

**UJI EFEK ANTI HIPERGLIKEMIA EKSTRAK DAUN SIRSAK (*Annona muricata* L.) TERHADAP HISTOLOGI HATI MENCIT (*Mus musculus* L.)
YANG DIINDUKSI GLUKOSA**

(Skripsi)

Oleh

Muammar Ihsan Hawari

1517021100



JURUSAN BIOLOGI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMPUNG

2022

**ANTI-HYPERGLYCEMIA EFFECT TEST OF SOURSOP LEAF EXTRACT
(*Annona muricata* L.) AGAINST THE HISTOLOGY OF LIVER MICE (*Mus
musculus* L.) THE INDUCED GLUCOSE**

Muammar Ihsan Hawari

Department of Biology

Faculty of Mathematics and Natural Sciences, University of Lampung

ABSTRACT

*Blood glucose levels are a very important factor for the smooth work of the body. When the blood glucose level in the body is too high, it will affect the liver organs. This study aims to find out whether the antihyperglycemic content of soursop leaves (*Annona muricata* L.) can have an effect on reducing hepatocyte cell necrosis in the liver organs of mice (*Mus musculus*) due to high blood glucose levels from the influence of 50% glucose induction. This study used the Complete Randomized Design (CRD) method. 20 male mice were divided into 5 treatment groups and 4 repetitions, namely the treatment (P1, P2, and P3) given doses of soursop leaf extract of 250, 500, and 750mg/kgbw, as well as the control group (K- and K+) which were given CMC 0.5% and glibenclamide respectively. The data obtained from this study were taken from slices of mice liver preparations observed around the central vein under a microscope with a magnification of 40x, then analyzed statistically with one-way ANOVA (Analysis of variance) to determine the difference between the treatment and control groups. Data collection was taken after 14 days since the mice were given glucose and soursop leaf extract. The data taken showed significant differences between the K+ (glibenclamide) group and the K- group (CMC 0.5%) and the P1 treatment (250mg/kgbw) showed not very significant results with the K+ (glibenclamide) group, but had significant results with the P2 (500mg/kgbw) and P3 (750mg/kgbw) treatment groups. The conclusion of this study is that the concentration of soursop leaf extract can prevent hepatocyte cell necrosis in the liver mice, with the best dose, namely in the P3 treatment (750mg / kgbw).*

Keywords: *Hyperglycemia, soursop leaf extract, necrosis, glucose, mice, *Annona muricata* L, *Mus musculus* L.*

UJI EFEK ANTI HIPERGLIKEMIA EKSTRAK DAUN SIRSAK (*Annona muricata* L.) TERHADAP HISTOLOGI HATI MENCIT (*Mus musculus* L.) YANG DIINDUKSI GLUKOSA

Muammar Ihsan Hawari

Jurusan Biologi

Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung

ABSTRAK

Kadar glukosa darah merupakan faktor yang sangat penting untuk kelancaran kerja tubuh. Ketika kadar glukosa darah pada tubuh terlalu tinggi maka akan berpengaruh terhadap organ hati. Pada penelitian kali ini bertujuan untuk mengetahui apakah kandungan antihiperглиkemia daun sirsak (*Annona muricata* L.) dapat berpengaruh dalam menurunkan nekrosis sel hepatosit pada organ hati mencit (*Mus musculus*) akibat kadar glukosa darah tinggi dari pengaruh induksi glukosa 50%. Penelitian ini menggunakan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL). 20 ekor mencit jantan dibagi atas 5 kelompok perlakuan dan 4 pengulangan, yaitu perlakuan (P1, P2, dan P3) diberikan dosis ekstrak daun sirsak sebanyak 250, 500, dan 750mg/kgBB, serta kelompok kontrol (K- dan K+) yang masing-masing diberikan CMC 0,5% dan glibenklamid secara oral. Data yang didapatkan dari penelitian ini diambil dari irisan preparat hati mencit yang diamati disekitar vena sentralis dibawah mikroskop dengan perbesaran 40x, lalu dianalisis secara statistik dengan *one way ANOVA (Analysis of variance)* untuk mengetahui adanya perbedaan antara kelompok perlakuan dan kontrol. Pengambilan data diambil setelah 14 hari semenjak mencit diberikan glukosa dan ekstrak daun sirsak. Data yang diambil menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kelompok K+ (glibenklamid) dengan kelompok K- (CMC 0,5%) serta pada perlakuan P1 (250mg/kgBB) menunjukkan hasil yang tidak terlalu signifikan dengan kelompok K+(glibenklamid), namun memiliki hasil yang signifikan dengan kelompok perlakuan P2 (500mg/kgBB) dan P3 (750mg/kgBB). Simpulan dari penelitian ini yaitu konsentrasi ekstrak daun sirsak dapat mencegah terjadinya nekrosis sel hepatosit pada hati mencit, dengan dosis yang paling baik yaitu pada perlakuan P3 (750mg/kgBB).

Kata kunci: Hiperглиkemia, ekstrak daun sirsak, nekrosis, glukosa, mencit, *Annona muricata* L, *Mus musculus* L.

**UJI EFEK ANTI HIPERGLIKEMIA EKSTRAK DAUN SIRSAK (*Annona muricata L.*) TERHADAP HISTOLOGI HATI MENCIT (*Mus musculus L.*)
YANG DIINDUKSI GLUKOSA**

Oleh

MUAMMAR IHSAN HAWARI

Skripsi

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar

SARJANA SAINS

Pada

Jurusan Biologi

Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



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

Judul Skripsi : **UJI EFEK ANTI HIPERGLIKEMIA EKSTRAK
DAUN SIRSAK (Annona muricata L.)
TERHADAP HISTOLOGI HATI MENCIT (Mus
musculus L.) YANG DIINDUKSI GLUKOSA**

Nama Mahasiswa : **Muhammad Ihsan Hawari**

Nomor Pokok Mahasiswa : **1517021100**

Jurusan : **Biologi**

Fakultas : **Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam**



Pembimbing I

Dr. Hendri Busman, M. Biomed.
NIP. 19590101 198703 1 001

Pembimbing II

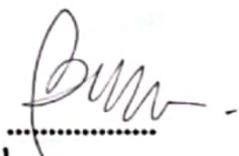
Endang L. Widiastuti, Ph. D.
NIP. 19610611 198603 2 001

2. Ketua Jurusan Biologi

Dr. Jani Master, S. Si., M. Si.
NIP. 19830131 200812 1 001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : Dr. Hendri Busman, M.Biomed. 

Sekretaris : Endang Linirin Widiastuti, Ph.D. 

Penguji
Bukan Pembimbing : Dr. Endah Setyaningrum, M.Biomed. 

2. Dekan Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam



Dr. Eng. Satripto Dwi Yuwono, S.Si., M.T
NIP. 197407052000031001

Tanggal lulus ujian skripsi : 04 Agustus 2022

RIWAYAT HIDUP



Penulis yang memiliki nama lengkap Muammar Ihsan Hawari dilahirkan di Bandar Lampung, 27 Agustus 1997. Penulis merupakan anak pertama dari tiga bersaudara dari pasangan Bapak Rahmad Nur SH. Dan Ibu Yesi Susanti. Penulis menempuh Pendidikan pertama di Sekolah Dasar (SD) Negeri 1 Way Mengaku Lampung Barat pada tahun 2003 – 2009. Penulis melanjutkan Sekolah Menengah Pertama (SMP) di SMP Negeri 1 Liwa pada tahun 2009 – 2012 dan menyelesaikan Sekolah Menengah Atas (SMA) di SMA Negeri 1 Liwa pada tahun 2012 – 2015. Pada tahun 2015 penulis melanjutkan pendidikannya sebagai mahasiswa pada Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN).

Selama menjadi mahasiswa, penulis telah melaksanakan Kerja Praktik (KP) di Pembibitan Subbidang Registrasi dan Pembibitan Pusat Konservasi Tumbuhan Kebun Raya-LIPI Bogor pada bulan Juli hingga Agustus 2018 dengan judul **“Perbanyakkan Stek Batang Kumis Kucing (*Orthosiphon sp.*) pada Berbagai Media Tanam di Pembibitan Subbidang Registrasi dan Pembibitan Pusat Konservasi Tumbuhan Kebun Raya-LIPI”**. Penulis ini juga telah melaksanakan Kuliah Kerja Nyata (KKN) di Desa Ketapang, Kecamatan Sungkai Selatan, Kabupaten Lampung Utara pada bulan Januari hingga Februari 2019.

Penulis adalah seorang yang aktif dalam organisasi internal kampus yaitu Paduan Suara Mahasiswa (PSM) Universitas Lampung dengan 2 periode masa jabatan sebagai Koordinator Perlengkapan pada periode pertama (2016/2017) dan Koordinator Artistik pada periode kedua (2017/2018). Organisasi tersebutlah yang

mengantarkan penulis menjadi mahasiswa yang berprestasi baik tingkat Nasional maupun Internasional. 5th Bali International Choir Festival (BICF) adalah kompetisi pertama yang diikuti oleh penulis pada tahun 2016 di Bali dengan raihan 1 medali perak dan 1 medali emas, lalu pada tahun yang sama penulis juga mengikuti kompetisi Paduan Suara Mahasiswa Gerejawi (PESPARAWI) Nasional ke-XIV di Medan, Sumatera Utara dan mendapat raihan 2 medali emas dalam 2 kategori, lalu pada tahun berikutnya penulis mengikuti 6th Bali International Choir Festival (BICF) dengan raihan 1 medali perak. Medali-medali tersebutlah yang membuat penulis semakin lebih baik dan selalu mengharumkan nama Universitas Lampung.

MOTTO

“Menaklukkan rasa takut adalah awal dari kebijaksanaan”

-Bertrand Russell.

“Whatever happens tomorrow you must promise me one thing. That you will stay who you are. Not a perfect soldier, but a good man”

-Captain America.

“Cobalah banyak hal, lalu pegang erat apa yang baik”

-John Locke

“Kita memiliki Allah yang maha melihat, tempat meminta bantuan dan kemudahan. Perbanyak shalat, dzikir, dan istighfar maka kemudahan akan datang”

-Ayahanda ku tersayang.

PERSEMBAHAN

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah, puji syukur kehadiran Allah SWT yang maha pengasih dan penyayang atas segala berkat, rahmat, dan nikmat yang telah diberikan, serta kekuatan, kesehatan, dan kesabaran selama saya mengerjakan skripsi ini. Dengan ketulusan dan keikhlasan hati kupersembahkan karyaku berupa skripsi ini sebagai rasa syukur kepada Allah SWT atas kemampuan dan ilmu yang diberikan.

Shalawat serta salam selalu tercurahkan untuk junjungan Nabi Muhammad SAW.

Kepada orang tua ku **Ayahanda Rahmad Nur** dan **Ibunda Yesi Susanti**, dengan penuh rasa cinta, kasih, dan sayang, dengan ridha dan restu kalian, anakmu bisa sampai dititik ini. Terimakasih atas segala bentuk semangat, upaya, dan do'a yang sudah kalian berikan selama ini.

Teruntuk kedua adikku yang aku banggakan **Rafli Ainul Fiqran** dan **Tasya Nur Salsabila**, terimakasih atas motivasi dan dukungan kalian untuk terus menggapai semua hal yang ingin diwujudkan dimasa depan. Semoga Langkah kita selalu diridhai oleh Allah SWT, serta selalu diberikan yang terbaik.

SERTA

Seluruh Tenaga Pendidik tanpa tanda jasa yang selalu saya hormati dan banggakan.

Almamater Tercinta, Universitas Lampung.

SANWACANA

Assalamualaikum, wr, wb.

Alhamdulillahirabbil alamin, segala puji dan syukur saya heturkan kepada Allah SWT yang tiada hentinya melimpahkan segala bentuk rezeki dan nikmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul "***UJI EFEK ANTI HIPERGLIKEMIA EKSTRAK DAUN SIRSAK (Annona muricata L.) TERHADAP HISTOLOGI HATI MENCIT (Mus musculus L.) YANG DIINDUKSI GLUKOSA***" ini sebagai salah satu syarat dalam memperoleh gelar Sarjana Sains pada Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung.

Selama proses penulisan skripsi ini, penulis sangat menyadari keterbatasan ataupun kekurangan dalam segi kemampuan maupun pengetahuan yang penulis miliki, sehingga pada prosesnya penulis menerima banyak bantuan dan dukungan, berupa bimbingan, arahan, kritik dan saran, serta Kerjasama dari berbagai pihak sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan sebagaimana mestinya. Untuk itu pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Dr. Hendri Busman, M.Biomed. selaku Pembimbing I, terimakasih atas perhatian, arahan, masukan, saran, dan nasihat yang membangun dan bimbingannya dalam proses penyelesaian skripsi ini.
2. Ibu Endang Linirin, Ph.D. selaku Pembimbing II, terimakasih atas perhatian, arahan, masukan, saran dan nasihat yang membangun dan bimbingannya selama proses penyelesaian skripsi ini.

3. Ibu Dr. Endah Setyaningrum, M.Biomed. selaku Penguji, terimakasih ibu atas masukan, saran, dan nasihat yang membangun dan bimbingannya dalam penyelesaian skripsi ini.
4. Ibu Dr. Sri Wahyuningsih, M.Si. selaku Pembimbing Akademik, terimakasih atas semangat, arahan, nasehat, saran dan dukungan yang membangun hingga skripsi ini selesai.
5. Ibu Dr. Kusuma Handayani, M.Si. Selaku Ketua Program Studi S1 Biologi FMIPA Unila, terimakasih banyak atas dukungan, saran dan kepedulian ibu terhadap setiap mahasiswa biologi selama ini.
6. Bapak Drs. M. Kanedi. M.Si. Selaku Ketua Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam 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 dan Ibu Dosen serta seluruh staff Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung yang telah banyak berjasa bagi seluruh mahasiswa.
9. Kedua Orangtuaku, Ayahku Rahmad Nur, S.H, dan Ibuku Yesi Susanti. Terimakasih atas segala dukungan materil, moral, nasihat, do'a, dan dukungan yang tak henti-hentinya selama ini.
10. Adik Laki-lakiku Rafli Ainul Fiqran, dan Adik Perempuan ku Tasya Nur Salsabila atas dukungan dalam menyelesaikan skripsi ini.
11. Tim Penelitian mencil, Gusti Putu Okapanji Reza Kusuma dan Kurniawan Dwi yang telah bekerja sama dalam melaksanakan penelitian ini agar berjalan dengan lancar sebagaimana mestinya.
12. Teman-teman KP, Andre Cahyo Nugroho dan Windra Aya Sophia, terimakasih atas kebersamaan selama menjalani Kerja Praktik.
13. Teman-teman KKN terimakasih atas segala bentuk kerjasama, dan segala bentuk kepercayaan yang kalian berikan selama Kuliah Kerja Nyata.
14. Teman-teman seangkatanku yang turut membantu dalam kelancaran skripsi ini.
15. Kakak -kakak, teman seangkatan serta adik-adikku di organisasi Paduan Suara Mahasiswa Universitas Lampung yang turut memberikan semangat dan dukungannya selama ini. Terimakasih untuk semua waktunya,

kerjasama, pengalaman, moment dan segala hal yang telah kalian berikan, saya berterimakasih banyak karena telah dipertemukan dengan orang-orang hebat seperti kalian disaat masa perkuliahan ini berjalan.

16. Kakakku Santri Pratama dan Erangga Julio, Om Naufal Adjie Riantama, Gitaris handal Muhammad Arif Diyaur Rofiq, Adik Annisa Ramadhana N.D. Terimakasih atas segala bentuk kebersamaan yang telah diberikan sehingga banyak sekali hal yang bisa saya pelajari dari kalian dalam menjadi sosok teman yang ingin terus belajar tentang banyak hal dan berguna bagi satu sama lain.
17. Sahabat-sahabatku Gusti Putu Okapanji Reza Kusuma, Habibi Duarsa, terimakasih atas waktu *losestreak* yang kalian berikan, itu sungguh memotivasi saya.
18. Seluruh teman-temanku yang tidak dapat disebutkan satu-persatu yang telah memberikan kritik, saran, serta masukan dan semangat.
19. Seluruh teman-teman seangkatanku 2015, terimakasih atas kebersamaannya selama masa perkuliahan.

Semoga segala kebaikan dan pertolongan yang telah diberikan mendapatkan balasan yang lebih dari yang Maha Kuasa, Aamiin.

Akhir kata, semoga penulisan skripsi ini dapat memberikan manfaat serta pengetahuan baru kepada diri sendiri dan setiap orang yang membacanya.

Bandar Lampung, 4 Agustus 2022

Penulis,

Muammar Ihsan Hawari

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama Mahasiswa : **Muammar Ihsan Hawari**
NPM : 1517021100
Jurusan : Biologi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Perguruan Tinggi : Universitas Lampung

Menyatakan dengan sesungguhnya dan sejujurnya, bahwa skripsi saya berjudul:

**“Uji Efek Anti Hiperglikemia Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.)
Terhadap Histologi Hati Mencit (*Musmusculus* L.) Yang Diinduksi Glukosa”**

Adalah benar karya saya sendiri, baik gagasan, metode, hasil, dan analisisnya. Selanjutnya saya juga tidak keberatan jika sebagian atau seluruh data di dalam skripsi tersebut digunakan oleh dosen dan atau program studi untuk kepentingan publikasi, sepanjang nama saya disebutkan.

Jika di kemudian hari terbukti pernyataan saya ini tidak benar, saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar sarjana maupun tuntutan hukum.

Bandar Lampung, 26 Oktober 2022

Yang Menyatakan,



Muammar Ihsan Hawari
1517021100

DAFTAR ISI

	Halaman
SAMPUL DEPAN	i
ABSTRACT	ii
ABSTRAK	iii
HALAMAN JUDUL DALAM	iv
HALAMAN PERSETUJUAN	v
HALAMAN PENGESAHAN	vi
RIWAYAT HIDUP	vii
MOTTO	ix
HALAMAN PERSEMBAHAN	x
SANWACANA	xi
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI	xiv
I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	2
1.3. Tujuan Penelitian.....	2
1.4. Manfaat Penelitian.....	2
1.5. Kerangka Pemikiran	3
1.6. Hipotesis.....	3
II. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1. Definisi Glukosa.....	4
2.2. Anatomi Hati.....	5
2.3. Histologi Hati.....	7
2.4. Fisiologi Hati.....	9

2.5.	Sel Hepatosit.....	10
2.6.	Nekrosis Sel.....	11
2.7.	Hiperglikemia.....	12
2.8.	Klasifikasi Tanaman Sirsak.....	12
2.9.	Deskripsi Mencit.....	14
2.10.	Klasifikasi Mencit.....	15
III. METODE PENELITIAN.....		17
3.1.	Waktu dan Tempat.....	17
3.2.	Alat dan Bahan.....	17
3.2.1.	Alat.....	17
3.2.2.	Bahan.....	18
3.3.	Metode Penelitian.....	18
3.3.1.	Persiapan Hewan Uji.....	18
3.3.2.	Pembuatan Ekstrak Daun sirsak (<i>annona muricata</i> L.).....	18
3.3.3.	Pembuatan Larutan Glukosa 50%.....	18
3.3.4.	Pembuatan Suspensi Glibenklamid.....	19
3.3.5.	Pemberian perlakuan.....	19
3.4.	Analisis Data.....	19
3.5.	Diagram alir Penulisan.....	20
V. KESIMPULAN DAN SARAN.....		21
5.1.	Kesimpulan.....	21
5.2.	Saran.....	21
DAFTAR PUSTAKA.....		22

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Anatomi Hepar Mencit	7
Gambar 2. Daun dan Buah Sirsak	13
Gambar 3. Mencit percobaan laboratorium	14
Gambar 4. Diagram Alir Penelitian.....	20

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kadar glukosa darah merupakan faktor yang sangat penting untuk kelancaran kerja tubuh. Karena pengaruh berbagai factor dan hormone insulin yang dihasilkan kelenjar pankreas, sehingga hati dapat mengatur kadar glukosa dalam darah. Bila kadar glukosa dalam darah meningkat sebagai akibat naiknya proses pencernaan dan penyerapan karbohidrat, maka oleh enzim-enzim tertentu glukosa dirubah menjadi glikogen. Proses ini hanya terjadi di dalam hati dan dikenal sebagai glikogenesis. Sebaliknya bila kadar glukosa menurun, glikogen diuraikan menjadi glukosa. Proses ini dikenal sebagai glikogenolisis, yang selanjutnya mengalami proses katabolisme menghasilkan energy (dalam bentuk energi kimia, ATP). Kadar normal glukosa puasa dalam darah adalah 70–110 mg/dl (Koestadi, 1989).

Diabetes melitus merupakan suatu keadaan yang disebabkan oleh gagalnya pengaturan gula darah. Diabetes melitus merupakan penyakit kronik yang disebabkan oleh ketidakmampuan organ pankreas untuk memproduksi hormone insulin dalam jumlah yang cukup, tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang telah dihasilkan oleh pankreas secara efektif, ataupun dapat disebabkan oleh gabungan dari kedua hal tersebut. Penderita diabetes melitus yang tidak terkontrol akan terjadi peningkatan kadar glukosa darah yang disebut hiperglikemia. Hiperglikemia yang berlangsung dalam waktu lama akan menyebabkan kerusakan serius pada sistem tubuh, terutama pada saraf dan pembuluh darah (Dawn, 2000).

Daun sirsak memiliki kandungan kimia berupa alkaloid, tannin, dan beberapa kandungan lainnya termasuk senyawa *annonaceous acetogenins*. *Annonaceous acetogenins* merupakan senyawa yang memiliki potensi sitotoksik. Senyawa sitotoksik merupakan senyawa yang dapat bersifat toksik untuk menghambat dan menghentikan pertumbuhan sel kanker (Mardiana, 2011). Kandungan senyawa dalam daun sirsak antara lain steroid/terpenoid, flavonoid, kumarin, alkaloid, dan tanin. Senyawa flavonoid berfungsi sebagai antioksidan untuk penyakit kanker, anti mikroba, anti virus, pengatur fotosintetis, dan pengatur tumbuh (Robinson, 1995). Pada daun sirsak, telah ditemukan 18 jenis *annonaceous acetogenin* dan telah terbukti secara *in vitro* bersifat sitotoksik. Daun sirsak memiliki sifat toksik yang tinggi terhadap sel kanker ovarium, serviks, dan sel kanker kulit pada dosis rendah. *Acetogenins* sering disebut sebagai inhibitor I atau penghambat pertumbuhan sel kanker paling kuat (Zuhud, 2011).

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang didapatkan rumusan masalah “Apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak terhadap struktur histologi hati dari hewan uji mencit (*mus musculus* L.) yang diinduksi glukosa ?”

1.3. Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui efek antihiperlikemia ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap sel hepatosit hati mencit yang ter-nekrosis setelah diinduksi glukosa.

1.4. Manfaat Penelitian

Penelitian ini bermanfaat untuk memberikan informasi mengenai pemberian efek antihiperlikemia ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap struktur histologi hati mencit (*Mus musculus* L.).

1.5. Kerangka Pemikiran

Pengetahuan tentang khasiat dan keamanan tanaman obat di Indonesia biasanya hanya berdasarkan pengalaman empiris yang biasanya diwariskan secara turun temurun dan belum teruji secara ilmiah. Untuk itu diperlukan penelitian tentang obat tradisional, sehingga nantinya obat tersebut dapat digunakan dengan aman dan efektif. Beberapa tumbuhan di Indonesia dapat dimanfaatkan sebagai obat anti hiperglikemia (keadaan kadar gula darah yang tinggi) salah satunya yaitu tanaman sirsak (*Annona muricata* L.) terutama di bagian daunnya.

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Tahir Ahmad (2017) Daun sirsak dapat menurunkan kadar glukosa darah, karena daun sirsak mengandung senyawa aktif yaitu *Annonaceous Acetogenin* yang bersifat anti hiperglikemia. Mencit dengan pemberian Isolat *Annonaceous Acetogenin* menunjukkan hasil bahwa perlakuan pemberian isolate dengan konsentrasi 0,5%, 1% dan 2 % menghasilkan penurunan kadar glukosa darah yang signifikan lebih besar dari kontrol. Berdasarkan kenyataan diatas, maka dilakukan penelitian uji ekstrak daun sirsak untuk melihat efek perbaikan atau pencegahan terhadap histologi hati yang terdampak hiperglikemia.

1.6. Hipotesis

Adapun hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) dapat mengurangi persentase nekrosis pada sel parenkimal (hepatosit) hati setelah dilakukan uji anti hiperglikemia ekstrak daun sirsak.

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Definisi Glukosa

Glukosa merupakan karbohidrat yang terpenting dalam tubuh karena merupakan penyedia energi yang akan digunakan oleh tubuh dalam beraktivitas sehari-hari. Semua karbohidrat dari makanan dihirolisis menjadi monosakarida yaitu glukosa, galaktosa dan fruktosa di saluran cerna. Monosakarida ini kemudian diserap di usus kemudian masuk ke dalam sistem sirkulasi untuk ditransfer ke sel-sel tubuh yang memerlukannya atau diubah di hati menjadi molekul yang lain. Glukosa dalam bentuk glikogen akan tersimpan di dalam otot dan hati, sedangkan glukosa dalam bentuk glukosa darah akan tersimpan dalam plasma darah (Irawan, 2007).

Glukosa, suatu gula monosakarida adalah salah satu karbohidrat terpenting yang digunakan sebagai sumber tenaga bagi hewan dan tumbuhan. Glukosa merupakan salah satu hasil utama fotosintesis dan awal bagi respirasi. Bentuk alami (D-glukosa) disebut juga dekstrosa terutama pada industri pangan. Glukosa adalah suatu aldoheksosa dan sering disebut dekstrosa karena mempunyai sifat dapat memutar cahaya terpolarisasi ke arah kanan. Di alam, glukosa terdapat dalam buah-buahan dan madu lebah (Poedjiadi, 1994).

Kadar glukosa darah adalah istilah yang mengacu kepada tingkat glukosa di dalam darah. Konsentrasi gula darah, atau tingkat glukosa serum, diatur dengan ketat di dalam tubuh. Umumnya tingkat gula darah bertahan pada batas-batas yang sempit sepanjang hari (70-150 mg/dl). Tingkat ini meningkat setelah makan dan biasanya berada pada level terendah pada pagi hari, sebelum orang makan (Henriksen., 2009).

Jaringan pertama yang dilewati melalui vena hepatika adalah hati. Di dalam hati, glukosa dioksidasi dalam jalur-jalur yang menghasilkan ATP untuk memenuhi kebutuhan energi segera sel-sel hati dan sisanya diubah menjadi glikogen dan triasilgliserol. Insulin meningkatkan penyerapan dan penggunaan glukosa sebagai bahan bakar, dan penyimpanannya sebagai glikogen serta triasilgliserol. Simpanan glikogen dalam hati bisa mencapai maksimum sekitar 200-300 g setelah makan makanan yang mengandung karbohidrat. Sewaktu simpanan glikogen mulai penuh, glukosa akan mulai diubah oleh hati menjadi triasilgliserol (Marks., 2000).

2.2. Anatomi Hati

Hati merupakan kelenjar terbesar dalam tubuh manusia dengan berat kurang lebih 1,5 kg (Junqueira., 2007). Hati adalah organ viseral terbesar dan terletak di bawah kerangka iga (Sloane, 2004).

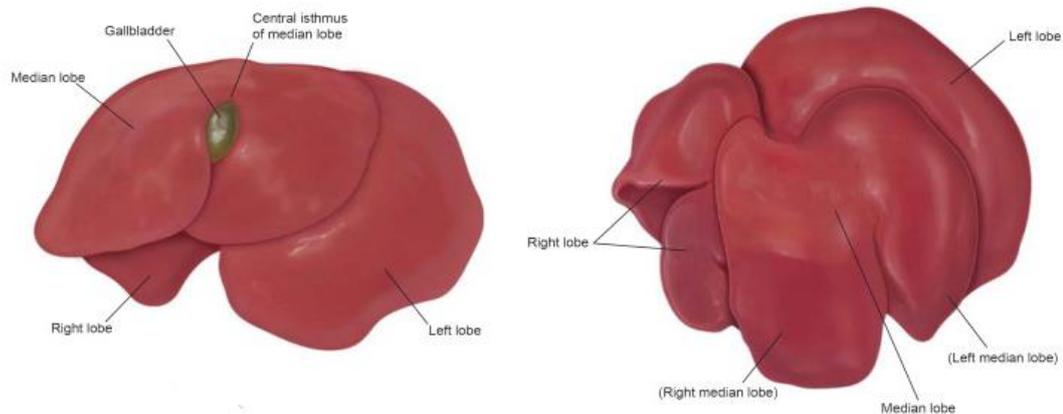
Hepar berbentuk baji dengan basis di sebelah kanan dan apeks di sebelah kiri. Hepar terletak di ruang abdomen bagian atas tepatnya di kuadran kanan atas dan epigastrium (Borley NR, 2008). Hepar secara anatomis dibagi menjadi dua lobus, yaitu lobus kanan yang besar dan lobus kiri yang kecil oleh bidang yang melalui batas perlekatan ligamentum falciforme dan fissura sagittalis sinistra. Lobus kanan terbagi menjadi lobus quadratus yang terletak antara kandung empedu dan ligamentum falciforme, dan lobus caudatus yang terletak antara vena cava inferior dan ligamentum venosum. Kedua lobi ini dipisahkan oleh porta hepatis. Hepar secara fungsional dibagi menjadi dua bagian yang sama besar yaitu pars hepatis dextra dan pars

hepatis sinistra. Masing-masing bagian tersebut memiliki pembuluh darah dan duktus biliaris tersendiri. Lobus quadratus menerima darah dari arteria hepatica kiri sedangkan lobus caudatus menerima darah dari cabang arteri hepatica kanan dan kiri, serta menyalurkan empedu ke ductus hepaticus kanan dan kiri juga (Moore KL, 2010).

Hepar mendapatkan aliran darah dari vena porta hepatis (75-80%) dan arteria hepatica (20-25%). Vena porta hepatis menerima darah yang berasal dari saluran pencernaan yang kemudian digunakan untuk menyokong bagian parenkim hepar yang terdiri dari sel-sel hepar atau yang juga disebut hepatosit. Sedangkan, darah yang melalui arteri hepatica berdistribusi di struktur non parenkim hepar, terutama saluran empedu intrahepatik (Moore KL, 2010).

Hepar bertekstur lunak, lentur, dan terletak di bagian atas cavitas abdominalis tepat di bawah diaphragma. Sebagian besar hepar terletak di profunda arcus costalis dextra dan hemidiaphragma dextra memisahkan hepar dari pleura, pulmo, pericardium, dan cor. Hepar terbentang ke sebelah kiri untuk mencapai hemidiaphragma sinistra (Snell, 2006).

Hepar tersusun atas lobuli hepatis. Vena centralis pada masing-masing lobulus bermuara ke venae hepaticae. Dalam ruangan antara lobulus-lobulus terdapat canalis hepatis yang berisi cabang-cabang arteria hepatica, vena portae hepatis, dan sebuah cabang ductus choledochus (trias hepatis). Darah arteria dan vena berjalan di antara sel-sel hepar melalui *sinusoid* dan dialirkan ke *vena centralis* (Sloane, 2004).



Gambar 1. Anatomi Hepar Mencit

(Comparative Anatomy and Histology (Second Edition) A Mouse, Rat, and Human Atlas, 2018)

2.3. Histologi Hati

Hepar terbentuk dari sejumlah besar struktur poligonal yang disebut lobulus hepar yang merupakan struktur klasik dan unit fungsional dasar hepar. Setiap lobulus memiliki enam area porta di tepi dan sebuah vena sentral di tengah. Zona porta yang berada di setiap sudut tepi lobulus terdiri dari venula (cabang dari vena porta), arteriola (cabang dari arteri hepatica), dan ductus biliaris (cabang ductus biliaris). Tiga struktur yang berada di zona porta tersebut disebut triasporta (Mescher, 2013).

Lobulus klasik hepar terdiri dari lempengan sel-sel epitel berbentuk polihedral yang disebut hepatosit. Hepatosit mengandung mitokondria dalam jumlah besar sehingga pada pengecatan Hematoksilin Eosin (HE) berwarna eosinofilik. Hepatosit memiliki inti bulat berukuran besar. Hepatosit tersusun membentuk dinding yang berjajar dan bercabang dari vena sentral ke arah tepi lobulus hepar (Mescher, 2013).

Sinusoid hati adalah saluran yang berliku-liku dan melebar, diameternya tidak teratur, dilapisi sel endotel bertingkat yang tidak utuh. Sinusoid

dibatasi oleh 3 macam sel, yaitu sel endotel (mayoritas) dengan inti pipih gelap, sel kupffer yang fagositik dengan inti ovoid, dan sel stelat atau sel Ito atau liposit hepatic yang berfungsi untuk menyimpan vitamin A dan memproduksi matriks ekstraseluler serta kolagen. Aliran darah di sinusoid berasal dari cabang terminal vena portal dan arteri hepatic, membawa darah kaya nutrisi dari saluran pencernaan dan juga kaya oksigen dari jantung (Junqueira, 2007).

Sinusoid hepar terletak di antara susunan hepatosit dan merupakan jaringan mikrovaskular yang terdiri dari lapisan sel endotel berfenestrasi. Di dalam lumen sinusoid hepar terdapat sel makrofag stellata khusus yang disebut sel Kupffer. Fungsi dari sel Kupffer adalah memecah eritrosit berusia tua, membebaskan heme untuk digunakan kembali, menyingkirkan bakteri atau benda asing, dan bertindak sebagai sel antigen dalam kekebalan adaptif. Sinusoid dan hepatosit dipisahkan oleh suatu celah sempit yang disebut celah perisinusoid atau celah Disse. Celah Disse adalah tempat dimana terjadi pertukaran nutrisi antara sel dan plasma. Pertukaran nutrisi tersebut adalah fungsi utama hepar. Sel Ito adalah sel stellata penyimpan lemak yang terletak pada celah Disse. Sel Ito juga berfungsi sebagai penyimpan vitamin A dan pembentuk komponen matriks ekstraseluler. Sel Ito berperan penting dalam pembentukan fibrosis pada kerusakan hepar (Mescher, 2013).

Sel-sel yang terdapat di hati antara lain: hepatosit, sel endotel, dan sel makrofag yang disebut sebagai sel kupffer, dan sel ito (sel penimbun lemak). Sel hepatosit berderet secara radier dalam lobulus hati dan membentuk lapisan sebesar 1-2 sel serupa dengan susunan bata. Lempeng sel ini mengarah dari tepian lobulus ke pusatnya dan beranastomosis secara bebas membentuk struktur seperti labirin dan busa. Celah diantara lempeng-lempeng ini mengandung kapiler yang disebut sinusoid hati (Junquiera, 2007).

Aliran darah di hati dibagi dalam unit struktural yang disebut asinus hepatik. Asinus hepatik berbentuk seperti buah *berry*, terletak di traktus portal. Asinus ini terletak di antara 2 atau lebih venula hepatic terminal, dimana darah mengalir dari traktus portalis ke sinusoid, lalu ke venula tersebut. Asinus ini terbagi menjadi 3 zona, dengan zona 1 terletak paling dekat dengan traktus portal sehingga paling banyak menerima darah kaya oksigen, sedangkan zona 3 terletak paling jauh dan hanya menerima sedikit oksigen. Zona 2 atau zona intermediet berada diantara zona 1 dan 3. Zona 3 ini paling mudah terkena jejas iskemik (Junqueira., 2007).

2.4. Fisiologi Hati

Hepar adalah organ metabolik terbesar dan terpenting di tubuh serta dapat dipandang sebagai pabrik biokimia utama tubuh. Perannya dalam sistem pencernaan adalah sekresi garam empedu, yang membantu pencernaan dan penyerapan lemak. Hepar juga melakukan berbagai fungsi yang tidak berkaitan dengan pencernaan, antara lain:

- 1) Memproses secara metabolik ketiga nutrien utama (karbohidrat, protein, dan lemak) setelah zat-zat ini diserap dari saluran cerna.
- 2) Mendetoksifikasi atau menguraikan zat sisa tubuh dan hormon serta obat dan senyawa asing lain.
- 3) Membentuk protein plasma, termasuk protein yang dibutuhkan untuk pembekuan darah dan mengangkut hormon steroid dan tiroid serta kolesterol dalam darah.
- 4) Menyimpan glikogen, lemak, besi, tembaga, dan banyak vitamin.
- 5) Mengaktifkan vitamin D, yang dilakukan hepar bersama dengan ginjal.
- 6) Mengekskresikan kolesterol.
- 7) Membentuk dan mengekskresikan bilirubin yang merupakan produk penguraian yang berasal dari destruksi sel darah merah dan bahan lainnya (Moore, 2010).

Fungsi hepar yang paling penting adalah sebagai penyaring darah yang berasal dari saluran cerna dan darah di seluruh tubuh. Darah dari saluran cerna dan organ lain mencapai hepar melalui vena porta. Darah tersebut berada di antara sinusoid hepar menuju vena hepatica, dan kemudian menuju vena cava inferior. Ketika darah melewati sinusoid hepar, darah mengalami proses biokimia yang kemudian menghasilkan garam empedu. Hepar berfungsi mendetoksifikasi darah tersebut dengan reaksi biokimia oleh enzim sitokrom P450 yang mengubah substansi asing dan toksin menjadi tidak aktif dengan cara mengurangi sifat lipofiliknya. Proses detoksifikasi tersebut dibagi menjadi fase I (oksidasi, hidroksilasi, dan reaksi lain oleh sitokrom P450) dan fase II (esterifikasi). Metabolit hasil detoksifikasi kemudian disekresikan ke dalam garam empedu (Barret K.E, 2010).

2.5. Sel Hepatosit

Hepatosit merupakan sel polihedral besar, dengan enam atau lebih permukaan, dan berdiameter 20–30 μm . Pada sediaan yang dipulas dengan hematosilin dan eosin (H dan E), sitoplasma hepatosit biasanya bersifat eosinofilik karena banyaknya mitokondria, yang berjumlah hingga 2000 per sel. Hepatosit memiliki inti sferis besar dengan nukleolus. Sel–sel tersebut sering memiliki dua atau lebih nukleolus dan sekitar 50% darinya bersifat poliploid, dengan dua, empat, delapan atau melebihi jumlah kromosom diploid normal. Inti poliploid ditandai dengan ukuran yang lebih besar, yang proporsional dengan sifat ploid–nya (Mescher, 2007).

Sel hepatosit secara makroskopis mempunyai inti bulat, sitoplasma jernih dan tersusun sistematis membentuk lempengan radier ke arah lobules pusat (vena sentralis) (Chyka, 2006).

Sel–sel hati atau hepatosit menghasilkan sel epitel yang berkelompok membentuk lempeng–lempeng yang saling berhubungan. Hepatosit tersusun berupa ribuan lobulus hati kecil polihedral yang merupakan unti

fungsional dan struktural hati. Setiap lobulus memiliki tiga sampai enam area portal dibagian periferinya dan suatu vena yang disebut vena sentral di bagian pusatnya. Zona portal di sudut lobulus terdiri atas jaringan ikat dengan suatu vena (cabang vena portal), arteriol (cabang arteri hepatica) dan duktus epitel kuboid (cabang sistem duktus biliaris)-ketiga struktur yang disebut trias porta (Mescher, 2007).

Hepatosit merupakan sel eksokrin dan endokrin dari lobulus hepatis. Hepatosit membentuk suatu dinding tebal yang membatasi rongga sinusoidal. Rongga perisinusoidal memisahkan hepatosit dari darah pada rongga sinusoidal. Komponen-komponen yang menyusun trias portal yang terdapat pada jaringan ikat, dipisahkan oleh lapisan tipis yang memisahkannya dengan lobul hepatis. Darah dari vena portal dan arteri hepatis mengalir ke sinusoid dan bermuara di vena sentral. Hepatosit mempunyai 2 bagian yaitu bagian basolateral dan bagian apikal. Bagian basolateral mengandung banyak mikrovili dan bagian apical membatasi kanalikulus biliaris (Kierszenbaum & Tres, 2012).

2.6. Nekrosis Sel

Nekrosis sel dapat terjadi langsung atau dapat mengikuti degenerasi sel (jejas reversibel). Gambaran mikroskopik dari nekrosis dapat berupa gambaran piknosis, karioreksis, dan kariolisis. Berdasarkan lokasinya nekrosis terbagi menjadi tiga yaitu nekrosis fokal, nekrosis zona, nekrosis submasif. Nekrosis sel hati fokal adalah nekrosis yang terjadi secara acak pada satu sel atau sekelompok kecil sel pada seluruh daerah lobulus-lobulus hati. Nekrosis ini dikenali pada biopsi melalui badan asidofilik (councilman) yang merupakan sel hati nekrotik dengan inti piknotik atau lisis dan sitoplasma terkoagulasi berwarna merah muda. Selain itu dapat dikenali juga pada daerah lisis sel hati yang dikelilingi oleh kumpulan sel kupffer dan sel radang (Chandrasoma & Taylor, 2005).

Nekrosis zona sel hati adalah nekrosis sel hati yang terjadi pada regio–regio yang identik di semua lobulus hati, sedangkan nekrosis submasif merupakan nekrosis sel hati yang meluas melewati batas lobulus, sering menjembatani daerah portal dengan vena sentralis (bridging necrosis) (Chandrasoma dan Taylor, 2005).

Nekrosis adalah kematian sel atau jaringan pada organisme hidup, ditandai dengan perubahan morfologi sebagai tindakan degradasi progresif oleh enzim-enzim pada sel yang terjejas (Pramono, 2012).

2.7. Hiperglikemia

Hiperglikemia merupakan kondisi berupa terjadinya peningkatan kadar glukosa darah dalam tubuh melebihi batas normal dan merupakan suatu gejala yang timbul akibat ketidakmampuan pankreas dalam menghasilkan cukup insulin maupun ketidakmampuan tubuh dalam menggunakan insulin yang dihasilkan dengan baik (Kementerian Kesehatan RI, 2014). Hiperglikemia merupakan suatu keadaan meningkatnya kadar glukosa darah melebihi normal (Apriani, 2011).

Hiperglikemia adalah peningkatan kadar gula dalam darah di atas normal, akan tetapi peningkatan kadar gula sesaat setelah makan tidak dapat disebut dengan hiperglikemia. Hiperglikemia dapat disebabkan oleh berbagai hal, antara lain gula yang menumpuk dalam darah dan tidak mampu masuk ke dalam sel, gangguan pengeluaran hormon insulin, dan faktor keturunan. Selain itu hiperglikemia juga dapat terjadi karena reaksi dari obat-obatan tertentu (Sambada, 2017).

2.8. Klasifikasi Tanaman Sirsak

Klasifikasi dari tumbuhan sirsak adalah (Sunarjono, 2005):

Kingdom : Plantae

Divisi : Spermatophyta

Sub divisi : Angiospermae

Kelas : Dicotyledonae
Ordo : Polycarpiceae
Familia : Annonaceae
Genus : *Annona*
Spesies : *Annona muricata* Linn.



Gambar 2. Daun dan Buah Sirsak

Morfologi dari daun sirsak adalah berbentuk bulat dan panjang, dengan bentuk daun menyirip dengan ujung daun meruncing, permukaan daun mengkilap, serta berwarna hijau muda sampai hijau tua. Terdapat banyak putik di dalam satu bunga sehingga diberinama bunga berpistil majemuk. Sebagian bunga terdapat dalam lingkaran, dan sebagian lagi membentuk spiral atau terpencar, tersusun secara hemisiklis. Mahkota bunga yang berjumlah 6 sepalum yang terdiri dari dua lingkaran, bentuknya hampir segitiga, tebal, dan kaku, berwarna kuning keputih-putiham, dan setelah tua mekar dan lepas dari dasar bunganya. Bunga umumnya keluar dari ketiak daun, cabang, ranting, atau pohon bentuknya sempurna (hermaprodit) (Sunarjono, 2005).

Daun sirsak dimanfaatkan sebagai pengobatan alternative untuk pengobatan kanker, yakni dengan mengkonsumsi air rebusan daun sirsak. Selain untuk pengobatan kanker, tanaman sirsak juga dimanfaatkan untuk pengobatan demam, diare, anti kejang, anti jamur, anti parasit, anti mikroba, sakit pinggang, asamurat, gatal-gatal, bisul, flu, dan lainnya. Daun sirsak mengandung senyawa tanin, alkaloid dan juga beberapa kandungan kimia

lain termasuk *Annonaceous acetogenins*. *Acetogenins* merupakan senyawa yang memiliki potensi sitotoksik. Senyawa sitotoksik adalah senyawa yang dapat bersifat toksik untuk menghambat dan menghentikan pertumbuhan sel kanker (Mardiana, 2011).

Pemanfaatan obat tradisional di Indonesia sendiri sudah mulai banyak diminati mulai dari kalangan awam hingga kalangan intelektual. Oleh karena itu, penting dilakukan uji secara ilmiah mengenai kemampuan tumbuh-tumbuhan sebagai obat tradisional yang sering digunakan dalam pengobatan. Salah satu tanaman yang sedang naik daun dan sering digunakan masyarakat dalam pengobatan tradisional untuk menurunkan kandungan glukosa adalah sirsak (*Annona muricata* L.) (Arief dan Hariana, 2006).

2.9. Deskripsi Mencit



Gambar 3. Mencit percobaan laboratorium

Mencit termasuk dalam genus *Mus*, family *muridae* dan ordo *rodentia*. Mencit yang sering digunakan dalam penelitian di laboratorium adalah *Mus musculus*. Berbeda dengan hewan kebanyakan, mencit tidak memiliki kelenjar keringat. Pada umur empat minggu berat badannya dapat mencapai kisaran 18-20 gram. Hewan ini memiliki karakter lebih aktif pada malam hari dari pada siang hari. Jantung hewan ini terdiri dari empat ruang dengan

dinding atrium yang tipis dan dinding ventrikel yang lebih tebal. Dari pada hewan lainnya mencit paling sering digunakan untuk tujuan penelitian medis sekitar 60-80% penggunaan karna tergolong murah dan mudah berkembangbiak (Kusumawati, 2004).

Mencit merupakan hewan yang banyak dan sering digunakan sebagai hewan uji laboratorium dengan kisaran antara 40-80%. Kadar glukosa darah pada mencit normal sekitar 62-175 mg/dl. Mencit sering digunakan sebagai hewan uji coba laboratorium dikarenakan siklus hidup relatif pendek, cepat berkembangbiak, mudah dipelihara dalam jumlah banyak, variasi genetiknya tinggi, sifat anatomis dan fisiologisnya terkarakterisasi dengan baik, jumlah anak perkelahiran banyak, dan sifat produksi dan karakteristik reproduksi mirip hewan lain (Molole dan Pramono, 1989).

Tikus jantan dipilih karena kondisi hormonal tikus jantan relatif stabil sehingga tidak banyak mempengaruhi metabolisme dalam tubuhnya (Barorah, 2011).

2.10. Klasifikasi Mencit

Menurut Kusumawati (2004), menyatakan bahwa klasifikasi ilmiah pada mencit atau tikus putih yaitu:

Kerajaan : Animalia
Filum : Chordata
Kelas : Mammalia
Ordo : Rodentia
Famili : Muridae
Upafamili : Murinae
Genus : Mus
Spesies : Mus musculus L.

Mencit secara biologis memiliki ciri umum, yaitu berupa rambut berwarna putih atau keabu-abuan dengan warna perut sedikit lebih pucat. Mencit

merupakan hewan nocturnal yang sering melakukan aktivitasnya pada malam hari. Perilaku mencit dipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya faktor internal seperti seks, perbedaan umur, hormon, kehamilan, dan penyakit, faktor eksternal seperti makanan, minuman, dan lingkungan di sekitarnya (Smith dan Mangkoewidjojo, 1998).

Mencit digunakan sebagai objek penelitian karena murah harganya, mudah dipelihara, dan mampu memberikan keturunannya dalam waktu yang pendek (Pradjonggo, 1983).

III. METODE PENELITIAN

3.1. Waktu dan Tempat

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Mei sampai bulan Juni 2021 di Laboratorium Zoologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung. Pembuatan ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) dilakukan di laboratorium Kimia Organik Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.

3.2. Alat dan Bahan

3.2.1. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi: kertas label, spidol, pipet tetes, erlenmayer, soxhlet, blander, gelas ukur, cawan poselin, gelas ukur, spoit, timbangan, sonde, rotator evaporator, glukometer, botol minum mencil, kawat, baskom kotak, kayu sebagai media kandang mencil dan kamera untuk keperluan dokumentasi.

3.2.2. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi: 20 ekor mencit jantan yang berumur 3 sampai 4 bulan dengan berat 25-30 gram, pellet ayam sebagai pakan mencit, kapas, ekstrak daun sirsak, aquades, alcohol, etanol 70 %, glukosa dan serbuk kayu.

3.3. Metode Penelitian

3.3.1. Persiapan Hewan Uji

Dalam penelitian ini digunakan 15 ekor mencit (*Mus Musculus L.*) jantan yang berumur 3-4 bulan dengan berat badan 25-30 gram yang diperoleh dari Laboratorium Balai Penyidikan dan Pengujian Veteriner (BPPV) Regional III Bandar Lampung. Sebelum penelitian dimulai mencit diaklimatisasi selama satu minggu dalam kondisi laboratorium untuk penyesuaian mencit pada lingkungan dan perlakuan yang baru serta membatasi pengaruh lingkungan dalam percobaan.

3.3.2. Pembuatan Ekstrak Daun sirsak (*annona muricata L.*)

Daun sirsak yang telah diambil dicuci hingga bersih kemudian dikering anginkan sampai kadar airnya berkurang dilanjutkan dengan pengeringan daun sirsak menggunakan oven pada suhu 37- 40°C selama 24 jam. Setelah itu daun sirsak yang telah kering di haluskan menggunakan blander dan diayak untuk mendapatkan serbuk halusya. Setelah bubuk halus didapatkan, kemudian bubuk direndam menggunakan etanol dan disaring lagi sehingga didapatkan filtrat. Kemudian filtrate dievaporasi menggunakan *rotatory evaporator* hingga terbentuk ekstrak.

3.3.3. Pembuatan Larutan Glukosa 50%

Larutan glukosa sebanyak 50 gram dimasukan kedalam gelas beaker lalu dilarutkan menggunakan aquades sebanyak 100 ml lalu diaduk hingga larut.

3.3.4. Pembuatan Suspensi Glibenklamid

Masukan larutan Na-CMC sebanyak 30 ml kedalam lumpang, lalu masukan serbuk tablet glibenklamid yang telah ditumbuk sedikit demi sedikit, lalu digerus hingga homogen, Kemudian ditambahkan aquades sebanyak 70 ml dan diaduk sampai homogen. Tiap 1 ml suspense glibenklamid mengandung 0,039 mg glibenklamid.

3.3.5. Pemberian perlakuan

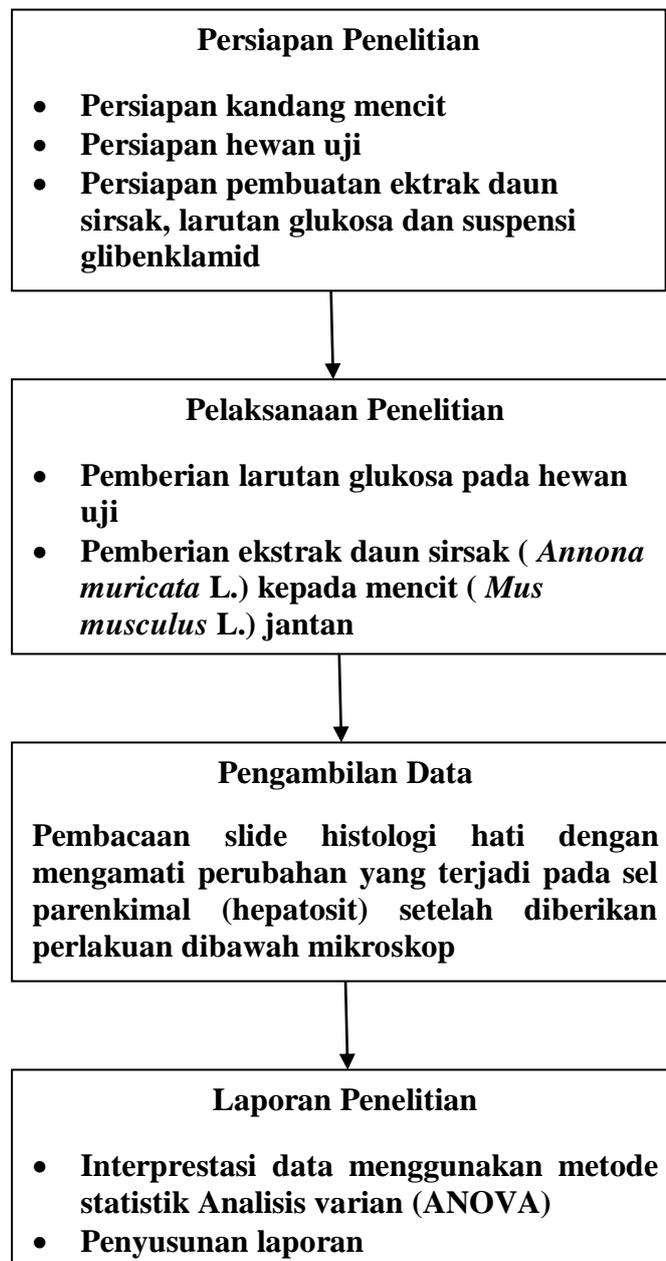
Setelah mencit diaklimasi selama 7 hari pemberian perlakuan dapat dimulai. Penelitian ini bersifat eksperimental laboratorium dengan menggunakan metode rancangan acak lengkap (RAL). 15 ekor mencit jantan dipuaskan selama 18 jam tetap diberi minum. Hewan uji dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok kontrol kelompok 1 kontrol negatif, 1 kontrol positif, kelompok 2 ekstrak daun sirsak 250 mg/kgBB, kelompok 3 ekstrak daun sirsak 500 mg/kgBB, kelompok 4 ekstrak daun sirsak 750 mg/kgBB, dan kelompok 5 sebagai kontrol positif. Kadar gula darah normal mencit diukur pada saat puasa, lalu diberikan secara oral larutan glukosa 50% pada 5 kelompok mencit, dibiarkan mencit selama 60 menit, kemudian dilakukan pengukuran gula darah awal setelah induksi glukosa. Setelah itu kelompok 1 diberi Na-CMC 0,5% sebagai kontrol negatif, kelompok 2 diberi ekstrak daun sirsak 250 mg/kgBB, kelompok 3 diberi ekstrak daun sirsak 500 mg/kgBB, kelompok 4 diberi ekstrak daun sirsak 750 mg/kgBB dan untuk kelompok 5 diberikan glibenklamid sebagai kontrol positif. Satu jam kemudian diukur kembali kadar gula darah dari masing-masing kelompok menggunakan glukometer untuk mengetahui penurunan kadar glukosa darah.

3.4. Analisis Data

Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang terdiri dari 3 kelompok perlakuan dengan ulangan sebanyak 4 kali. Persentase sel parenkimal (hepatosit) ter-degenerasi dan ter-nekrosis dianalisis

menggunakan uji statistik *one way* ANOVA untuk mengetahui adanya perbedaan antara hewan uji kontrol dan hewan uji perlakuan untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan perlakuan. Apabila diperoleh perbedaan yang nyata dilanjutkan dengan uji Beda Nyata Terkecil (BNT) dengan derajat kepercayaan 5 %.

3.5. Diagram alir Penulisan



Gambar 4. Diagram Alir Penelitian

V. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) berpengaruh nyata dalam mengurangi jumlah nekrosis sel hati mencit diabetes. Perlakuan kontrol positif (K+) yang diberikan glibenklamid (58.75 ± 3.50) tidak lebih efektif dalam mengurangi nekrosis terhadap struktur sel hati mencit diabetes dibandingkan dengan perlakuan kelompok (P3) dengan dosis ekstrak daun sirsak sebanyak 750mg/kgBB (34.25 ± 8.22).

5.2. Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai penggunaan ekstrak daun sirsak terhadap sel hepatosit hati yang terindikasi adanya kerusakan atau nekrosis sel dengan dosis dan waktu yang berbeda sebagai perbandingan untuk mendapatkan hasil yang lebih optimal.

DAFTAR PUSTAKA

- Apriani, N., Suhartono, E., & Akbar, I. Z. (2011). *Korelasi Kadar Glukosa Darah dengan Kadar Advanced Oxidation Protein Products (AOPP) Tulang pada Tikus Putih Model Hiperglikemia*. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 11 (Juli), 48–55.
- Arief, Hariana. 2006. *Tumbuhan Obat dan Khasiatnya*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Arlin B.Rogers Renee Z.Dintzis. 2018. *Comparative Anatomy and Histology (Second Edition) A Mouse, Rat, and Human Atlas*, 2nd Edition. Elsevier/Academic Press: London, United Kingdom.
- Barorah, F., N.Aznam, dan H.Susanti. 2011. *Uji Efek Antihiperglikemik Ekstrak Etanol Daun Kacapiring (Gardenia augusta, Merr) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar*. *Jurnal Ilmiah Kefarmasian*. 1: 43-53.
- Barret KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. 2010. *Ganong's review of medical physiology*. 23rd ed. 689 p. Mc Graw Hill Medical: New. York.
- Borley NR, Collins P, Alan R, Gatzoulis MA, Healy JC, Johnson D. 2008. *Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice*. 40th ed. Spain: Elsevier.
- Brahmachari, G., 2011, Bio- Flavonoids With Promising Antidiabetic Potentials: A Critical Survey, *Research Signpost*, 187-212.
- Chandrasoma, Taylor. 2005. *Ringkasan Patologi Anatomi*. Jakarta: EGC.

- Chyka PA, 2006, *Acetaminophen Poisoning, an Evidence Based, Consensus Guideline for Out of Hospital Management*. *Clinical Toxicology*; 44(1):1-18.
- Dawn BM. 2000. *Biokimia Kedokteran Dasar: Dasar-Dasar Kimiawi dan Biologis Biokimia*. Jakarta: EGC.
- Gartner, J.P. dan Hiatt, J.L. 2007. *Color Text Book of Histology*. 3th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders: 45-437.
- Henriksen, EJ. 2009. *Exercise effects of muscle insulin signaling and action invited review: effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance*. *J Appl Physiol*. Arizona: University of Arizona College of medicine. 93: 78-796.
- Irawan MA. 2007. *Glukosa dan Metabolisme Energi*. Polton Sports Science And Performance Lab: 1:1-4.
- Junqueira L, Carneiro J, Kelley O. 2007. *Histologi dasar*, edisi ke-10. Jakarta: EGC. hlm. 318-31.
- Kementerian Kesehatan RI. 2014. *Waspada Diabetes: Eat Well Live Well*. Jakarta. Pusat Data dan Informasi.
- Kennedy MSN. *Pancreatic drugs and antidiabetic drugs*. Dalam: Katzung BG, editor. *Farmakologi dasar dan klinik edisi 12*. Jakarta: EGC; 2012.
- Kierszenbaum AL, Tres LL. 2012. *Histology and Cell Biology*, 3rd ed. United States of America: Elsevier Saunders.
- Kusumawati, Diah. 2004. *Bersahabat dengan Hewan Coba*. Yogyakarta: Gajah Mada University Press.
- Koestadi, 1989. *Kimia Klinik Teori dan Praktek Darah*. AAK Bhakti Wiyata. Kediri.
- Malole, M. B. M. dan C. S. Pramono. 1989. *Penggunaan Hewan-hewan Percobaan Laboratorium*. Departemen Pendidikan dan Kebudayaan. Direktorat Jendral Pendidikan Tinggi Pusat Antar Universita Bioteknologi. Institut Pertanian Bogor: Bogor.

- Mardiana, L., dan Ratnasari, J. 2011. *Ramuan dan Khasiat Sirsak*. Penebar Swadaya. Jakarta.
- Marks, DB., Marks, AD., dan Smith, CM. 2000. *Biokimia Kedokteran Dasar Edisi ke-1*. EGC. Jakarta.
- Mescher AL. 2007. *Junqueira's Basic Histology Text & Atlas*. 12th ed. United States: Lange.
- Mescher AL. 2013. *Junqueira's Basic Histology Text & Atlas*. 13th ed. McGraw Hill Education.
- Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. 2010. *Clinically oriented anatomy*. 6th ed. Elsevier. 1079 p.
- Mulyono A, Ristiyanto, Soesanti N. 2006. *Karakteristik Histopatologi Hepar Tikus Got Rattus norvegicus Infektif Leptospira Sp.* Jurnal Vektora 1(2):84-92.
- Paramitha, N.C. 2017. *Pengaruh Ekstrak Daun Pepaya (Carica Papaya) Terhadap Perubahan Diameter Sel Langerhans Mencit (Mus Musculus) Hiperglikemi Yang Diinduksi Aloksan*. Skripsi. University of Muhammadiyah Malang. 2: 21-22.
- Poedjiadi. 1994. *Dasar-dasar Biokimia*. Jakarta: UI Press.
- Pradjonggo, T. S., 1983. *Penelitian Pendahuluan Pengaruh Daun Saurapusan drogynus Merr. Terhadap Gambaran Histologi Kelenjar Susu Mencit Betina yang Menyusui*, Skripsi, Fakultas Farmasi, Universitas Farmasi, Surabaya.
- Pramono, S. 2012. *Pengaruh Formalin Peroral Dosis Bertingkat Selama 12 Minggu Terhadap Gambaran Histopatologis Hepar Tikus Wistar*. Skripsi. Hal.14-16.
- Sambada, D. A. 2017. *Pengaruh Penambahan Isolat Protein Daun Yakon (Smallanthus Sonchifolius) Dan Spirulina Platensis Dalam Sorbet Buah Pisang Ambon (Musa Paradisiaca) Terhadap Perubahan Kadar Gula Darah Dan Berat Badan Tikus Wistar*. Other Thesis. Unika Soegijapranata Semarang. hlm. 1.
- Sloane E. 2004. *Anatomi dan fisiologi untuk Pemula*. Jakarta: EGC. hlm. 291.

- Smith, J. B dan Mangkoewidjojo, S. 1988. *Pemeliharaan, Pembiakan, dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis*. Penerbit Universitas Indonesia. Jakarta.
- Snell RS. 2006. *Anatomi klinik untuk mahasiswa kedokteran*, edisi ke-6. Jakarta: EGC. hlm. 240-5.
- Sunarjono, H. 2005. *Sirsak dan Srikaya*. Cetakan pertama. Jakarta: Penebar Swadaya. Hlm.14-15.22-25.
- Susanti, R., Nuryanto, S.I.O. Salisia. 2002. *Intoksikasi Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin (TCDD):II. Efek terhadap Histopatologis Hati, Ginjal, dan Paru Tikus Putih (Rattus norvegicus)*. UGM 1:29-36.
- Robinson, T. 1995. *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi*. Penerbit ITB. Bandung.
- Zohan N, Izzati M, Ika F. 2017. *Segmentasi Citra untuk Menentukan Skor Kerusakan Hati secara Histologi*. Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta.
- Zuhud, E. A. 2011. *Bukti Kedahsyatan Sirsak Menumpas Kanker*. Agromedia Pustaka. Jakarta.