

**GAMBARAN KERUSAKAN HISTOPATOLOGI JANTUNG PADA
MENCIT YANG DIINDUKSI ALOKSAN DAN DENGAN PEMBERIAN
EKSTRAK DAUN KERSEN (*Muntingia calabura*)**

(Skripsi)

Oleh

LOLYTA MUTIARA PUTRI



FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS LAMPUNG

BANDAR LAMPUNG

2022

ABSTRAK

GAMBARAN KERUSAKAN HISTOPATOLOGI JANTUNG PADA MENCIT YANG DIINDUKSI ALOKSAN DAN DENGAN PEMBERIAN EKSTRAK DAUN KERSEN (*Muntingia calabura*)

Oleh

Lolyta Mutiara Putri

Hiperglikemia merupakan suatu kondisi dimana kandungan gula dalam darah terindikasi berlebih. Jantung merupakan salah satu organ yang terdampak akibat kondisi tersebut. Senyawa flavonoid yang terkandung dalam daun kersen (*Muntingia calabura*) ini dapat menghambat pembentukan radikal bebas sehingga dapat dimanfaatkan sebagai antioksidan untuk menurunkan kadar gula dalam darah. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun kersen dalam memperbaiki kerusakan sel otot jantung pada mencit (*Mus musculus* L.) setelah diinduksi aloksan dengan dosis 160 mg/bb. Metode yang digunakan adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang terdiri dari 5 kelompok perlakuan dengan 5 ulangan. Kelompok K- (tidak diberikan perlakuan), kelompok K+ (hanya diinduksi aloksan), kelompok P1 diinduksi aloksan dan diberi ekstrak etanol 96% daun kersen dosis 300 mg/bb/hari, kelompok P2 diinduksi aloksan dan diberi ekstrak etanol 96% daun kersen dosis 400 mg/bb/hari, dan kelompok P3 diinduksi aloksan dan diberi ekstrak etanol 96% daun kersen dosis 500 mg/bb/hari. Data skoring jantung dianalisis dengan uji statistik non-parametrik *Kruskall-Wallis* dengan taraf kepercayaan 95% dan dilanjutkan dengan uji *post hoc Mann-Whitney* untuk mengetahui perbedaan dari kelompok kontrol dan kelompok uji. Hasil penelitian menunjukkan pemberian dosis pada perlakuan P1, P2, dan P3 secara signifikan mampu memperbaiki kerusakan dengan meningkatkan jumlah sel otot jantung normal pada mencit akibat dari tingginya kadar gula dalam darah. Dari penelitian ini dapat disimpulkan perbaikan skoring jantung terbaik terdapat pada pemberian dosis 500 mg/bb/hari (P3) karena pada gambaran histopatologi jantung terjadi peningkatan sel otot jantung sebesar >35% jika dibandingkan dengan P1 dan P2 yang menunjukkan persentase tingkat perbaikan lebih rendah.

Kata kunci : aloksan, daun kersen (*Muntingia calabura*), hiperglikemia, sel otot jantung

**GAMBARAN KERUSAKAN HISTOPATOLOGI JANTUNG PADA
MENCIT YANG DIINDUKSI ALOKSAN DAN DENGAN PEMBERIAN
EKSTRAK DAUN KERSEN (*Muntingia calabura*)**

Oleh

Lolyta Mutiara Putri

Skripsi

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar
SARJANA SAINS

Pada

Program Studi Biologi, Jurusan Biologi
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2022**

Judul Skripsi : **Gambaran Kerusakan Histopatologi Jantung pada Mencit yang Diinduksi Aloksan dan Dengan Pemberian Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura*)**

Nama Mahasiswa : **Lofyta Mutiara Putri**

NPM : 1817021045

Jurusan/Program Studi : **Biologi/S1 Biologi**

Fakultas : **Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam**

MENYETUJUI

1. Komisi Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II



Dr. Hendri Busman, M.Biomed.
NIP. 195901011987031001



Dra. Eti Ernawati, M.P.
NIP. 196408121990032001

2. Ketua Jurusan Biologi FMIPA



Drs. M. Kanedi, M.Si.
NIP. 196101121991031002

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua

: Dr. Hendri Busman, M.Biomed.



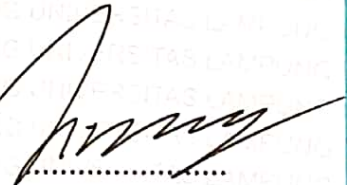
Sekretaris

: Dra. Eti Ernawati, M.P.



Penguji

Bukan Tim Pembimbing : **Dr. G. Nugroho Susanto, M.Sc**



2. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



Dr. Eng. Suripto Dwi Yuwono, M.T.

NIP. 197407052000031001



Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 10 Juni 2022

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Lolyta Mutiara Putri
NPM : 1817021045
Jurusan : Biologi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Perguruan Tinggi : Universitas Lampung

Dengan ini menyatakan bahwa apa yang tertulis dalam karya ilmiah ini adalah hasil karya saya sendiri berdasarkan pengetahuan dan informasi yang telah saya dapatkan. Karya ilmiah ini tidak berisi material yang telah dipublikasikan sebelumnya dengan kata lain hasil plagiat karya orang lain.

Demikian pernyataan ini saya buat dan dapat dipertanggungjawabkan. Apabila dikemudian hari terdapat kecurangan dalam karya ilmiah ini, maka saya siap mempertanggungjawabkannya.

Bandar Lampung, 20 Juni 2022

Yang menyatakan,



Lolyta Mutiara Putri
NPM. 1817021045

RIWAYAT HIDUP



Penulis di lahirkan di Bandar Lampung, pada tanggal 28 Mei 2000, sebagai putri dari Alm. Bapak Loly Eldiwanto dan Ibu Tri Sulastri.

Penulis beralamat di Jl. K.H. Mas Mansur, Kel. Rawa Laut, Kec. Enggal, Bandar Lampung. Penulis menempuh pendidikan pertamanya di TK Setia Kawan Panjang pada tahun 2006, lalu melanjutkan pendidikan di SD Negeri 1 Rawa Laut pada tahun 2007. Kemudian penulis melanjutkan pendidikan di SMP Negeri 23 Bandar Lampung pada tahun 2012 dan pada tahun 2015 penulis melanjutkan pendidikan di SMAS Perintis 2 Bandar Lampung.

Pada tahun 2018, penulis diterima sebagai Mahasiswa Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN). Selama menjadi mahasiswa, penulis pernah menjadi asisten praktikum pada mata kuliah Struktur Perkembangan Hewan di Jurusan Biologi, FMIPA Unila. Penulis juga aktif di Organisasi Himpunan Mahasiswa Biologi (HIMBIO) FMIPA Unila menjadi Anggota Bidang Komunikasi, Informasi, dan Hubungan Masyarakat (Kominhum).

Penulis melaksanakan Kerja Praktik di Balai Karantina Ikan dan Peendalian Mutu (BKIPM) Lampung pada bulan Januari – Februari 2021 dengan judul **“UJI CEMARAN *Salmonella sp.* PADA SAMPEL UDANG MERAH ARGENTIN (*Pleoticus mulleri*) DI LABORATORIUM PENGUJI BALAI KARANTINA IKAN, PENGENDALIAN MUTU DAN KEAMANAN HASIL PERIKANAN LAMPUNG BERDASARKAN SNI 01-2332.2-2006”**

Penulis melaksanakan Kuliah Kerja Nyata (KKN) pada bulan Juli-Agustus 2021 di Kelurahan Kota Karang, Kecamatan Teluk Betung Timur, Bandar Lampung selama 40 hari. Pada bulan Juli-Desember 2021 penulis juga mengikuti program Kampus Mengajar Angkatan II dari Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi Republik Indonesia di SD Negeri 1 Way Laga Bandar Lampung. Penulis melaksanakan penelitian pada bulan Januari – Maret 2022 di Laboratorium Zoologi, FMIPA Universitas Lampung.

PERSEMBAHAN

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Dengan mengucapkan rasa syukur kepada Allah SWT yang telah memberikan berbagai nikmat, hidayah, rahmat dan ridho-Nya kepadaku untuk menjalani kehidupan ini dengan sebaik-sebaiknya.

Sholawat beriring salam selalu tercurahkan kepada suri tauladan Rasulullah Muhammad SAW yang dinantikan syafaatnya di yaumul akhir.

Kupersembahkan karya kecilku ini untuk:

Bapak dan ibuku yang telah memberikan kasih sayang tulus selama ini, selalu mendukung dan mendoakanku hingga sampai di titik ini,

Bapak/Ibu dosen yang selalu sabar membimbing serta ikhlas memberikan ilmu yang bermanfaat untukku,

Seluruh sahabat dan teman seperjuangan yang selalu memberikan nasihat dan motivasi kepadaku,

serta

Almamaterku tercinta

MOTTO

Proses belajar adalah proses yang banyak luka.
(Syahid Muhammad)

Yakinlah ada sesuatu yang menantimu selepas banyak kesabaran yang kau jalani, yang membuatmu terpana hingga kau lupa betapa pedihnya rasa sakit.
(Ali bin Abu Thalib)

Beljarlah untuk mengerti, bahwa segala sesuatu yang baik untukmu tidak akan Allah izinkan pergi kecuali akan diganti dengan yang lebih baik lagi.
(Ali bin Abu Thalib)

Hiduplah dengan baik dan tenang, cari yang bikin senang dan menghargai kesenangan orang lain, jadilah manusia sama-sama.
(Tsana)

Setiap orang punya mimpi, kebutuhan, dan prioritas yang berbeda, jadi tidak perlu memaksakan keinginan, biarlah saya menjadi saya, dan kamu menjadi kamu.
(Fiersa Besari)

SANWACANA

Puji dan syukur kehadiran Allah *Subhanahu wa ta'ala* yang telah melimpahkan segala rahmat, nikmat, hidayah dan ridho-Nya sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi dengan judul **“Gambaran Kerusakan Histopatologi Jantung pada Mencit yang Diinduksi Aloksan dan Dengan Pemberian Ekstrak Daun Kersen”** sebagai salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Sains (S.Si). Shalawat serta salam selalu tercurahkan kepada baginda Nabi Muhammad *Shalallahu 'Alaihi Wasallam* dengan mengharap syafaatnya di yaumul akhir kelak.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan ini masih banyak kekurangan dan tidak terlepas dari bantuan, bimbingan serta doa dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih kepada :

1. Kedua orangtuaku tercinta, Alm.Bapak (Loly Eldiwanto) dan Ibu (Tri Sulastri) yang telah menjadi orangtua yang sangat luar biasa, selalu menjadi contoh dan inspirasi dalam hidup, selalu mendoakan yang terbaik, mendidik dengan sabar, memberikan cinta dan kasih sayang dan materi demi kelancaran penulis dalam menyelesaikan perkuliahan ini.
2. Kepada seluruh keluarga besar yang telah memberi dukungan, perhatian, semangat serta doa yang tiada hentinya kepada penulis.
3. Bapak Dr. Hendri Busman, M.Biomed., selaku Pembimbing 1 yang telah sabar dan ikhlas dalam memberikan ilmu, bimbingan, motivasi, kritik/saran, dan bantuan selama perkuliahan maupun dalam penyusunan skripsi ini.
4. Ibu Dra. Eti Ernawati, M.P., selaku Pembimbing II yang telah sabar dan ikhlas dalam membimbing, memberikan motivasi dan arahan selama perkuliahan maupun dalam penyusunan skripsi ini.

5. Bapak Dr. G. Nugroho Susanto M.Sc., selaku pembahas yang telah sabar dan senantiasa memberikan masukan dan arahan dalam menyelesaikan skripsi ini.
6. Bapak Prof. Dr. Karomani, M.Si., selaku rektor Universitas Lampung.
7. Bapak Dr. Eng. Suropto Dwi Yuwono, S.Si., M.T., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.
8. Bapak Drs. M. Kanedi, M.Si., selaku Ketua Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Lampung.
9. Ibu Kusuma Handayani, S.Si., M.Si., selaku Ketua Program Studi Biologi, Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Lampung.
10. Ibu Dr. Endah Setyaningrum, M. Biomed., selaku pembimbing akademik yang senantiasa membimbing penulis dalam perkuliahan.
11. Sahabatku tersayang Khoirunisa yang telah menjadi tempat bercerita, berkeluh kesah, berbagi setiap suka duka, dan menjadi salah satu alasan untuk tetap semangat dalam menjalani perkuliahan.
12. Sahabatku semasa kuliah Evita Anggraini, Indah Amalia, Mellisa Dwi Nur'aini, Asrini Puspitasari, Reza Pina Lestari, Keluarga SP Family, dan semua teman-teman satu angkatan Biologi 2018 yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang selalu memotivasi semasa perkuliahan.

Semoga Allah SWT memberikan keberkahan dan membalas kebaikan kepada semua pihak yang telah membantu penulis baik secara langsung maupun tidak langsung. Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penulisan skripsi ini, kritik, saran dan masukan yang membangun sangat diharapkan. Semoga skripsi ini dapat berguna dan bermanfaat bagi kita semua yang membacanya.

Bandar Lampung, 20 Juni 2022

Penulis,

Lolyta Mutiara Putri

DAFTAR ISI

	Halaman
SAMPUL DEPAN	i
ABSTRAK	ii
HALAMAN JUDUL DALAM	iii
HALAMAN PERSETUJUAN	iv
HALAMAN PENGESAHAN	v
PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI	vi
RIWAYAT HIDUP	vii
HALAMAN PERSEMBAHAN	ix
MOTTO	x
SANWACANA	xi
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.5 Kerangka Pemikiran	4
1.6 Hipotesis	5
II. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Gula Darah	6
2.1.1 Hiperglikemia	7
2.1.2 Hipoglikemia.....	9
2.1.3 Pengukuran Kadar Gula Darah	9
2.2 Tumbuhan Kersen (<i>Muntingia calabura</i>).....	10
2.2.1 Klasifikasi Tumbuhan Kersen.....	10
2.2.2 Deskripsi Tumbuhan Kersen.....	11
2.2.3 Kandungan dan Khasiat Tumbuhan Kersen	12
2.3 Mencit (<i>Mus musculus L.</i>).....	14
2.3.1 Klasifikasi Mencit (<i>Mus musculus L.</i>).....	14

2.3.2 Deskripsi Mencit	14
2.4 Jantung.....	15
2.4.1 Histologi Jantung	16
2.4.2 Histopatologi Otot Jantung pada Kardiomiopati Diabetik.....	18
2.5 Aloksan.....	19
2.5.1 Efek Aloksan.....	20
III. METODE PENELITIAN	22
3.1 Waktu dan Tempat	22
3.2 Alat dan Bahan	22
3.3 Rancangan Penelitian	23
3.4 Pelaksanaan Penelitian	24
3.4.1 Persiapan Bahan Uji.....	24
3.4.2 Pengujian Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Kersen	25
3.4.3 Pesiapan Hewan Uji.....	26
3.4.4 Penginduksian Aloksan.....	26
3.4.5 Pemberian Ekstrak Etanol Daun Kersen.....	27
3.4.6 Nekropsi dan Pengambilan Sampel Organ	27
3.5 Pembuatan Histologi Jantung	27
3.6 Parameter Penelitian	30
3.6.1 Gambaran Histopatologi Jantung.....	30
3.7 Analisis Data	31
3.8 Diagram Alir.....	32
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	33
4.1 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Etanol 96% Daun Kersen.....	33
4.2 Pengamatan Histopatologi Jantung Mencit (<i>Mus musculus</i> L.)	34
4.2.1 Rerata Skor Kerusakan Sel Otot Jantung Mencit	34
4.2.2 Deskripsi Gambaran Histopatologi Jantung Mencit Pada Tiap Perlakuan	38
V. KESIMPULAN DAN SARAN	49
5.1 Kesimpulan.....	49
5.2 Saran	49
DAFTAR PUSTAKA	50
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Hasil Uji Fitokimia Daun Dan Buah Kersen.....	13
Tabel 2. Uji Fitokimia Daun Kersen.....	26
Tabel 3. Skoring Histopatologi Jantung.....	30
Tabel 4. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Etanol 96% Daun Kersen.....	33
Tabel 5. Hasil Uji <i>Post Hoc Mann Whitney</i> Sel Otot Jantung Tiap Perlakuan.....	37

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Morfologi Tumbuhan Kersen.....	11
Gambar 2. Tipe Daun Kersen.....	12
Gambar 3. Morfologi Mencit.....	14
Gambar 4. Anatomi Jantung Manusia	16
Gambar 5. Lapisan Epikardium Jantung.....	17
Gambar 6. Lapisan Miokardium Jantung.....	18
Gambar 7. Lapisan Endokardium Jantung.....	18
Gambar 8. Penampang Melintang Sel Otot Jantung.....	19
Gambar 9. Struktur Aloksan	20
Gambar 10. Diagram Alir.....	33
Gambar 11. Skor Kerusakan Sel Otot Jantung.....	35
Gambar 12. Preparat Otot Jantung Mencit Pada Kelompok Kontrol Negatif (K-).....	39
Gambar 13. Preparat Otot Jantung Mencit Pada Kelompok Kontrol Positif (K+).....	40
Gambar 14. Preparat Otot Jantung Mencit Pada Kelompok Perlakuan 1 (P1) dibandingkan dengan K+.....	42
Gambar 15. Preparat Otot Jantung Mencit Pada Kelompok Perlakuan 2 (P2) dibandingkan dengan K+.....	43
Gambar 16. Preparat Otot Jantung Mencit Pada Kelompok Perlakuan 3 (P3) dibandingkan dengan K+.....	45

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Data Hasil Skoring Jantung Mencit Tiap Perlakuan.....	57
Lampiran 2. Hasil Uji Anova (<i>Test of Normality</i>).....	58
Lampiran 3. Hasil Uji <i>Kruskal Wallist Test</i>	58
Lampiran 4. Hasil Uji Lanjut <i>Mann-Whitney Test</i>	58
Lampiran 5. Dokumentasi Penelitian.....	62
Lampiran 6. Determinasi Tanaman Kersen.....	65
Lampiran 7. Determinasi Mencit.....	67
Lampiran 8. Kode Etik Penelitian.....	69

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hiperglikemia dapat terjadi apabila kadar glukosa darah melebihi batas normal (>200 mg/dL). Jika hal ini terjadi secara terus menerus maka akan mengakibatkan penyakit diabetes melitus. Terjadinya hiperglikemia disebabkan ketika tubuh kekurangan insulin yang mana kadar gula yang diasup tidak dapat dimanfaatkan secara efektif sehingga menyebabkan peningkatan kadar gula di dalam darah. Kadar gula darah yang melebihi normal ini membuat insulin tidak cukup untuk mengubah semua glukosa darah menjadi glikogen. Glukosa yang berlebih tersebut tidak dapat diserap dan tidak dapat mengalami metabolisme sel sehingga akan dikeluarkan oleh ginjal melalui cairan tubuh, seperti urin (Kitabchi *et al.*, 2008).

Hiperglikemia dapat merusak jaringan akibat stres oksidatif yang timbul bila kecepatan radikal bebas melebihi kapasitas sel yang menetralkannya. Tingginya kadar glukosa dalam darah yang tidak dikontrol dengan baik menyebabkan terjadinya berbagai komplikasi kesehatan. Komplikasi mikrovaskular yang ditimbulkan akibat peningkatan kadar gula darah yang berlebih di dalam pembuluh darah akan mengakibatkan kelainan, seperti retinopati diabetik, nefropati diabetik, neuropati diabetik, dan kardiomiopati, komplikasi makrovaskular sering ditemukan adanya *cerebro vaskuler accident* (CVA), penyakit jantung koroner maupun *peripheral vascular disease* (Waspadji, 2007).

Jantung menjadi salah satu dampak akibat kerusakan jaringan tersebut. Kerja jantung sebagai pemompa darah keseluruh tubuh dapat terganggu akibat tingginya kadar glukosa darah yang akan meningkatkan jantung 4-8 kali dari keadaan normal (Sudoyo *et al.*, 2009). Hiperglikemia mempengaruhi otot jantung secara independen berupa fibrosis interstisial, pembentukan kolagen dan hipertrofi sel-sel otot jantung. Hiperglikemia jangka panjang akan memberikan dampak yang parah pada jantung, sehingga menyebabkan terjadinya perubahan abnormal pada struktur histopatologi jantung. Beberapa perubahan ini dapat dilihat dengan menggunakan metode skoring. Skoring bertujuan untuk mengamati ada atau tidaknya kerusakan jaringan pada preparat histologi tersebut.

Umumnya penderita hiperglikemia mengatasi penyakitnya menggunakan insulin dan antidiabetik oral. Antidiabetik oral bekerja melalui beberapa cara untuk menurunkan kadar glukosa darah. Beberapa macam antidiabetik oral untuk mengendalikan glukosa darah salah satunya adalah Acarbose. Akan tetapi obat-obatan kimia memiliki efek tertentu seperti menyebabkan hipoglikemia pada dosis yang terlalu tinggi, masalah hati, dan diare. Mahalnya obat sintetis juga membuat masyarakat beralih menggunakan obat tradisional sebagai alternatif dalam pengobatan (Dalimartha, 2008). Salah satu metode terapi yang digunakan untuk mencegah timbulnya komplikasi akibat hiperglikemia adalah penggunaan zat antioksidan. Penggunaan antioksidan pada terapi hiperglikemia diharapkan dapat mengurangi proses kerusakan oksidatif tersebut sehingga dapat menghambat terjadinya komplikasi (Golbidi *et al.*, 2011).

Salah satu tumbuhan yang mengandung antioksidan alami ialah kersen. Kersen termasuk tumbuhan tropis yang mudah dijumpai di pinggir jalan. Kersen memiliki buah berukuran kecil, pohonnya hijau, berbunga dan berbuah sepanjang tahun. Secara tradisional daun kersen digunakan sebagai obat alternatif karena mengandung senyawa flavonoid yang berkhasiat sebagai antihiperglikemia. Kandungan saponin dan flavonoid

ini lah yang dapat menghambat penyerapan gula darah dari usus, sehingga karbohidrat tidak banyak diserap oleh usus. Daun kersen mudah didapatkan dengan tanpa biaya, selalu ada di semua tempat dan disepanjang waktu. Mengingat hal ini maka peneliti memilih daun kersen dan tertarik untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura*) dalam memperbaiki histopatologi jantung mencit (*Mus musculus* L.) setelah diinduksi aloksan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian yang telah disebutkan, rumusan masalah dalam penelitian ini yaitu:

1. Bagaimanakah pengaruh pemberian ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura*) dalam memperbaiki kerusakan jantung mencit (*Mus musculus* L.) setelah diinduksi aloksan?
2. Bagaimanakah pengaruh pemberian ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura*) pada skoring histopatologi jantung pada mencit (*Mus musculus* L.) setelah diinduksi aloksan?

1.3 Tujuan

Penelitian ini bertujuan untuk:

1. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura*) dalam memperbaiki kerusakan sel otot jantung mencit (*Mus musculus* L.) setelah diinduksi aloksan.
2. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura*) terhadap tingkat kerusakan histopatologi sel otot jantung pada mencit (*Mus musculus* L.) setelah diinduksi aloksan.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi ilmiah mengenai potensi ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura*) sebagai obat yang berpotensi mengurangi kerusakan jantung pada penderita diabetes melitus.

1.5 Kerangka Pemikiran

Daun kersen mengandung senyawa flavonoid, tannin, triterpene, saponin, polifenol yang menunjukkan adanya aktivitas antioksidatif. Daun kersen mempunyai banyak khasiat di antaranya sebagai antiseptik, antiinflamasi, antitumor, dan antiasam urat. Sifat antiinflamasi (anti peradangan) pada daun kersen dapat menghambat terjadinya peradangan di daerah-daerah sendi sehingga mengurangi nyeri pada penderita (Noorhamdani *et al.*, 2014). Penelitian tentang daun kersen sudah banyak dilakukan pada hewan coba. Pemanfaatan daun kersen untuk olahan pangan juga sudah banyak dilakukan. Dengan demikian daun kersen telah dibuktikan aman untuk dikonsumsi oleh manusia dengan dosis yang tepat. Kandungan antioksidan terutama flavonoid paling tinggi terdapat pada daun yang sudah tua (Lathief, 2016).

Penelitian daun kersen pada manusia dilakukan oleh Zahroh (2016) yang menyebutkan bahwa daun kersen dapat menurunkan kadar glukosa darah. Penelitian yang dilakukan Apriyanti (2016) juga menyebutkan bahwa ekstrak etanol daun kersen pada dosis 0,25 g/KgBB dapat menghambat peningkatan gula darah pada tikus putih jantan galus wistar sebanding dengan metformin pada dosis 63 mg/KgBB. Penelitian lain yang dilakukan oleh Aligita *et al.* (2018) menyebutkan bahwa ekstrak daun kersen dengan dosis 400 mg/Kgbb memiliki aktivitas antidiabetes dengan mekanisme menurunkan kadar glukosa darah, meregenerasi sel pankreas, dan meningkatkan sensitivitas insulin. Tukayo *et al.* (2018) juga menyebutkan

bahwa kandungan alkaloid, flavonoid, saponin dan tanin dalam rebusan daun kersen (*Muntingia calabura*) pada konsentrasi 25% telah terbukti dapat menurunkan glukosa darah pada kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). Berdasarkan keterangan di atas dan hasil-hasil penelitian yang telah dilakukan, maka akan dilakukan penelitian dengan menggunakan ekstrak etanol daun kersen dengan dosis 300, 400, dan 500 mg/bb selama 14 hari secara oral untuk mengurangi kerusakan pada jantung mencit (*Mus musculus* L.) setelah diinduksi aloksan.

1.6 Hipotesis

1. Pemberian ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura*) dapat memperbaiki kerusakan jantung mencit (*Mus musculus* L.) setelah diinduksi aloksan.
2. Pemberian ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura*) dapat meningkatkan sel otot jantung normal pada mencit (*Mus musculus* L.) berdasarkan perhitungan skoring histopatologi jantung.

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Gula Darah

Gula darah merupakan gula yang terdapat di dalam darah yang terbentuk dari karbohidrat yang dikonsumsi melalui makanan dan disimpan sebagai glikogen di hati dan otot rangka (Joyce, 2007). Gula darah terdiri dari glukosa, fruktosa, dan galaktosa. Glukosa merupakan monosakarida yang paling dominan, fruktosa akan meningkat jika mengonsumsi buah diet yang cukup banyak, dan galaktosa akan meningkat pada saat kehamilan dan laktasi. Sebagian besar karbohidrat yang masuk ke dalam tubuh akan membentuk glukosa yang dialirkan ke dalam darah sedangkan gula yang lain akan dialirkan ke hati (Kesangke *et al.*, 2015).

Glukosa merupakan sumber energi utama dalam tubuh manusia. Pembentukan energi alternatif juga dapat berasal dari metabolisme asam lemak, tetapi jalur ini kurang efisien dibandingkan dengan pembakaran langsung oleh glukosa, dan proses ini juga dapat menghasilkan metabolit-metabolit asam yang berbahaya apabila dibiarkan menumpuk, sehingga kadar glukosa di dalam darah dikendalikan oleh beberapa mekanisme homeostatik yang dalam keadaan sehat dapat mempertahankan kadar dalam rentang 70 sampai 110 mg/dL dalam keadaan puasa. (Ronald, 2004).

2.1.1 Hiperglikemia

Hiperglikemia disebut sebagai suatu kondisi dimana terjadinya peningkatan kadar glukosa dalam darah yang melebihi batas normal. Hiperglikemia disebabkan oleh beberapa hal, seperti adanya gula yang menumpuk di dalam darah sehingga tidak mampu masuk ke dalam sel, gangguan pengeluaran hormon insulin, dan faktor keturunan. Hiperglikemia juga dapat terjadi karena reaksi penggunaan obat-obatan tertentu. Hiperglikemia ditandai dengan poliuria, polidipsi, dan poliphagia serta kelelahan yang parah dan pandangan yang kabur (Nabyl, 2009).

Kondisi hiperglikemia yang berlangsung lama dan terus menerus mampu menyebabkan komplikasi pada organ tubuh lain, seperti terjadinya disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh yaitu pada mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah (Amir, 2015). Hiperglikemia dapat memicu terjadinya penurunan sekresi insulin sehingga dapat meningkatkan resistensi insulin. Resistensi insulin ini akan membentuk suatu lingkaran yang akan meningkatkan kadar gula darah sehingga tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkannya. Gangguan sekresi insulin ini juga dapat menyebabkan berkurangnya produksi insulin di dalam tubuh. Hiperglikemia yang tidak terkontrol dengan baik dapat menyebabkan terjadinya hiperosmolaritas yang dapat menstimulasi proses diuresis osmotik dalam tubuh, sehingga cairan dan elektrolit intra sel keluar ke ekstra sel. Perpindahan cairan ini yang menyebabkan sel mengalami penurunan komposisi cairan tubuh dan menyebabkan dehidrasi (Lutfi, 2019).

Hiperglikemia menjadi salah satu tanda khas dari penyakit diabetes melitus (Soelistijo, 2015). Diabetes melitus (DM) merupakan keadaan hiperglikemia kronik yang disertai dengan berbagai kelainan metabolik akibat gangguan hormonal. DM juga dikenal sebagai *silent killer* karena

sering kali tidak disadari oleh penyandanginya dan diketahui ketika sudah terjadi komplikasi (Kemenkes RI, 2020).

Menurut World Health Organization (WHO) menyatakan bahwa terdapat tiga jenis penyakit DM, yaitu DM tipe 1, DM tipe 2 dan diabetes gestasional. DM tipe 1 disebabkan oleh adanya interaksi genetik, lingkungan, dan proses autoimun yang menyebabkan kerusakan sel β pankreas dan defisiensi insulin. DM tipe 2 disebabkan oleh kenaikan kadar gula darah karena penurunan sekresi insulin yang rendah (resistensi insulin) oleh kelenjar pankreas. Pankreas dapat menghasilkan insulin namun insulin yang dihasilkan tidak mampu merangsang sel-sel target seperti lemak dan otot untuk menyerap glukosa sehingga kadar glukosa di dalam darah tetap tinggi. Diabetes gestasional ditandai dengan intoleransi glukosa atau kenaikan gula darah selama masa kehamilan. Kadar gula darah akan naik pada minggu ke-24 kehamilan dan akan normal kembali setelah persalinan (Kemenkes RI, 2020).

Peningkatan kadar gula darah juga akan berdampak pada komplikasi akut atau dapat disebut dengan hiperglikemia krisis. Hiperglikemia krisis ditandai dengan tingginya kadar gula darah tubuh yang terdiri dari ketoasidosis diabetik (KAD) dan status hiperglikemia hiperosmolar (SHH). SHH terjadi ketika defisiensi insulin yang relatif (terhadap kebutuhan insulin) menimbulkan dehidrasi dan akhirnya menyebabkan kondisi hiperosmolaritas. KAD terjadi bila kekurangan insulin yang berat tidak saja menimbulkan hiperglikemia dan dehidrasi yang berat tapi juga mengakibatkan produksi keton meningkat serta asidosis. Diagnosis KAD ditegakkan bila ditemukan hiperglikemia (≥ 250 mg/dL), ketosis darah atau urin, dan asidemia ($\text{pH} < 7.3$) (Kitabchi *et al.*, 2008).

Terdapat beberapa cara yang dilakukan untuk memperlambat terjadinya hiperglikemia baik dengan mengubah gaya hidup ke arah yang lebih sehat, mengkonsumsi makanan yang lebih sehat serta mengkonsumsi pangan fungsional. Pangan fungsional adalah pangan yang secara alamiah maupun telah melalui beberapa proses, mengandung satu atau lebih senyawa yang mempunyai fungsi-fungsi fisiologis tertentu yang bermanfaat bagi kesehatan serta dikonsumsi layaknya makanan atau minuman biasa. Selain pangan fungsional terdapat pula beberapa senyawa flavonoid yang dipercaya mampu mengurangi kadar gula dalam darah.

2.1.2 Hipoglikemia

Hipoglikemia adalah penurunan konsentrasi glukosa dalam serum dengan atau tanpa disertai dengan gejala-gejala pada sistem otonom seperti *Whipple's triad*. Hipoglikemia ditandai dengan menurunnya kadar glukosa serum <70 mg/dL (Soelistijo *et al.*, 2015). Hal ini dapat terjadi karena adanya ketidakseimbangan makanan yang dikonsumsi, aktivitas fisik, dan obat-obatan yang digunakan. Gejala klinis yang ditandai, seperti pusing, lemas, gemetar, pandangan menjadi kabur dan gelap, berkeringat dingin, detak jantung meningkat dan sering menyebabkan pingsan (syok hipoglikemia) (Naby1, 2009). Beberapa jenis obat seperti sulfonilurea dapat mengakibatkan hipoglikemia dalam waktu yang lama. Oleh karena itu, pengawasan konsentrasi glukosa serum pada penderita dengan hipoglikemia harus dilakukan selama 24-72 jam (Soelistijo *et al.*, 2015).

2.1.3 Pengukuran Kadar Gula Darah

Pengukuran kadar gula darah ini sebaiknya secara enzimatik dengan menggunakan bahan plasma darah vena. Berdasarkan Kemenkes RI (2020) berikut kriteria diagnosis yang meliputi 4 hal:

- a. Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL. Kondisi puasa merupakan kondisi tidak adanya asupan kalori selama minimal 8 jam.
- b. Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan 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 Glychohaemoglobin Standardization Program* (NGSP).

Jika hasil pemeriksaan yang didapatkan tidak memenuhi kriteria normal maupun kriteria DM maka akan digolongkan ke dalam kelompok prediabetes yang terdiri dari Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) dan Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT). Terjadinya GDPT ini ketika hasil pemeriksaan glukosa plasma puasa berkisar 100-125 mg/dL dan pemeriksaan TTGO glukosa plasma 2 jam < 140 mg/dL. Terpenuhiya TGT apabila hasil pemeriksaan glukosa plasma 2 jam setelah TTGO berkisar 140-199 mg/dL dan glukosa plasma puasa < 100 mg/dL (Kam *et al.*, 2019).

2.2 Tumbuhan Kersen (*Muntingia calabura*)

2.2.1 Klasifikasi Tumbuhan Kersen

Klasifikasi tanaman kersen (*Muntingia calabura*), sebagai berikut:

Kerajaan	:Plantae
Divisi	:Magnoliophyta (berbunga)
Kelas	:Magnoliopsida (berkeping dua / dikotil)
Bangsa	:Malvales (<i>Culumniferae</i>)
Suku	:Elaeocarpaceae
Genus	: <i>Muntingia</i>
Spesies	: <i>Muntingia calabura</i> (Steenis <i>et al.</i> , 2008).



Gambar 1. Morfologi Tumbuhan Kersen.
Keterangan: A (daun), B (buah), C (tangkai).
Sumber: PIMNAS29, 2016.

2.2.2 Deskripsi Tumbuhan Kersen

Tumbuhan kersen merupakan tumbuhan liar yang sangat mudah ditemukan di pinggir jalan. Batangnya mampu mencapai tinggi 3-10 meter dengan percabangan simpodial. Batang berkayu (*lignosus*), silindris, berwarna cokelat bergaris-garis putih dengan permukaan yang kasar. Arah tumbuh batang tegak lurus, arah tumbuh cabang condong ke atas dan mendatar. Tangkainya (*petiolus*) berbentuk silinder dengan panjang kurang lebih 0,5 cm dengan pangkal yang tidak menebal. Bunga tumbuhan kersen terletak pada satu berkas yang letaknya supra-aksilar dari daun bersifat hemaprodit (Haki, 2009).



Gambar 2. Tipe Daun Kersen.
Keterangan: D (*petiole*), E(*leaf blade*).
Sumber: Nurholis dan Saleh, 2019.

Daun kersen merupakan daun tunggal, berseling, berbentuk lonjong, panjang 6-10cm, ujung daun runcing, pangkal berlekuk, tepi daun bergerigi, permukaan daun berbulu halus, pertulangan daun menyirip, berwarna hijau, mudah layu, daging daun seperti kertas (*papyraceus*) (Glimn-Lacy dan Kaufman, 2006).

Daun kersen memiliki permukaan daun yang kasar, memiliki rambut daun dan memiliki ukuran daun 1-4 x 4-14 cm. Daun kersen memiliki keunikan yaitu sisi daun satu dengan yang lainnya tidak simetris (sisi helai daun lebih panjang dari sisi yang lainnya). Tempat melekatnya daun kersen (*leaf attachment*) termasuk ke dalam tipe petiolate yaitu *leaf blade* menempel pada batang oleh petiol. Bentuk daun kersen termasuk ke dalam tipe simple yaitu satu daun memiliki satu *leaf blade* (Heyne, 1987). Buah kersen termasuk buah buni dengan tangkai panjang, berwarna hijau jika mentah dan berwarna merah jika matang, berdiameter sekitar 0,7-1,3 cm, berisi banyak biji yang kecil-kecil, terkubur dalam daging buah yang lembut dan terasa manis jika matang (Yuzammi *et al.*, 2009).

2.2.3 Kandungan dan Khasiat Tumbuhan Kersen

Kersen merupakan salah satu tumbuhan yang sangat potensial untuk dimanfaatkan karena daun dan buah dari tanaman ini memiliki beberapa kandungan bioaktif yang bermanfaat untuk kesehatan. Beberapa penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa tumbuhan kersen mengandung beberapa senyawa bioaktif seperti saponin, flavonoid, dan tanin (Surjowardojo *et al.*, 2014) yang dapat digunakan sebagai antimikroba, antioksidan, antibakteri dan antifungal (Kolar *et al.*, 2011). Masyarakat Peru telah lama memanfaatkan tanaman kersen sebagai obat tradisional. Daun kersen digunakan sebagai obat sakit kepala dan antiradang di Peru. Kandungan gizi daun kersen dalam setiap 100 gramnya antara lain air, protein, lemak, serat, kalsium, fosfor, karoten, vitamin B1, B2, B3 dan C (Nugroho, 2012).

Kersen mengandung senyawa kimia golongan saponin dan flavonoid yang bersifat mengurangi rasa sakit dan membantu dalam proses penyembuhan luka. Flavonoid merupakan antioksidan yang dapat menetralkan radikal bebas yang menyerang sel-sel tubuh kita. Radikal bebas ini dapat menyebabkan kanker, penyakit jantung dan penuaan dini. Kadar flavonoid di dalam daun kersen sangat tinggi jika dibandingkan dengan senyawa lain. Berdasarkan hasil penelitian Puspitasari dan Wulandari (2017), kandungan flavonoid total ekstrak etil asetat daun kersen 100 µg/ml adalah sebesar 93,21 mg EQ/g ekstrak. Berdasarkan penelitian Hadi dan Permatasari (2019), hasil uji fitokimia daun dan buah kersen dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil Uji fitokimia daun dan buah kersen

Fitokimia	Daun Kersen	Buah Kersen
Alkaloid	++	+
Flavonoid (H ₂ SO ₄)	+++	+++
Flavonoid (HCl + Mg)	+++	+++
Flavonoid (NaOH)	+++	+++
Saponin	+++	+
Tannin	+++	+++

Sadli *et al.*, (2015) menyatakan bahwa metabolit sekunder yang terkandung dalam fraksi etil asetat daun kersen (*Muntingia calabura*) adalah saponin, flavonoid dan tanin yang diduga berkhasiat sebagai penurun gula darah. Kelompok senyawa flavonoid yang terkandung di dalam daun kersen antara lain flavon, flavanon, flavan, flavonol, dan bivalvan. Senyawa dari flavonols yang diduga memiliki aktivitas dalam menurunkan kadar glukosa di dalam darah adalah quersetin.

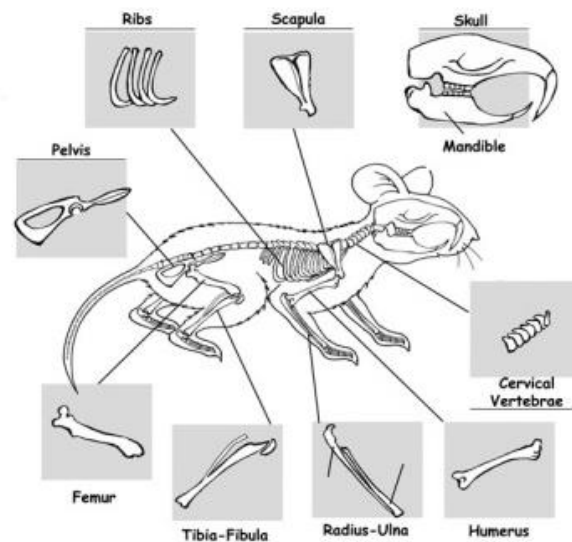
Mekanisme kerja quersetin dalam menurunkan kadar glukosa darah yaitu dengan menjaga sel β pankreas tetap bekerja secara normal. Flavonoid dapat merangsang penyerapan glukosa pada jaringan perifer dan mengatur kerja enzim yang terlibat dalam jalur metabolisme karbohidrat (Nirwana, 2015).

2.3 Mencit (*Mus musculus* L.)

2.3.1 Klasifikasi Mencit (*Mus musculus* L.)

Guneberg (1943) mengklasifikasikan mencit sebagai berikut:

Kerajaan : Animalia
 Filum : Chordata
 Kelas : Mammalia
 Bangsa : Rodentia
 Suku : Muridae
 Genus : *Mus*
 Species : *Mus musculus* L.



Gambar 3. Morfologi Mencit.
 Sumber: Nugroho (2018).

2.3.2 Deskripsi Mencit

Mencit merupakan hewan yang termasuk dalam famili Muridae. Mencit akan lebih aktif pada senja atau malam hari. Mencit hidup di tempat tersembunyi yang dekat dari sumber makanan dan membangun sarangnya dari bermacam-macam material lunak. Mencit dapat hidup pada temperatur 30°C (Muliani, 2011). Mencit dapat hidup 1-3 tahun,

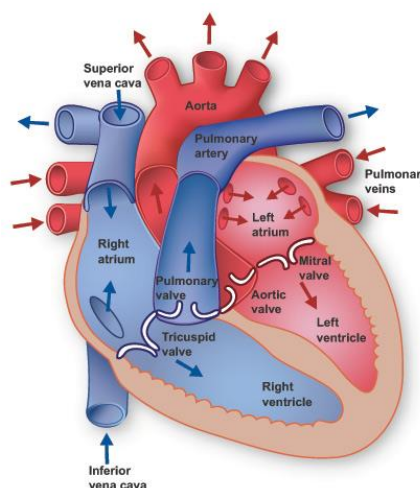
dengan masa kebuntingan yang pendek (18-21 hari) dan masa aktifitas reproduksi yang lama (2-14 bulan) sepanjang hidupnya. Satu mencit betina dapat melahirkan sekitar 5- 10 kali per tahun, sehingga populasinya meningkat dengan sangat cepat. Mencit mencapai dewasa pada umur 35 hari dan dikawinkan pada umur delapan minggu (jantan dan betina). Siklus reproduksi mencit bersifat poliestrus dimana siklus estrus (berahi) berlangsung sampai lima hari dan lamanya estrus 12-14 jam (Smith dan Mangkoewidjojo, 1988).

Mencit memiliki tubuh kecil yang ditutupi bulu lembut dan lebat, memiliki 4 kaki yang pendek, berekor panjang tanpa bulu, memiliki formula gigi 2(I 1/1, C 0,0, P 0/0. M 3/3). Mencit jantan dewasa memiliki berat 20- 40 gram sedangkan mencit betina dewasa 18-35 gram. Tubuh mencit terdiri dari perut hutan non glandular dan perut kelenjar, paru paru terdiri dari 1 lobus kiri besar dan 4 lobus kanan kecil, terdapat jaringan lemak coklat yang berperan dalam thermogenesis non shivering, yaitu lemak ini nantinya akan dimetabolisme untuk membentuk panas saat lingkungan dingin. Mencit memiliki 5 pasang kelenjar mammae (3 di dada, 2 diperut), memiliki saluran *inguinal* yang terbuka sepanjang hidupnya sehingga terhindar dari herniasi organ abdomen, pada jantan terdapat *os. Penis* (Hrapkiewichz *et al.*, 2013).

2.4 Jantung

Jantung adalah organ yang berfungsi memompa darah dan oksigen ke tubuh dengan kontraksi ritmik dan berulang (Volpe dan Makaryus, 2018). Jantung adalah organ berupa otot, berbentuk kerucut, berongga, dan dengan basisnya di atas dan puncaknya di bawah. Jantung memiliki berat kira-kira 250-360 gram. Jantung terdiri atas 4 ruangan yang terdiri atas atrium yang menerima darah kembali ke jantung dan memindahkannya keruang-ruang bawah dan ventrikel yang memompa darah dari jantung.

Sisi kanan jantung memompa darah ke paru-paru sedangkan sisi kiri jantung memompa darah ke seluruh tubuh. Kedua belahan jantung ini dipisahkan oleh septum yaitu suatu partisi otot kontinu untuk mencegah pencampuran darah dari kedua sisi jantung, pemisahan ini sangat penting karena separuh kanan jantung menerima dan memompa darah beroksigen rendah sementara sisi kiri jantung menerima dan memompa darah beroksigen tinggi. Di antara ventrikel dan atrium terdapat katup jantung yaitu katup mitral dan katup tricuspida (Anderson *et al.*, 2004). Jantung memiliki peran yang sangat penting dan termasuk organ utama dalam persebaran oksigen, zat, mineral, dan bahan organik lainnya dalam darah yang berguna bagi proses fisiologis tubuh.



Gambar 4. Anatomi Jantung Manusia.

Sumber: Texas Heart Institute (2021).

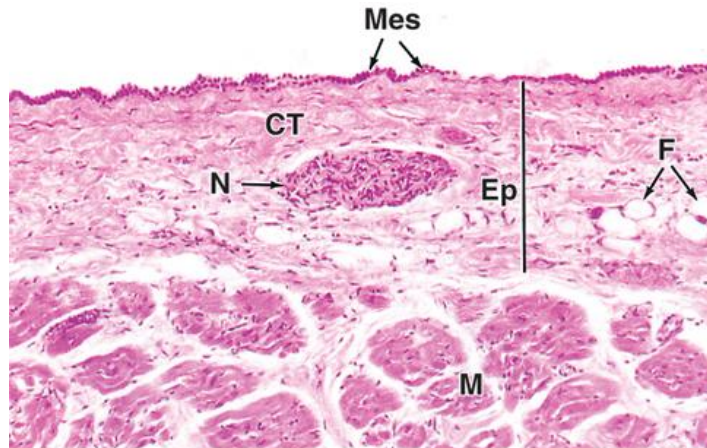
2.4.1 Histologi Jantung

Secara histologis, jantung dapat dibagi menjadi beberapa lapisan, yaitu:

1. Epikardium

Epikardium merupakan jaringan mesothelium dengan sel skuamosa simpleks yang disokong oleh jaringan ikat yang dilewati pembuluh darah dan serabut saraf. Epikardium memiliki struktur yang sama dengan lapisan visceral dari perikardium. Pada bagian luar dari

epikardium terdapat cairan pelumas yang diproduksi oleh sel mesothelium. Cairan ini berfungsi untuk mencegah terjadinya gesekan antara epikardium dengan perikardium (Mescher, 2015).



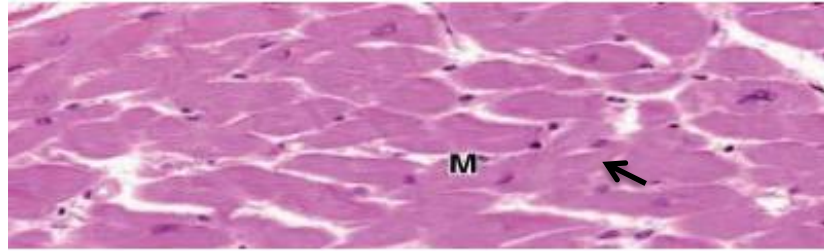
Source: Anthony L. Mescher: Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas, 15th Edition. Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Gambar 5. Lapisan Epikardium Jantung, pengecatan HE, perbesaran 100x.

Keterangan: lapisan atas mesothelium, CT (jaringan ikat longgar), N (saraf otonom), F (jumlah lemak yang bervariasi).
Sumber : Mescher, 2015.

2. Miokardium

Miokardium merupakan lapisan pada jantung yang paling tebal, ventrikelnya lebih tebal jika dibandingkan dengan atrium karena pada miokardium ventrikel tenaga yang diperlukan untuk memompa darah dari jantung ke seluruh tubuh lebih besar. Miokardium tersusun atas sel otot jantung yang tersusun secara spiral mengelilingi setiap ruangan yang ada pada jantung yang berfungsi untuk memompa darah, baik dari atrium menuju ventrikel maupun dari ventrikel ke seluruh tubuh (Mescher, 2015). Pada setiap sel miokardium, membran sel miokardium di dekatnya terlipat rumit dan area di sekitarnya tersambung kuat, area ini disebut distus interkalaris tempat depolarisasi dihantarkan secara sangat cepat dari sel ke sel berikutnya (Muttaqin, 2009).



Gambar 6. Lapisan miokardium jantung, pengecatan HE, perbesaran 400x.
Keterangan: Inti sel (Tanda panah) dan serat otot kontraktile.
Sumber: Mescher, 2015.

3. Endokardium

Endokardium terdiri lapisan endotel tipis dan memiliki jaringan ikat sebagai penyokongnya, dengan sedikit serabut otot polos pada bagian tengahnya, dan memiliki ventrikel lebih tipis jika dibandingkan dengan atrium. Pada bagian yang dekat dengan miokardium, terdapat lapisan yang terbuat dari jaringan ikat tebal yaitu lapisan subendokardium. Pada lapisan ini terdapat modifikasi dari serabut otot jantung yang berfungsi untuk menghantarkan impuls listrik jantung (Mescher, 2015).

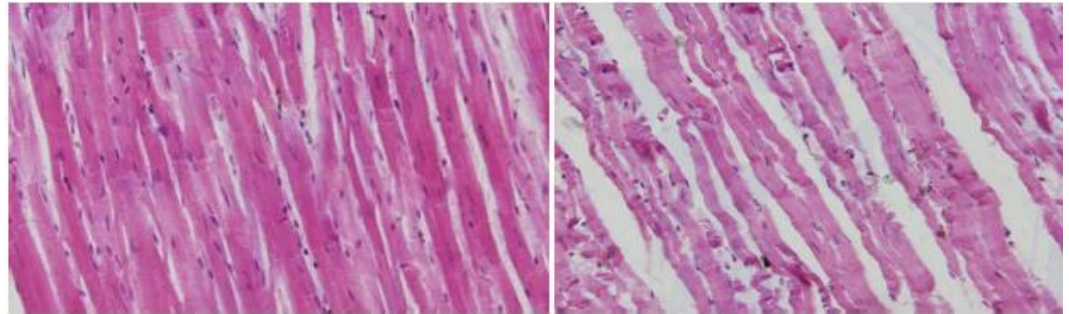


Gambar 7. Lapisan endokardium jantung, pengecatan HE, perbesaran 400x.
Keterangan: Inti sel (Tanda panah) dan jaringan ikat di ventrikel.
Sumber : Mescher, 2015.

2.4.2 Histopatologi Otot Jantung pada Kardiomiopati Diabetik

Secara histologis, pada kardiomiopati diabetik dapat ditemukan adanya fibrosis pada jaringan ikat interstitial dan perivascular fibrosis (Boudina dan Abel, 2010). Penelitian lain menunjukkan adanya penurunan intensitas pengecatan yang terjadi karena berkurangnya jumlah

miofibril pada otot jantung. Hal ini diduga menjadi penyebab terjadinya penurunan kontraktilitas yang berujung pada disfungsi diastolik. Pada nukleus dapat ditemukan beberapa tanda nekrosis seperti piknotik, inti hiperkromasi, karioreksis, dan kariolisis.

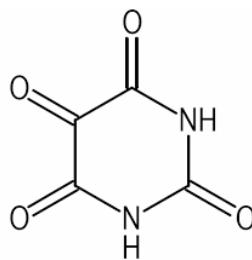


Gambar 8. Penampang melintang sel otot jantung, pengecatan HE, perbesaran 400x.

Keterangan: (Kiri) Sel otot jantung normal (Kanan) Sel otot jantung diabetes. Sumber: Jemai *et al.*, 2015.

2.5 Aloksan

Aloksan ($C_4H_2N_2O_4$) merupakan suatu substrat yang secara struktural adalah derivat pirimidin sederhana. Aloksan murni diperoleh dari oksidasi asam urat oleh asam nitrat (Nugroho, 2004). Pemberian aloksan menjadi salah satu cara yang cepat untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) pada hewan percobaan. Tikus hiperglikemik dapat dihasilkan dengan menginjeksikan 120 - 150 mg/kgBB. Aloksan dapat diberikan secara intravena, intraperitoneal, atau subkutan pada hewan percobaan. Hiperglikemik yang terjadi bergantung pada insulin yang terdapat di dalam tubuh hewan tersebut yang mana karakteristiknya dapat menyerupai dengan DM tipe 1 pada manusia. Aloksan bersifat toksik selektif terhadap sel β pankreas yang memproduksi insulin karena terakumulasinya aloksan secara khusus melalui transporter glukosa yaitu GLUT2 (Watkins *et al.*, 2008).



Gambar 9. Struktur Aloxan.
Sumber: Lenzen, 2008.

Nama aloksan diperoleh dari penggabungan kata allantoin dan oksalurea (asam oksalurik). Nama lain dari aloksan adalah 2,4,5,6-tetraoxypyrimidin; 2,4,5,6-primidinetetron; 1,3-Diazinan-2,4,5,6-tetron (IUPAC) dan asam Mesoxalylurea 5-oxobarbiturat. Aloxan adalah senyawa kimia tidak stabil dan senyawa hidrofilik. Aloxan memiliki tiga bentuk senyawa, yaitu aloksan anhidrat, aloksan monohidrat, dan aloksan tetrahidrat. Aloxan mudah larut dalam air, dalam air panas larutan berwarna kuning dan jika didinginkan menjadi tidak berwarna, dalam larutan air setelah mengenai kulit dalam beberapa waktu akan berwarna merah. Waktu paruh aloksan pada pH 7,4 dan suhu 37°C adalah 1,5 menit (Filipponi *et al.*, 2008).

2.5.1 Efek Aloxan

Aloxan memiliki bentuk molekul yang menyerupai glukosa. Saat aloksan diinduksikan ke tubuh tikus, maka reseptor GLUT 2 yang berada di dalam sel β pankreas akan mengenali aloksan sebagai glukosa. Aloxan akan dibawa menuju sitosol sel β pankreas. Hal ini menyebabkan aloksan akan mengalami reaksi redoks yang menghasilkan ROS dan superoksida (Lenzen, 2008).

Aloxan memiliki dua efek patologis yang berbeda yaitu selektif secara menghambat sekresi insulin yang diinduksi glukosa secara spesifik melalui penghambatan glukokinase, mensensor glukosa pada sel β dan menyebabkan keadaan diabetes yang mana tetap bergantung pada keadaan insulin di dalam tubuh sehingga dengan kemampuannya dapat

menginduksi ROS dan menghasilkan nekrosis sel β selektif (Lenzen, 2008).

Proses aloksan menginduksi respon glukosa secara selektif ditunjukkan dalam beberapa fase yaitu perubahan terbalik konsentrasi insulin, perubahan sel β secara struktural dilanjutkan dengan nekrosisnya sel β pankreas. Tahap pertama yang muncul dalam menit-menit awal pasca injeksi aloksan adalah hipoglikemik sementara yang berlangsung maksimal 30 menit. Hal ini terjadi karena adanya respon insulin sementara akibat penghambatan fosforilasi glukosa melalui penghambatan glukokinase (Rohilla dan Ali, 2012).

Fase kedua adalah terjadinya kenaikan kadar glukosa darah setelah 1 jam setelah administrasi aloksan. Fase ini adalah fase hiperglikemi pertama setelah sel β kontak dengan aloksan yang berlangsung 24 jam. Proses ini terjadi akibat toksisitas aloksan. Fase ketiga adalah fase hipoglikemik yang terjadi 4-8 jam kemudian dan bisa berlangsung beberapa jam. Proses ini akibat adanya aloksan yang menghancurkan organel sel seperti badan golgi dan mitokondria sehingga membran sel β pankreas ruptur. Fase keempat adalah fase hiperglikemik permanen setelah 24-48 jam kemudian (Rohilla dan Ali, 2012).

III. METODE PENELITIAN

3.1 Waktu dan Tempat

Penelitian dilaksanakan pada bulan Januari - Maret 2022 yang diawali dengan maserasi daun kersen di Laboratorium Kimia Organik, FMIPA, Universitas Lampung. Pemeliharaan hewan uji dilakukan di Unit Pengelolaan Hewan Percobaan, Jurusan Biologi, FMIPA, Universitas Lampung. Penginduksian aloksan, pemberian bahan uji ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura*) secara oral pada hewan uji, pembedahan yang dilakukan di Laboratorium Zoologi, Jurusan Biologi, FMIPA, Universitas Lampung. Proses pembuatan preparat histopatologi jantung yang dilakukan di Laboratorium Anatomi, Histologi, dan Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung.

3.2 Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian yaitu alat pemeliharaan mencit (tempat pakan, tempat minum, bak plastik dan kawat penutup sebanyak 25 buah). Alat ekstraksi (oven, *rotary evaporator*, blender, *corong Buchner*, dan kertas saring), set alat nekropsi (pinset, gunting, pins, papan bedah, tabung sampel, gelas arloji), *object glass*, *cover glass*, mikroskop, timbangan digital, jarum sonde, gelas ukur, erlenmeyer, sarung tangan, masker, spidol dan kamera untuk dokumentasi.

Bahan dalam penelitian adalah mencit jantan berumur 2-3 bulan dengan berat badan $\pm 30 - 40$ gram sebanyak 25 mencit yang diperoleh dari Balai Penyidikan dan Pengujian Veteriner (BPPV) Regional III Bandar Lampung. Bahan yang digunakan dalam memelihara mencit (minum, pakan mencit serta sekam padi), aloksan sebagai penginduksi hiperglikemia, etanol 96%, aquades, daun kersen (*Muntingia calabura*), Na-CMC 1%, serbuk Mg, HCL pekat, kloroform, pereaksi Meyer, Alkohol 70%, 96%, 100% (absolute), Xylol, formalin 10% untuk mengawetkan organ jantung, paraffin cair untuk filtrasi, pewarna preparat *Hematoxilen eosin* (HE) dan *aqua pro injection* sebagai pelarut aloksan.

3.3 Rancangan Penelitian

Penelitian ini termasuk ke dalam penelitian eksperimental dengan menggunakan desain Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang terdiri dari 5 kelompok perlakuan, dimana masing-masing perlakuan berisi 5 ulangan sebagai berikut :

1. Kelompok K(-) : Kelompok yang hanya diberi pakan dan minum
2. Kelompok K(+) : Kelompok yang diinduksi aloksan 160 mg/bb.
3. Kelompok P1 : Kelompok yang diinduksi aloksan 160 mg/bb dan ekstrak etanol daun kersen dengan dosis 300 mg/bb selama 14 hari secara oral.
4. Kelompok P2 : Kelompok yang diinduksi aloksan 160 mg/bb dan ekstrak etanol daun kersen dengan dosis 400 mg/bb selama 14 hari secara oral.
5. Kelompok P3 : Kelompok yang diinduksi aloksan 160 mg/bb dan ekstrak etanol daun kersen dengan dosis 500 mg/bb selama 14 hari secara oral.

Besar sampel yang digunakan dalam penelitian berdasarkan buku panduan penelitian WHO yang menyebutkan minimal 5 ekor mencit. Untuk menghitung besar sampel menggunakan rumus Federer (Federer, 1963) yaitu:

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

Keterangan :

Nilai t : jumlah perlakuan selama penelitian

Nilai n : jumlah pengulangan setiap kelompok perlakuan

Dari rumus di atas dapat dihitung besar sampel sebagai berikut :

T = 5, sehingga:

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

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

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

$$4n - 4 \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 19/4$$

$$n \geq 5$$

Pada penelitian ini besar sampel yang digunakan dalam setiap kelompok perlakuan sebanyak 5 ekor mencit. Sehingga jumlah sampel pada penelitian ini adalah 25 ekor mencit.

3.4 Pelaksanaan Penelitian

3.4.1 Persiapan Bahan Uji

Bahan uji yang digunakan berupa ekstrak daun kersen yang diuraikan sebagai berikut.

1. Dipilih daun kersen yang berwarna hijau tua, ditimbang dan dicuci dengan air.
2. Daun kersen dikering anginkan selama 24 jam, setelah itu potong kecil-kecil dan masukan ke dalam oven dengan suhu 50°C hingga kering.
3. Timbang daun kersen yang sudah kering kemudian haluskan dengan blender sampai berbentuk serbuk/ simplisia.
4. Maserasi serbuk /simplisia daun kersen dengan etanol 96% sebanyak 1L selama 3 X 24 jam.
5. Saring maserat dengan corong *buchner* hingga diperoleh filtrat. Peatkan filtrat dengan *rotary evaporator* pada suhu 50°C hingga diperoleh ekstrak kental, setelah itu masukan ke oven hingga diperoleh ekstrak dalam bentuk pasta dan larutkan dengan Na-CMC 1%.

3.4.2 Pengujian Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Kersen

Pengujian fitokimia bertujuan untuk mengetahui senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada suatu tanaman tersebut. Prosedur pengujian fitokimia tertera pada Tabel 2. (Hadi dan Permatasari, 2019).

Tabel 2. Uji Fitokimia Daun Kersen

Jenis Uji	Perlakuan	Indikator
Flavonoid	0,5 ml sampel + 0,5g serbuk Mg + 5 ml HCL pekat	Perubahan warna menjadi merah atau kuning dan terbentuk busa. Warna merah sekali : +++, merah sedang : ++, sedikit : +.
Alkaloid	0,5 ml sampel + 5 tetes kloroform + 5 tetes pereaksi Meyer (1g KI dilarutkan dalam 20 ml akuades dan ditambahkan 0,271 g HgCl ₂)	Perubahan warna menjadi putih kecoklatan dan terbentuknya endapan. Jumlah endapan banyak : +++, sedang : ++, sedikit : +.
Tannin	1 ml sampel + tetes larutan FeCl ₃	Perubahan warna hijau, biru kehijauan atau biru kehitaman, atau adanya endapan menunjukkan positif tannin. Jumlah endapan banyak : +++, Sedang : ++, sedikit : +
Saponin	0,5 ml sampel + 5 ml akuades, dikocok dengan kuat kemudian diamkan selama 30 detik.	Ketinggian busa 1cm dalam waktu 30 detik.

3.4.3 Pesiapan Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian adalah mencit jantan (*Mus musculus* L.) dengan jumlah 25 ekor yang berumur 2-3 bulan dengan berat badan $\pm 30 - 40$ gram. Mencit diperoleh dari Balai Penelitian dan Pengujian Veteriner (BPPV) Regional III, Bandar Lampung. Setelah itu mencit diaklimatisasi selama 1 minggu dengan tujuan agar mencit dapat beradaptasi dengan lingkungan kandang yang baru. Selama aklimatisasi mencit diberi pakan standar berupa pelet dan air minum secara *ad libitum*.

3.4.4 Penginduksian Aloksan

Penelitian ini menggunakan aloksan sebagai penginduksi hiperglikemia dengan dosis 160 mg/bb. Penggunaan dosis tersebut mengacu pada penelitian Nurfitri *et al.* (2018) yang mengatakan bahwa pemberian aloksan 160 mg/bb dapat membuat mencit menjadi hiperglikemia. Prosedur awal yang dilakukan dengan memuaskan mencit selama $\pm 6-8$ jam. Setelah dipuaskan mencit diukur kadar glukosa darah dengan menggunakan *glucometer*. Setelah luka ekor mulai kering atau sekitar 2 jam setelah pengukuran kadar gula darah, mencit diinduksi aloksan secara subkutan pada bagian tengkuk.

Sebelum diinduksi ke mencit, aloksan dilarutkan dengan 0,3 ml *aqua pro injection*. Setelah 24 jam penginduksian dilakukan pemberian air gula 5% sebanyak 0,3 ml secara oral. Hal ini bertujuan untuk mencegah terjadi hiperglikemia yang berlebihan. Setelah 5 hari penginduksian aloksan maka dilakukan pengukuran kadar gula darah mencit yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit dengan kadar glukosa darah ≥ 125 mg/dL, penentuan kadar glukosa darah ini didasarkan pada *International Diabetes Federation* yang menyatakan bahwa kadar glukosa darah ≥ 125 mg/dL sudah dikatakan hiperglikemia. Setelah mengalami peningkatan kadar glukosa darah, mencit diberi perlakuan ekstrak etanol daun kersen selama 14 hari secara oral.

3.4.5 Pemberian Ekstrak Etanol Daun Kersen

Ekstrak etanol daun kersen diberikan dengan dosis 300, 400, dan 500 mg/bb/hari selama 14 hari. Pemberian dosis tersebut mengacu pada penelitian Aligita *et al.*(2018) yang menyatakan bahwa ekstrak daun kersen dengan dosis 400 mg/bb/hari efektif dalam menurunkan kadar gula darah.

3.4.6 Nekropsi dan Pengambilan Sampel Organ

Pembedahan (nekropsi) dilakukan pada hari ke-14 atau di akhir penelitian. Nekropsi dilakukan setelah mencit dibius dengan kloroform. Jika mencit tidak bergerak lagi, mulai dilakukan pembedahan pada bagian ventral tubuh mencit secara vertikal. Spesimen dibuka perutnya dan diambil organ jantungnya. Jantung yang telah diambil segera difiksasi dengan larutan formalin 10%. Perbandingan volume spesimen dengan larutan formalin 1:10 guna mendapatkan hasil fiksasi yang sempurna. Kemudian organ jantung yang telah diambil tersebut di bawa ke Laboratorium Anatomi, Histologi, dan Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung untuk dibuat preparat histologinya, sehingga organ jantung tersebut dapat diamati.

3.5 Pembuatan Histologi Jantung

1. Histologi Jantung

Berdasarkan prosedur kerja Simanjuntak (2018) pembuatan sediaan histologis dengan metode parafin yaitu mulai dari seleksi bahan, fiksasi, dehidrasi, penjernihan, infiltrasi parafin, *embedding*, pemotongan, penempelan, deparafinasi, pewarnaan, penutupan serta pemberian label.

2. Teknik Pembuatan Slide

a. Fiksasi

Fiksasi merupakan dasar dari pembuatan sediaan histopatologi. Tujuan dari fiksasi adalah untuk mengawetkan jaringan agar mendekati ketika jaringan itu berada dalam tubuh, dan untuk mengeraskan jaringan terutama jaringan lunak agar memudahkan dalam proses pengirisan jaringan. Organ jantung yang telah dicuci dengan larutan NaCl 0,9% kemudian dimasukkan ke dalam formalin 10% pH 7.

b. *Trimming*

Trimming merupakan tahap yang dilakukan setelah fiksasi. Jaringan yang telah dipotong secara representatif dan telah difiksasi oleh formalin 10% selama lebih kurang 1 jam dicuci menggunakan air mengalir.

c. Dehidrasi

Proses ini bertujuan untuk mengeluarkan cairan yang terdapat dalam jaringan yang telah difiksasi sehingga nantinya jaringan diisi dengan parafin atau zat lainnya yang dipakai untuk membuat preparat. Proses ini dilakukan secara bertahap dengan memasukkan jaringan ke larutan alkohol (konsentrasi 70%-100%) sampai jaringan terendam, kemudian dimasukkan ke dalam oven suhu 60°C selama 30 menit. Setelah itu cairan dibuang dan jaringan dikeringkan dengan kertas saring. Proses ini dilakukan sebanyak 2 kali. Setelah itu dilanjutkan dengan proses pembersihan (*clearing*) menggunakan larutan *mix* yang terdiri dari campuran xylol:etanol (1:1) selama 30 menit dan larutan xylol selama 40 menit dilakukan sebanyak 2 kali.

d. *Embedding*

Setelah melalui proses dehidrasi, jaringan diimpregnasi menggunakan larutan parafin. Jaringan direndam dalam parafin cair pada oven dengan suhu 60°C selama 1 jam. Proses ini dilakukan sebanyak 2 kali. Parafin mempunyai keuntungan titik lebur yang rendah dan jaringan tidak mudah rapuh. Parafin yang titik lebur rendah biasanya dipakai untuk jaringan embrional. Kemudian jaringan dicetak menggunakan *base mold* (pembuatan blok parafin penanaman jaringan dalam kaset). *Base mold* dipanaskan dengan api bunsen kemudian jaringan dimasukkan dan diisi dengan parafin cair sampai menutupi seluruh permukaan cetakan. Kaset *embedding* diberi nomor, kemudian dipanaskan dengan api bunsen lalu ditutupkan di atas *base mold* dan dimasukkan ke dalam kulkas sampai dingin. Setelah dingin, dipisahkan *base mold* dan blok jaringan.

e. *Pemotongan (Cutting)*

Proses *cutting* dilakukan dalam ruangan dingin dengan alat mikrotom. Diletakan blok jaringan yang telah beku pada mikrotom, lalu dipotong dengan memutar kedua sisi mikrotom pada arah yang bersamaan, pita parafin yang sudah terbentuk dimekarkan pada air dingin kemudian di masukkan ke *waterbath* dengan suhu 56-58°C selama beberapa detik sampai mengembang sempurna. Selanjutnya pita parafin ditempatkan pada objek glass bersih dengan cara menyodok lembaran jaringan tersebut di dalam *water bath* kemudian diberi nomor. Setelah itu, objek glass dikeringkan dan dipanaskan pada inkubator (suhu 45°C) selama 1 jam sampai jaringan melekat sempurna.

f. *Staining*

Setelah jaringan melekat dengan sempurna, selanjutnya dilakukan pewarnaan slide dengan menggunakan teknik pewarnaan mayer

Hematosilin Eosin (HE). Hasil pewarnaan HE inti berwarna: biru / ungu dan sitoplasma berwarna: merah muda.

g. Pembacaan slide

Pembacaan slide dilakukan dengan memeriksa slide di bawah mikroskop cahaya dan mengamati perubahan yang terjadi pada serabut dan sel-sel otot jantung. Preparat histopatologi diamati di bawah mikroskop cahaya dengan perbesaran 400 kali, kemudian dicatat perubahan mikroskopis yang terjadi pada sel otot jantung tersebut.

3.6 Parameter Penelitian

3.6.1 Gambaran Histopatologi Jantung

Berbagai perubahan abnormal struktur histopatologi jantung mencit dapat dilihat dengan cara mengamati kerusakan jaringan pada preparat histologi jantung mencit pada seluruh kelompok perlakuan. Skoring histopatologi jantung tercantum pada Tabel 3 (Billingham *et al.*, 1978).

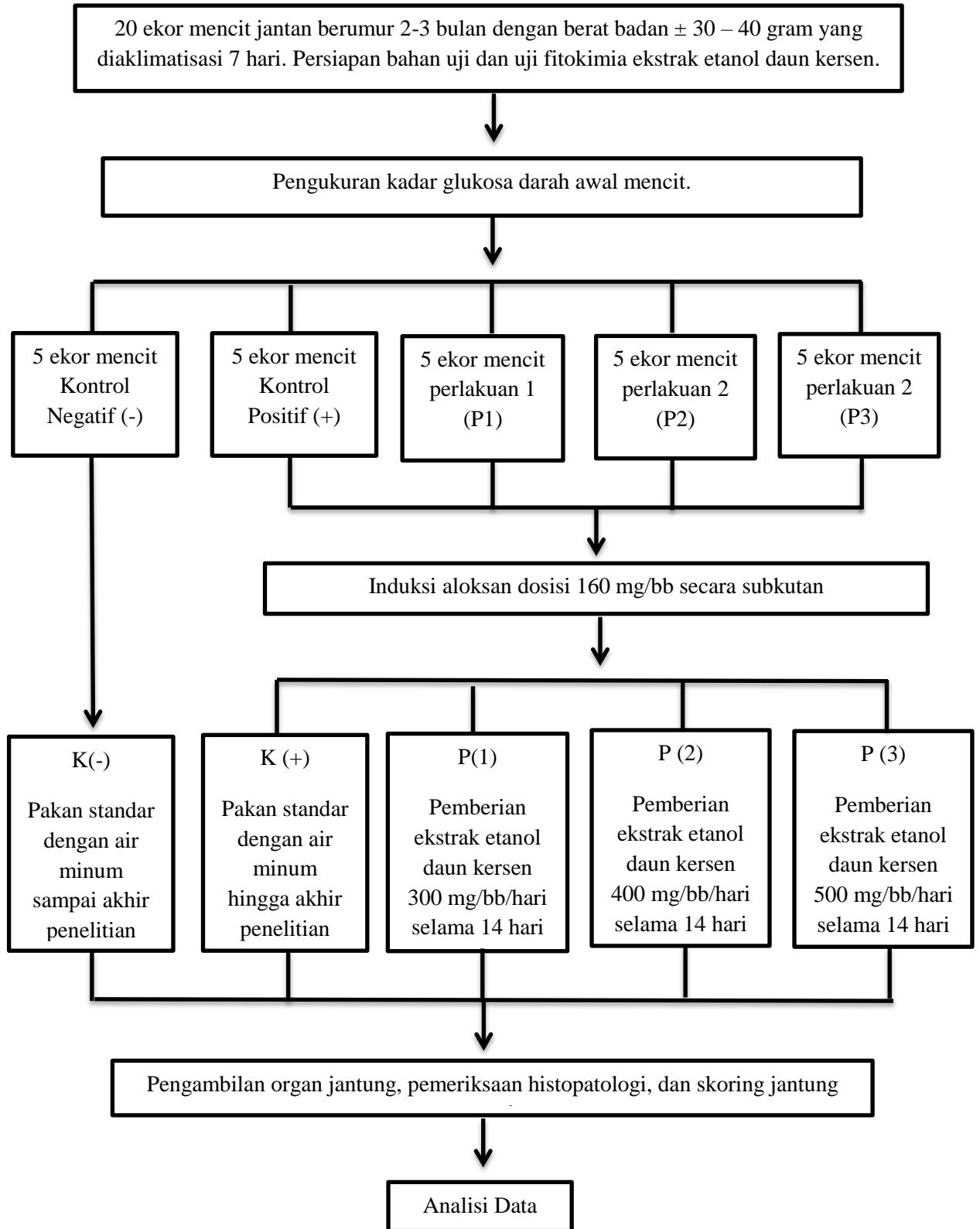
Tabel 3. Skoring Histopatologi Jantung

Skor	Keterangan
0	Tidak ditemukan perubahan histologis (normal)
0.5	Tidak sepenuhnya normal, tetapi tidak ditemukan adanya bukti kerusakan
1	Jumlah sel miosit nekrosis <5% dari seluruh miosit yang diamati
1.5	Jumlah sel miosit nekrosis 6-15% dari seluruh miosit yang diamati
2	Jumlah sel miosit nekrosis 16-25% dari seluruh miosit yang diamati, dimana nekrosis sel miosit terjadi pada satu fasikel (cluster)
2.5	Nekrosis sel miosit 26-35% dari seluruh miosit yang diamati, dimana beberapa di antaranya mengalami vakuolisasi
3	Nekrosis sel miosit >35% nekrosis terjadi merata di semua bagian (diffuse)

3.7 Analisis Data

Data hasil skoring kerusakan histopatologi jantung mencit dianalisis dengan uji statistik non-parametrik *Kruskall-Wallis* dengan taraf kepercayaan 95%. Setiap data yang diperoleh dari masing-masing kelompok uji dibandingkan dengan data yang diperoleh dari kelompok kontrol. Perbandingan yang dilakukan bertujuan untuk menganalisis perubahan yang terjadi pada otot jantung mencit diabetes kelompok uji dengan kelompok lain. Jika terdapat perbedaan, dilanjutkan dengan uji *post hoc Mann-Whitney* untuk mengetahui kelompok mana yang memiliki perbedaan (Ramadhani, 2014).

3.8 Diagram Alir



Gambar 10. Diagram Alir.

V. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan bahwa :

1. Pemberian ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura*) dapat memperbaiki tingkat kerusakan histopatologi sel otot jantung pada mencit (*Mus musculus* L.) yang diinduksi aloksan.
2. Dosis pemberian ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura*) 500 mg/bb/hari merupakan dosis terbaik dalam mempengaruhi perubahan histopatologi sel otot jantung mencit (*Mus musculus* L.) dengan peningkatan sel otot jantung sebesar >35%.

5.2 Saran

Untuk memperoleh hasil yang lebih baik, penulis menyarankan :

1. Melakukan penelitian ini lebih lanjut dengan dosis dan lama pemberian ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura*) yang lebih bervariasi untuk mengetahui dosis optimum dan dosis toksik ekstrak etanol daun kersen, serta pengaruhnya pada histopatologi otot jantung mencit (*Mus musculus* L.).
2. Melakukan kombinasi antara ekstrak etanol daun kersen dengan obat antidiabetes lain seperti taurin atau metformin untuk mendapatkan hasil yang lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Ajie, R.B. 2015. White Dragon Fruit (*Hylocerus undatus*) Potential as Diabetes Mellitus Treatment. *Jurnal Majority*, 4.1.
- Aligita W., E. Susilawati, I.K. Sukmawati, L. Holidayanti, and J. Riswanti. 2018. Antidiabetic Activities of *Muntingia calabura* L. Leaves Water Extract in Type 2 Diabetes Mellitus Animal Models. *The Indonesian Biomedical Journal*, Vol.10, No.2, p.165-70.
- Anderson, R.H., Razavi, R. and Taylor, A.M. 2004. Cardiac anatomy revisited. *Journal of Anatomy* 205:159–177.
- Andersen S, J.E Nielsen-Kudsk, V. Noordegraaf, A and F.S De Man. 2019. Right Ventricular Fibrosis: A Pathophysiological Factor in Pulmonary Hypertension, *Circulation*;139(2):269–285.
- Apriyanti, E. 2016. Efek Ekstrak Etanol Daun Kersen Terhadap Penghambatan Peningkatan Kadar Gula Darah Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar.
- Billingham, M.E., Mason, G.W., Bristow, M.R. and Daniels, J.R. 1978. Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphological changes. *Cancer Treatment Reports*. Vol.62:865-872.
- Boudina, S. and Abel, E.D. 2010. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 11:31–39.
- Cowell, R.L and R.D Tyler. 2002. Diagnostic Cytology and Hematology of The Horse. Mosby, Inc. Missouri.
- Dalimartha, S. 2008. *Ensiklopedia Tanaman Obat Indonesia*. Dinamika Media. Jakarta.
- Federer W.T. 1963. *Experimental Design: Theory and Application*. Macmillan. New York.
- Filipponi, P., Gregorio, F., Cristallini, S., Ferrandina, C., Nicoletti, I., and Santeusano, F. 2008. Selective impairment of pancreatic A cell suppression by glucose during acute alloxan – induced insulinopenia: in vitro study on isolated perfused rat pancreas.
- Glimn Lacy, J., and P.B. Kaufman. 2006. *Botany Illustrated (2nd ed.)*. Springer. New York.
- Golbidi, S., Ebadi, S.A. and Laher, I. 2011. Antioxidants in the treatment of diabetes. *Current Diabetes Reviews* 7:106–125.

- Guido, M.C., Marques, A.F., Tavares, E.R., Tavares de Melo, M.D., Salemi, V.M.C. and Maranhão, R.C., 2017. The Effects of Diabetes Induction on the Rat Heart: Differences in Oxidative Stress, Inflammatory Cells, and Fibrosis between Subendocardial and Interstitial Myocardial Areas. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*:1-11.
- Gruneberg, H. 1943. *The Genetics of the Mouse*. Cambridge University Press. London.
- Hadi K. and I. Permatasari. 2019. Uji Fitokimia Kersen (*Muntingia calabura* .L) Dan Pemanfaatannya Sebagai Alternatif Penyembuhan Luka. *SainsTeKes, Semnas MIPAKes UMRI*, Vol.1 Hal.22-31.
- Haki, M. 2009. Efek ekstrak daun talok (*Muntingia calabura* L.) terhadap aktivitas enzim SGPT pada mencit yang diinduksi karbon tetraklorida.[*Skripsi*]. F. Kedokteran. UNS. Surakarta.
- Hermaningsih, Y. 2017. Apoptosis Mechanisms and Its Examinations. *Proceeding Book Indonesian Society for Allergy and Immunology 9th National Congress*; Hal 219-226.
- Hernawati, S. 2014. Peran Apoptosis Secara Molekular Dalam Membunuh Sel Kanker. *Proceeding Book Renewal Of Medical Knowledge And Skills And Its Current Methods*; Hal.149-155.
- Heyne, K. 1987. *Tumbuhan Berguna Indonesia*, Volume II. Yayasan Sarana Wana Jaya: Diedarkan oleh Koperasi Karyawan, Badan Litbang Kehutanan. Jakarta.
- Hrapkiewicz, Karen, Lesley C., and Patricia Denison. 2013. *Clinical Laboratory Animal Medicine An Introduction* 4 th Ed. WILEY Blackwell: IOWA.
- Jemai, H., and Sayadi, S. 2015. Heart Histopathology and Oxidative Features in Diabetic Rats and Protective Effects of Oleuropein. *Advances in Bioscience and Biotechnology*. Vol.6(1):383-389.
- Joyce, F.F.K. 2007. *Pedoman Pemeriksaan Laboratorium dan Diagnostik*, Ed.6. EGC. Jakarta
- Kam, A., Y.P. Efendi, G.P. Decroli, and A. Rahmadi. 2019. *Diabetes Melitus Tipe 2*. Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Padang.
- Katz, A.M. 1990. Cardiomyopathy of Overload. *New England Journal of Medicine* 322:100–110.
- Kementerian Kesehatan RI. 2020. *Infodatin Diabetes Melitus*. Kementerian Kesehatan RI. Jakarta.
- Kesangke, J., Y.A Assa, and M.E Panuntu. 2015. Gambaran Kadar Glukosa Darah Sesaat Pada Dewasa Muda. *Jurnal e-Biomedik (eBM)*, Vol.3 No.3.
- Kitabchi, A.E., G.E Umpierrez, J.N Fisher, and B. Murphy. 2008. Thirty Years of Personal Experience in Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 93(5):1541-1552.

- Kumar, F., N Fausto, A.K Abas, R.S Cotran, and S.L Robbins. 2005. *Robbins and Cotran Pathologic Basic of Disease*. 7th Ed. Saunders. Philadelphia.
- Kumar, S. and Pandey, A.K. 2013. Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *The Scientific World Journal*.
- Kolar, F. R., V.S. Kamble, and G.B. Dixit. 2011. Phytochemical constituents and antioxidant potential of some underused fruits. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5(18), 2067-2072.
- Lathief, Y. 2016. Pengaruh Lama Fermentasi Dan Variasi Konsentrasi Daun Kersen Terhadap Total Asam, Ph Dan Aktivitas Antioksidan Kefir Air The Daun Kersen. [Skripsi]. Universitas Islam Negri Maulana Malik Ibrahim. Malang.
- Lenzen, S. 2008. The Mechanisms of Alloxan and Streptozotocin Induced Diabetes. *Diabetologia* 51. P 216-226.
- Maritim AC, RA Sanders, and JBW Iii. 2003. Diabetes, Oxidative Stress, and Antioxidants : A Review. *J Biochem Mol Toxicol*; 17(1):24–38.
- Mescher, Anthony L. 2015. *Junqueira's Basic Histology Text & Atlas* (14th ed.). McGraw-Hill Medical.
- Muhsi, A.M.A., Samsuri, N.L.E. Setiasih, and I.K. Berata. 2020. Kerusakan Secara Histopatologi Otot Jantung Tikus Putih Akibat Pemberian Tambahan Ragi Tape dalam Pakan. *Indonesia Medicus Veterinus*, 9(6): 920-929.
- Muliani, H. 2011. Pertumbuhan Mencit (*Mus Musculus L.*) Setelah Pemberian Biji Jarak Pagar (*Jatropha curcas L.*). *Buletin Anatomi dan Fisiologi* Vol. XIX, No. 1.
- Muttaqin, A. 2009. *Pengantar Asuhan Keperawatan Klien dengan Gangguan Sistem Kardiovaskular*. Penerbit Salemba Medika. Jakarta.
- Nabilah, R.A.S., W. Winarsih, and M. Agil. 2019. Pengaruh Ekstrak Air Daun Kersen Terhadap Gambaran Histopatologi Jantung Mencit Yang Diberi Minumam Ringan Tinggi Fruktosa. *Veterinary Clinic Reproduction and Pathology*. IPB University.
- Nabyl, R.A. 2009. *Panduan Hidup Sehat: Mencegah dan Mengobati Diabetes Mellitus*. Aulia Publishing. Yogyakarta.
- Nirwana, A.P. 2015. Aktivitas antiproliferasi ekstrak etanol daun benalu kersen (*Dendrophthoe pentandra* I. Miq.) Terhadap Kultur Sel Kanker Nasofaring (*Raji Cell Line*). [Tesis]. UNS. Surakarta.
- Nugroho B.A, and Puwaningsih E. 2004. Pengaruh diet ekstrak rumput laut (*Eucheuma* sp.) terhadap kadar glukosa darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) hiperglikemik. *Media Medika Indonesia* Vol.39 No. 3, 154 – 60.
- Nugroho, A. 2012. Efektivitas seduhan daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap kadar enzim endogen superoksida dismutase (SOD) padatikus diabetes mellitus yang diinduksi streptozotocin-nicotinamide (STZ-NA). *Jurnal Kedokteran Universitas Muhammadiyah*, 1-12.

- Nugroho R.A. 2018. *Mengenal Mencit Sebagai Hewan Laboratorium*. Mulawarman University Press. Samarinda.
- Nurholis and Saleh, I. 2019. Hubungan Karakteristik Morfologi Tanaman Kersen (*Muntingia calabura*). *AGROVIGOR* 12 (2): 47 – 52.
- Nurfritri W.A., E.L. Widiastuti, and E.N. Cahyani. 2018. Efek Ekstrak Metanol Daun Jeruju (*Acanthus ilicifolius* L.) Serta Buah Jeruju Dan Taurin Dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah Dan Kolesterol Serta Fertilitas Mencit Jantan (*Mus musculus*) Yang Diinduksi Aloksan. *Prosiding Seminar Nasional Tumbuhan Obat Indonesia ke-55*. Hal 267-275.
- Noorhamdani, Y. and Rosalia. 2014. Uji Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura*) Sebagai Antibakteri Terhadap Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Secara in Vitro. *Jurnal Laboratorium Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya*. Malang.
- Permatasari, D.A., A. Kartikadewi, A. Rohmani, and N. Yazid. 2020. Kersen Leaf (*Muntingia calabura* L.) Extract Prevents Gastric Damage of Wistar Rats Exposed to 40% Ethanol. *Jurnal Sainika Medika*. Vol. 16 No. 2.
- PIMNAS29. *Potensi Ekstrak Metanol Daun Kersen (Muntingia Calabura L.) sebagai Terapi Kanker Kolorektal*, <http://pimnas29.ipb.ac.id/index.php/2016/09/05/potensi-ekstrak-metanol-daun-kersen-muntingia-calabura-l-sebagai-terapi-kanker-kolorektal/>, diakses pada 24 Oktober 2021, pukul 16.00 WIB.
- Price and Wilson. 1995. *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. Ed.4. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Puspitasari, A. D., and R.L. Wulandari. 2017. Aktivitas Antioksidan dan Penetapan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etil Asetat Daun Kersen (*Muntingia calabura*). *Jurnal Pharmascience*, Vol .04, No.02, hal: 167 – 175.
- Rohilla, A., and S. Ali. 2012, Alloxan Induced Diabetes: Mechanism and Effect. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*. Vol. 3 No. 2.
- Ramadhani, A D. 2014. Pengaruh Ekstrak Kloroform Daun Ki Koneng (*Arcangelisia flava*) Terhadap Histopatologi Jantung Tikus Jantan Galur Wistar yang Dipapar Doksorubisin. [Skripsi]. Universitas Jember. Jember.
- Sadli, Nurul Wahyu, Utami, and Ima Sari. 2015. *The Cytotoxic Activity Of Ethylacetatefraction Of Kersen (Muntingia Callabura L) Leaves Agains Larvae Shrimp Artemia Salina Leach*. 15(2), 42.
- Salbahaga, D.P., I.K.E. Supartika, and I.K. Berata I.K. 2012. Distribusi Lesi Negri's Bodies dan Peradangan pada Otak Anjing Penderita Rabies di Bali. *Indonesia Medicus Veterinus* 1(3): 352-360.
- Simajuntak, A. 2018. Gambaran Histologis Aorta Jantung Mencit (*Mus musculus* L.) Jantan Setelah Pemberian Ekstrak Metanol Biji Pare (*Momordicacharantia* L.) Dan DMPA. [Skripsi]. Universitas Sumatera Utara. Medan.

- Sharma, P., Jha, A.B., Dubey, R.S. and Pessaraki, M. 2012. Reactive Oxygen Species, Oxidative Damage, and Antioxidative Defense Mechanism in Plants under Stressful Conditions. *Journal of Botany*, Volume 2012, Hal 1-26.
- Sholikah T.A, S. Wulandari, T.R.H Kusuma, and Muthmainah. 2021. Efek Kardioprotektif Ekstrak Daun Kenikir (*Cosmos Caudatus* Kunth.) pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Model Diabetes Mellitus. *SMedJour*, 4 (1) : 29 - 37
- Smith, B. J. and S. Mangkoewidjojo. 1988. *Pemeliharaan, Pembiakan dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis Indonesia*. University Press, Jakarta.
- Soelistijo, S.A., Novida, H., Rudijanto, A. and Soewondo, P. 2015. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe II di Indonesia. PB. PERKENI.
- Steenis, Van C.G.G.J., G.D. Hoed, and P.J. Eyma. 2008. *Flora, Cetakan ke-12*. PT. Pradnya Paramita. Jakarta.
- Sudoyo A.W, B. Setiyohadi, I. Alwi, M. Simadibrata, and S. Setiati. 2007. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Jilid III. Edisi ke-4. Jakarta: Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI. hlm. 1894-6.
- Sudoyo A.W, B. Setiyohadi, I. Alwi, M. Simadibrata, and S. Setiati. 2009. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Edisi ke-5. Iterna Publishing. Jakarta.
- Sumadewi, N. L. U., 2011. *Isolasi Senyawa Tanin dan Uji Efek Hipoglikemik Ekstrak Kulit Batang Bungur (Lagerstroemia Speciosa Pers.) terhadap Darah Mencit yang Diinduksi Aloksan*. Unud Library. Bali, Indonesia.
- Surjowardojo, P., I. Sarwiyono, Thohari, and A. Ridhowi. 2014. Quantitative and qualitative phytochemicals analysis of *Muntingia calabura*. *Journal of Biology, Agriculture and Healthcare*, 4(16), 84-88.
- Texas Heart Institute. 2021. Heart Anatomy, <https://www.texasheart.org/heart-health/heart-information-center/topics/heart-anatomy/>, diakses pada 28 November 2021, pukul 16. 20 WIB.
- Tukayo, B.L.A., D.R. Titihalawa, and M. F. Paepadaseda. 2018. Rebusan Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Menurunkan Glukosa Darah Pada Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). *Jurnal Gema Kesehatan*, Vol.10, No.1.
- Volpe, J.K. and Makaryus, A.N. 2018. *Anatomy, Chest, Heart and Pericardial Cavity*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Waspadji, S.S. 2007. *Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu*. FKUI. Jakarta.
- Watkins, D., S.J. Cooperstein, and A. Lazarow. 2008. Effect of alloxan on permeability of pancreatic islet tissue in vitro. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, Vol. 207, No. 2.

- World Health Organization. 1999. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Departement of Noncommunicable Disease Surveillence. Geneva.
- Yuliani F., F. Oenzil, and D. Iryani. 2014. Hubungan Berbagai Faktor Risiko Terhadap Kejadian Penyakit Jantung Koroner Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 3(1).
- Yuzammi, J.R. Witono, S. Hidayat, T. Handayani, Sugiarti, S. Mursidawati, T. Triyono, I.P. Astuti, Sudarmono and H. Wawangningrum. 2009. *Ensiklopedia Flora*. PT. Kharisma Ilmu. Bogor.
- Zachary, J.F. and M.D McGavin. 2012. *Pathologic Basis of Veterinary Disease*, 5th Ed. Elsevier, Inc.Missouri.
- Zahroh, R. 2016. Pemberian Rebusan Daun Kersen Menurunkan Kadar Glukosa Darah Pasien Diabetes Tipe 2 (Influence Of The Cherry Decoction Leaves Decrease In Blood Glucose Levels). *Journals of Ners Community*.
- Zatz, R. and Brenner, B.M. 1986. Pathogenesis of diabetic microangiopathy. The hemodynamic view. *The American Journal of Medicine* 80:443–453.