta Selatan 12450
Telepon 021-7656971, Fax 021-7656904
Laman : www.upnvj.ac.id , e-mail upnvj@upnvj.ac.id

Nomor : 092/UN61/VI/FK/2020
Perihal : Permohonan Izin Penelitian

Jakarta, 22 Juni 2020

Kepada
Yth. Kepala Departemen Laboratorium Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran Veteran Jakarta
di
Tempat

Dalam rangka penyusunan Skripsi sebagai salah satu syarat penyelesaian studi Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran UPN "Veteran" Jakarta.

Dengan ini kami mengajukan surat Permohonan Izin Penelitian di tempat yang Bapak/Ibu Pimpinan guna dijadikan bahan pengambilan data dan sebagai masukan dalam persiapan skripsi mahasiswa kami melalui Online.

Nama : Annisa Siska Afita

NRP : 161.0211.024

Judul : Uji Efektivitas Pemberian Larutan Gula Aren (*Arenga pinnata*) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar dan Gula Darah Sewaktu pada Tikus Galur Wistar Jantan yang di Induksi Aloksan.

Demikian Disampaikan Atas Perhatian Dan Bantuannya Terima Kasih.


Dekan Fakultas Kedokteran

Tembusan Yth :
1. Wadep I dan II FKUPNVJ
2. Kabag TU FKUPNVJ

Dr. dr. Prijo Sutopratomo, Sp.RAD (K) MH
NIP.195803111984031002

Lampiran 3

Surat Persetujuan Etik



UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL VETERAN JAKARTA
KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
Jl. RS. Fatmawati Pondok Labu - Jakarta Selatan 12450
Telp/Fax. 7656971 Ext.123
Homepage: <http://www.upnvj.ac.id> E-mail : komisietikupnvj@gmail.com

PERSETUJUAN ETIK

ETHICAL APPROVAL

NOMOR: 2719/VII/2020/KEPK

Komite Etik Penelitian Kesehatan UPNVJ, dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subjek penelitian kesehatan dan menjamin bahwa penelitian yang menggunakan formulir survey/registrasi/surveilans/Epidemiologi/Humaniora/Sosial Budaya/Bahan Biologi Tersimpan /Sel punca dan non klinis lainnya berjalan dengan memperhatikan implikasi etik, hukum, sosial dan non klinis lainnya yang berlaku, telah mengkaji dengan teliti proposal penelitian berjudul **Uji Efektifitas Pemberian Larutan Gula Aren (*Arenga pinnata*) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Jantan Galur Wistar yang di Induksi Aloksan** Health Research Ethics Committee UPNVJ, in order to protect the rights and welfare of the health research subjects, and guaranty that the research using survey questionnaire/ registry/ surveillance/ epidemiology/ Humaniora/ Social According to ethical, legal, /Biological Materials Stored/stemcells and another non-clinical walk with attention to the social implications, has been thoroughly reviewed the proposal entitled:

Nama Peneliti Utama : Annisa Siska Afitaz
Peneliti Lain/Pembimbing : dr. Niniek Hardini, Sp.PA

Supervisor/Other Researcher:

Nama Institusi : Kedokteran UPN Veteran Jakarta
Institution :

Protokol tersebut dapat disetujui pelaksanaannya.
Hereby declare that the proposal is approved.

Ditetapkan di : Jakarta
Issued in :
Tanggal : 27 Juli 2020
Date :
Ketua/Wakil :
Chairman :



Prof. Dr. M. Guritno Suryokusumo, dr.
SMHS, DEA
NIK: 45113110781

Keterangan/ Notes

Persetujuan etik ini berlaku selama satu tahun sejak tanggal ditetapkan
Pada akhir penelitian, laporan pelaksanaan penelitian harus diserahkan ke komite Etik penelitian Kesehatan
jika ada perubahan protokol dan/ atau perpanjangan penelitian, harus mengajukan kembali permohonan kajian etik penelitian.

*This Ethical clearance is effective for one year from the date specified
In the end of the research, resubmit the protocol for approval*

Lampiran 4
Surat Keterangan Hewan Penelitian

SURAT KETERANGAN

Wistar Labory Menyatakan bahwa hewan tikus yang digunakan untuk penelitian dan pengujian ini adalah tikus galur murni yang merupakan keturunan dari perkawinan tikus sejenis (inbred) dari :

Spesies/jenis : *Rattus norvegicus*
Strain/galur : W (Wistar)
Warna : albino/putih

Demikian surat keterangan mengenai hewan untuk penelitian dan pengujian ini dibuat, semoga dapat digunakan semestinya.

Bandung, 2020

Hormat saya,



Mumuh Muhidin
NIP. 196908052209101001

Lampiran 5
Surat Keterangan Penelitian



LABORATORIUM BIOMEDIK LANJUT
FAKULTAS KEDOKTERAN

Jl. Eijkman No.38 Bandung Telp (022) 2032170 Fax (022) 2037823

SURAT KETERANGAN

Yang bertanda tangan dibawah ini, PLP Laboratorium Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran, menerangkan bahwa :

Nama : Annisa Siska Afita
Asal institusi : Fakultas Kedokteran UPN Veteran Jakarta
NPM : 1610211024
Judul : UJI EFEKTIVITAS PEMBERIAN LARUTAN GULA AREN (*Arenga Pinnata*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR DAN GULA DARAH SEWAKTU PADA TIKUS PUTIH GALUR WISTAR JANTAN YANG DI INDUKSI ALOKSAN

Telah melakukan penelitian dengan baik mulai bulan Februari – Maret 2020 di Laboratorium Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran.

Demikian Surat Keterangan ini dibuat, untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.



M. Muhuh Muhidin
NPM : 196908052009101001

Lampiran 6

Hasil Kadar Glukosa Darah

Tikus	Kadar Gula Darah			
	Awal	Induksi aloksan	Minggu-2	Minggu-4
1.1	103	100	100	83
1.2	118	90	101	71
1.3	114	96	98	72
1.4	96	102	101	76
1.5	100	101	100	86
2.2	120	291	223	396
2.3	113	239	306	401
2.4	100	282	203	389
2.5	88	217	312	303
2.6	98	296	236	366
3.2	108	700	105	100
3.3	115	480	108	102
3.4	99	494	132	92
3.5	98	312	100	98
3.6	95	248	89	88
4.1	103	396	131	80
4.2	109	467	105	96
4.3	106	201	127	69
4.4	87	519	127	78
4.6	87	438	121	89
5.1	98	451	135	89
5.3	107	303	86	135
5.4	89	233	203	125
5.5	86	700	139	112
5.6	88	700	125	141

Lampiran 7
Hasil Uji Fitokimia



Kementerian Pertanian
Badan Penelitian dan Pengembangan Pertanian
Balai Penelitian Tanaman Rempah dan Obat
Laboratorium Balai Penelitian Tanaman Rempah dan Obat
 Jalan Tentara Pelajar No. 3 Komplek Penelitian Pertanian Ciaranteur, Bogor 16111
 Telepon : (0251) 8321879 Faksimile : (0251) 8327010 E-mail : balitrat@itkorn.prd


SERTIFIKAT PENGUJIAN
CERTIFICATE OF ANALYSIS
 No. Adm. : 7676/1/LAB/IX/19

DF 5.10 1.2

Kepada Yth.
Melita Mutiara Hanifah
 Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta

Kondisi / Identifikasi Contoh : Padat
 Tanggal Penerimaan : 30 September 2019
 Tanggal Pengujian : 11 September – 23 Oktober 2019

No	Jenis Contoh	Jenis Pengujian / Pemeriksaan	Hasil Pengujian /Pemeriksaan (No. contoh/kode)	Metode Pengujian
1.	Gula Aren	Uji Fitokimia : - Alkaloid - Saponin - Tanin - Fenolik - Flavonoid - Triterpenoid - Steroid - Glikosida	- - - - + + - +	Kualitatif

Bogor, 28 Oktober 2019
 Manajer Teknis

Hikmat Mutiara, S.Si

- Laporan hasil uji ini berlaku selama 90 hari sejak diterbitkan. Surat menyurat agar mencantumkan nomor administrasi.
 Hasil Pengujian / di atas hanya berdasarkan contoh uji yang bersangkutan. Laporan ini dilarang diperbanyak kecuali atas persetujuan tertulis dari Laboratorium Pengujian / Balitro.

Lembar kerja, disimpan oleh Manajer Administrasi

Lampiran 8
Hasil Uji Kalsium



Laboratorium Tanah, Tanaman, Pupuk, Air

BADAN PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN PERTANIAN



Laboratorium Pengujian BALAI PENELITIAN TANAMAN REMPAH DAN OBAT

Jln. Tentara Pelajar No.3, Kampus Penelitian Pertanian, Cimanggu, Bogor 16111
Telp. (0251) 8321879 Fax. (0251) 8327010 e-mail: balitro@telkom.net

SERTIFIKAT PENGUJIAN

CERTIFICATE OF ANALYSIS

No. Adm.: 676/TL/LAB/IX/19

Kepada Yth
Mellita Mutiara Hanifah
Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta

Kondisi / Identifikasi Contoh : Padat
Tanggal Penerimaan : 30 September 2019
Tanggal Pengujian : 17 Oktober 2019 – 6 Januari 2020

No	Jenis Contoh	Jenis Pengujian / Pemeriksaan	Hasil Pengujian /Pemeriksaan (No. contoh/kode)	Metode Pengujian
1.	Gula Aren	- Ca (%)	0,32	AAS

Bogor, 9 Januari 2020
Manajer Teknis

Ir. Octavia Trisilawati, M.Sc.

- Laporan hasil uji ini berlaku selama 90 hari sejak diterbitkan. Surat menyurat agar mencantumkan nomor administrasi.
- Hasil Pengujian / di atas hanya berdasarkan contoh uji yang bersangkutan. Laporan ini dilarang diperbanyak kecuali atas persetujuan tertulis dari Laboratorium Pengujian / Balitro.

Lembar kedua disimpan oleh Manajer Administrasi

Lampiran 9
Alat Penelitian



**Kandang
tikus**



Timbangan



Glukocheck



Hot Plate



Mikrotom



*Tissue
Embedding*

Lampiran 10
Bahan Penelitian



Gula Aren



Pakan Standar



Larutan Pewarnaan



Ketamine

Lampiran 11
Foto Dokumentasi Penelitian





Lampiran 12
Surat Pernyataan Bebas Plagiarism

SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISM

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Annisa Siska Afita

NIM : 1610211024

Program Studi : Sarjana Kedokteran

Dengan ini menyatakan bahwa judul karya tulis ilmiah “Uji Efektivitas Pemberian Larutan Gula Aren (*Arenga Pinnata*) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Pada Tikus Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Aloksan” bebas dari plagiarism, dengan skor 24%. Apabila pernyataan ini terbukti tidak benar maka saya bersedia menerima sanksi sesuai ketentuan yang berlaku.

Demikian surat pernyataan ini dibuat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Dosen Pembimbing

Jakarta, 7 Agustus 2020



dr. Niniek Hardini, Sp.PA



Annisa Siska Afita

UJI EFEKTIVITAS PEMBERIAN LARUTAN GULA AREN
(Arenga Pinnata) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI
HEPAR PADA TIKUS JANTAN GALUR WISTAR YANG
DIINDUKSI ALOKSAN

ORIGINALITY REPORT

24%	18%	6%	18%
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	eprints.undip.ac.id Internet Source	2%
2	www.scribd.com Internet Source	2%
3	Submitted to Universitas Muhammadiyah Surakarta Student Paper	2%
4	etheses.uin-malang.ac.id Internet Source	1%
5	id.123dok.com Internet Source	1%
6	repository.upnvj.ac.id Internet Source	1%
7	digilib.unila.ac.id Internet Source	1%

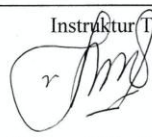
repository.unair.ac.id

70 Randy Nicholas Lesiasel. "UJI EFEK ANALGESIK EKSTRAK ETANOL BUAH MENGGUDU (*Morinda citrifolia* L.) PADA MENCIT (*Mus musculus*)", Jurnal e-Biomedik, 2013
Publication <1%

71 Hafshah ., Kristina Simanjuntak. "Efektivitas Ekstrak Teh Hijau (*Camellia sinensis* L.) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diInduksi Aloksan", Jurnal Sehat Mandiri, 2020
Publication <1%

Exclude quotes On
Exclude bibliography On

Exclude matches Off

Instruktur Turnitin

Dwi Arwandi Yogi Saputra, S.KM