

KARYA TULIS ILMIAH
GAMBARAN SEL MAKROFAG ORGAN HATI
TIKUS (*RATUS NOVERGICUS*) DI INDUKSI DIABETES

Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Menyelesaikan Pendidikan
Program Studi Diploma III Teknologi Laboratorium Medik
Universitas Perintis Indonesia



Oleh:

MUHAMMAD WAHYU WIJAYA

2000222089

PROGRAM STUDI TEKNOLOGI LABORATORIUM MEDIS
PROGRAM DIPLOMA III FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS PERINTIS PADANG

2023

LEMBAR PERSEMBAHAN



Q.S Al-Baqarah (286) : “Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya. Dia mendapat (pahala) dari (kebijakan) yang dikerjakannya dan dia mendapat (siksa) dari (kejahatan) yang diperbuatnya”.

Alhamdulillahirobbil' alamin sujud syukur aku sembahkan kepada-Mu tuhan pencipta alam yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang yang selalu melimpahkan Rahmat, Nikmat dan Hidayah-Nya sehingga dapat menyelesaikan penulisan dan penyusunan skripsi ini.

1. Yang teristimewa kedua orang tua tercinta, Ayahanda Rusandi dan Ibunda Sahrini dengan penuh cinta, kasih sayang, kesabaran, keikhlasan dalam membesarkan dan mendidik ananda hingga dapat menempuh pendidikan yang layak, serta selalu memberikan do'a, dukungan, nasehat, motivasi dan kepercayaan yang begitu besar kepada ananda dalam menempuh dan menyelesaikan setiap langkah pendidikan. Terimakasih Abah dan Mamak telah mengantarkan ananda ke gerbang masa depan yang baik. Semoga Tuhan selalu memberikan kesehatan dan umur panjang sehingga selalu dapat menyaksikan setiap langkah ananda.
2. Kepada seluruh keluarga besar, terimakasih untuk semua do'a, dukungan dan motivasi kepada saya sampai saya bisa menyelesaikan pendidikan ini.
3. Teruntuk semua dosen serta staff terimakasih untuk ilmu yang kalian berikan. Teristimewa juga kepada ibu Renowati, A.Md.A.K., S.Si., M.BIOMED sebagai pembimbing saya yang sudah sangat membantu, membimbing sampai akhir penulisan karya tulis ilmiah ini.
4. Terimakasih kepada teman-teman dan rekan seperjuangan prodi DIII Teknologi Laboratorium Medik Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Perintis Indonesia.
5. Terimakasih kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, terimakasih untuk semua bantuan dan semangat yang selalu diberikan.

Penulis,

M. Wahyu Wijaya

LEMBARAN PENGESAHAN

LEMBARAN PENGESAHAN

GAMBARAN SEL MAKROFAG ORGAN HATI TIKUS RATUS NOVERGICUS DIINDUKSI DIABETES

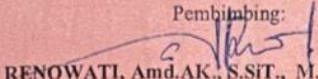
*Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Menyelesaikan Pendidikan
Program Studi Diploma III Teknologi Laboratorium Medik
Universitas Perintis Indonesia*

Oleh:

MUHAMMAD WAHYU WIJAYA
2000222089

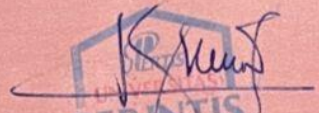
Menyetujui:

Pembimbing:


RENOWATI, Amd.AK., S.SiT., M.Biomed (imun)
NIDN: 1001077301

Mengetahui

Ketua Program studi Diploma III Terknologi Laboratorium Medik
Universitas Perintis Indonesia Padang


Dra. SURAINI, M.Si
NIDN: 10201165

LEMBAR PERSETUJUAN

LEMBAR PERSETUJUAN

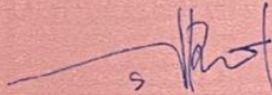
Karya Tulis Ilmiah ini telah diajukan dan disetujui untuk diseminarkan didepan dewan penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Diploma Tiga Teknologi Laboratorium Medik Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Perintis Indonesia, serta diterima sebagai syarat untuk memenuhi gelar ahli madya kesehatan.

Yang berlangsung pada:

Hari :

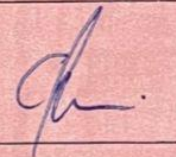
Tanggal :

Dewan Penguji:



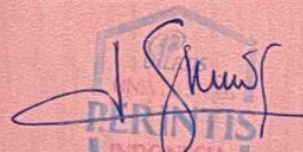
1. Renowati, A.Md.A.K., S.Si., M.BIOMED : _____
NIDN: 10011077301

2. Chairani, S.SiT, M.Biomed : _____
NIDN:



Mengetahui

Ketua Program Studi Diploma Tiga Teknologi Laboratorium Medis
Universitas Perintis Indonesia



Dra. Suraini, M.Si
NIDN: 1020116503

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Segala puji dan syukur penulis ucapkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan taufik dan hidayahnya, shalawat beriring salam untuk Nabi Muhammad SAW, sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah yang berjudul **“GAMBARAN SEL MAKROFAG ORGAN HATI TIKUS RATUS NOVERGICUS DI INDUKSI DIABETES ”**.

Karya tulis ilmiah ini ditulis sebagai salah satu syarat menyelesaikan pendidikan diploma tiga teknologi laboratorium medik. Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Perintis Indonesia. Dalam penyusunan karya tulis ini tidak terlepas dari bimbingan serta arahan dan bantuan yang telah diberikan, oleh karena itu perkenankan penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Bapak Yendrizal Jafri, SKp, M.Biomed selaku Rektor Universitas Perintis Indonesia.
2. Bapak Dr. rer.nat Ikhwan Resmala Sudji, M.Si selaku Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Perintis Indonesia.
3. Ibu Dra. Suraini, M.Si selaku Ketua Program Studi DIII Teknologi Laboratorium Medik Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Perintis Indonesia.
4. Ibu Renowati, Amd.AK, S.SiT., M.Biomed (imun) selaku pembimbing yang telah meluangkan waktu untuk membimbing penulisan dalam menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah.

5. Ibu Chairani M.Biomed selaku penguji proposal Karya Tulis Ilmiah yang telah meluangkan waktu dan memberikan saran pada karya tulis ini.
6. Bapak dan Ibu dosen Prodi DIII Teknologi Laboratorium Medik Medik Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Perintis Indonesia.
7. Terspesial untuk orang tua dan keluarga tercinta yang telah memberikan semangat serta doa dalam menjalankan tahapan-tahapan penulisan proposal Karya Tulis Ilmiah.
8. Kepada teman-teman dan rekan seperjuangan prodi DIII Teknologi Laboratorium Medik Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Perintis Indonesia.
9. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah ikut berpartisipasi dalam penyusunan karya tulis penelitian ini.

Semoga Allah SWT membalas semua kebaikan dan jasa-jasa yang telah diberikan kepada penulis. Dalam kesempatan ini penulis dengan rasa hormat dan mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas bimbingan dan dorongan dari berbagai pihak secara langsung maupun tidak langsung.

Penulis menyadari Karya Tulis Ilmiah ini masih banyak kekurangan, untuk itu penulis mengharapkan kritik dan saran agar mendapatkan hasil yang lebih baik demi tercapainya kesempurnaan Karya Tulis Ilmiah ini. Aamiin Yaa Robbal ‘Alamin.

Padang, Januari 2023

Muhammad Wahyu Wijaya

LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN KTI

LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN KTI

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : M. Wahyu Wijaya

NIM : 2000222089

Program Studi : DIII Teknologi Laboratorium Medis

Dengan ini saya menyatakan bahwa Karya Tulis Ilmiah dengan judul “Gambaran Sel Makrofag Organ Hati Tikus *Ratus Novergicus* Di Induksi Diabetes” ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar Ahli Madya Kesehatan di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis dan diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam referensi.

Padang, 08 November 2023



DAFTAR RIWAYAT HIDUP

DATA PRIBADI

Nama : M. Wahyu Wijaya
Tempat, Tgl Lahir : Harapan Tani, 27 Oktober 2003
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Laki-laki
Warga Negara : Indonesia
Status Perkawinan : Belum Kawin
Alamat : Harapan Tani, Kec. Kampas,
Kab Indragiri Hilir
No. Telp : 082218452567
E-mail : wahyucg24@gmail.com



PENDIDIKAN

- 2007-2008, TK Harapan Tani
- 2008-2014, SDN 018 Harapan Tani
- 2014-2017, MTsN Nurul Iman
- 2017-2020, SMA Dharma Pendidikan
- 2020-2023, Universitas Perintis Indonesia

PENGALAMAN AKADEMIK

- 2023, PMPKL di kampung lubuk Bangka, Nagari IV Koto Mudiek, Kec. Batang Kapas, Kab. Pesisir Selatan
- 2023, PKL di RS Aulia Pekanbaru
- 2023, Karya Tulis Ilmiah

ABSTRAK

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit akibat kekurangan atau tidak adanya insulin yang dihasilkan oleh sel beta pankreas dan juga bisa diakibatkan karena tidak efektifnya kerja insulin atau diakibatkan karena adanya penurunan sensitivitas reseptor insulin. Metode yang dilakukan dalam penelitian ini yaitu Hematoxilin Eosin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran Makrofag Organ Hati Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) yang diinduksi diabetes. Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorium dan desain penelitian post test design only, yaitu rancangan yang digunakan untuk mengukur pengaruh perlakuan pada kelompok eksperimen dengan membandingkan kelompok tersebut dengan kelompok kontrol. Penelitian ini dilakukan secara post only yang dimana jumlah tikus dalam penelitian tiap kelompok adalah sebanyak 6 ekor dengan 2 kelompok, kelompok pertama kelompok kontrol negatif didapatkan hasil dari morfologi makrofag organ hati tikus putih jantan yang tidak diinduksikan aloksan yaitu pada organ hati dengan latar belakang amorf tampak parenkhim hati mengandung vena sentralis dan area porta dengan jumlah rata-rata 9,1%, dan kelompok kedua kelompok kontrol positif didapatkan hasil dari morfologi makrofag organ hati tikus putih jantan yang diinduksikan aloksan yaitu tampak peningkatan jumlah sel makrofag pada jaringan hati terutama disekitar vena sentralis dan area porta dengan jumlah rata-rata 14,4%.

Kata Kunci: Diabetes mellitus, Hematoxilin Eosin, Glukosa Darah

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a disease due to lack or absence of insulin produced by pancreatic beta cells and can also be caused by ineffective insulin work or due to a decrease in insulin receptor sensitivity. The method carried out in this study is Hematoxilin Eosin. This study aims to determine the picture of Macrophages of White Rat Liver Organs (*Rattus Norvegicus*) induced by diabetes. This type of research is laboratory experimental research and post test design only research design, which is a design used to measure the effect of treatment on the experimental group by comparing the group with the control group. This study was conducted post only where the number of rats in the study of each group was 6 heads with 2 groups, the first group of negative control groups was the result of the macrophage morphology of male white rats that were not induced alloxane, namely in the liver with an amorphous background it appeared that the liver parenchhim contained the central vein and the portal area with an average number of 9.1%, And the second group of positive control groups was the result of the macrophage morphology of male white rats induced by alloxan, which showed an increase in the number of macrophage cells in liver tissue, especially around the central vein and portal area with an average number of 14.4%.

Keywords: Diabetes mellitus, Hematoxilin Eosin, Blood Glucose

DAFTAR ISI

LEMBAR PERSEMBAHAN.....	i
LEMBARAN PENGESAHAN.....	ii
LEMBAR PERSETUJUAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	vii
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN KTI.....	viii
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.3.1 Tujuan Umum	2
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
1.4.1 Bagi Peneliti	3
1.4.2 Bagi Masyarakat.....	3
1.4.3 Bagi Institusi	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Diabetes Melitus.....	4
2.1.1 Defenisi DM.....	4
2.1.2 Klasifikasi DM	5
2.1.3 Etiologi DM	5
2.1.3 Patogenesis DM	6
2.1.5 Patofisiologi DM.....	10
2.1.6 Diagnosis DM	10
2.1.7 Faktor Resiko DM.....	12
2.1.8 Komplikasi DM.....	13
2.2 Glukosa Darah.....	13
2.2.1 Definisi Glukosa Darah.....	13
2.2.2 Metode Pemeriksaan Glukosa Darah	14
2.2.3 Faktor-faktor Kesalahan Pemeriksaan Glukosa Darah	14
2.2.4 Metabolisme Glukosa Darah	15
2.3 Tikus Putih Jantan	15
2.3.1 Defenisi	14
2.3.2 Klasifikasi Tikus	16
2.4 Makrofag	17
2.4.1 Definisi Makrofag	17
2.4.2 Sifat-sifat Makrofag	18

2.4.3 Hubungan Makrofag Pada Sistem Imun	19
2.5 Organ Hati	18
2.6 Aloksan	19
2.6.1 Definisi	19
2.6.2 Pengaruh Aloksan Terhadap Kerusakan Sel β	20
2.7 Imunohistokimia	20
2.8 Histologi	20
2.8.1 Metode Pewarnaan Histologi	20
2.8.2 Hematoxylin Eosin	20
BAB III METODE PENELITIAN	22
3.1 Jenis dan Desain Penelitian	22
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	22
3.3 Populasi, Sampel, dan Besaran Sampel	22
3.3.1 Populasi	22
3.3.2 Sampel	22
3.3.3 Besaran Sampel	22
3.4 Teknik Pengambilan Sampel	23
3.5 Bahan dan Alat Penelitian	23
3.5.1 Bahan	23
3.5.2 Alat	24
3.6 Prosedur Kerja	24
3.6.1 Persiapan Hewan Coba	24
3.6.2 Perlakuan Hewan Coba	24
3.6.3 Prosedur Kerja Glukosa Darah	25
3.6.4 Prosedur Kerja Anastesi Hewan Coba	25
3.6.5 Prosedur Kerja Pengambilan Organ	25
3.6.6 Prosedur Kerja Pembuatan Sediaan	26
3.6.7 Prosedur Kerja Pewarnaan Hematoxylin Eosin	26
3.6.8 Penyiapan Aloksan Induksi DM	27
3.6.9 Perencanaan Dosis	27
3.7 Pengumpulan Data Dan Analisa Data	28
3.6.1 Pengumpulan Data	28
3.6.2 Analisa Data	29
3.8 Alur Penelitian	29
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	30
4.1 Hasil Penelitian	30
4.2 Pembahasan	33
BAB V PENUTUP	36
5.1 Kesimpulan	36
5.2 Saran	36
DAFTAR PUSTAKA	37

Daftar Tabel

Tabel 1 Klasifikasi DM.....	4
Tabel 2.1 Kriteria Diagnosis DM.....	11
Tabel 2.2 Kadar Tes Laboratorium Darah Untuk Diagnosis Diabetes dan Prediabetes.....	12
Tabel 3.2 Konversi Perhitungan Dosis.....	28
Tabel 4.1 Jumlah Penilaian Histologi Organ Hati Pada Tikus Putih Jantan Yang Tidak Diinduksi Aloksan.....	32
Tabel 4.2 Jumlah Penilaian Histologi Organ Hati Pada Tikus Putih Jantan Yang Diinduksi Aloksan.....	33

Daftar Gambar

Gambar 2.1 Patogenesis Hiperglikemia.....	7
Gambar 2.2 Tikus Rattus Novergicus.....	16
Gambar 2.3 Makrofag Pada Tikus.....	17
Gambar 2.4 Anatomi Hepar.....	18
Gambar 4.1 Morfologi makrofag organ hati tikus putih jantan yang tidak diinduksi aloksan.....	31
Gambar 4.2 Morfologi makrofag organ hati tikus putih jantan yang diinduksi aloksan.....	31

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan penyakit tidak menular dan salah satu yang paling menyebabkan kematian di dunia. Penyakit ini termasuk 4 besar penyumbang angka kematian setelah penyakit jantung, kanker dan penyakit pernapasan kronis. Meningkatnya insidensi diabetes melitus tipe 2 terjadi di sebagian besar negara. Secara global diabetes diperkirakan mencapai 422 juta orang di seluruh dunia (WHO, 2019). Menurut Internasional Diabetes Federation (IDF) (2019) memperkirakan di dunia terdapat 463 juta orang penderita diabetes atau setara dengan 9,3% dari jumlah penduduk pada usia 20-79. Berdasarkan jenis kelamin yaitu 9% pada perempuan dan 9,65% pada laki-laki. Prevalensi diabetes diperkirakan meningkat seiring penambahan umur penduduk menjadi 19,9% atau 111,2 juta orang. Angka diperkirakan meningkat hingga 578 juta jiwa di tahun 2030 dan 700 juta jiwa di tahun 2045. Di dunia terdapat 10 negara dengan jumlah penderita tertinggi, Indonesia berada di peringkat ke -7 yaitu sebesar 10,7 juta jiwa.

Kadar glukosa darah merupakan faktor yang sangat penting untuk kelancaran kerja tubuh. Hati mampu mengontrol kadar glukosa darah berkat sejumlah faktor, termasuk hormon insulin yang diproduksi oleh kelenjar pankreas. Jika kadar glukosa darah meningkat karena peningkatan pencernaan dan penyerapan karbohidrat, glukosa diubah menjadi glikogen melalui proses yang dikenal sebagai glikogenesis di hati. Sebaliknya, jika kadar glukosa darah turun, glikogen diubah menjadi glukosa melalui proses yang disebut glikogenolisis, yang dilanjutkan dengan proses katabolik untuk menghasilkan energy (dalam bentuk energi kimia, ATP). Glukosa merupakan produk akhir dari proses metabolisme karbohidrat yang digunakan sebagai sumber energi utama pada organisme hidup dan dikendalikan oleh insulin (Dorland, 2011).

Hati merupakan organ metabolisme yang paling penting dengan peran penting dalam mengatur homeostasis dan memediasi metabolisme glukosa dan

lipid. Aktifitas metabolisme jaringan secara tepat dikendalikan oleh aksi substrat metabolik, termasuk asam lemak bebas (FFA) dan hormone (Sinha dkk, 2018).

Hiperglikemia menyebabkan terjadinya perubahan fungsi makrofag. Penderita DM dengan glukosa tinggi menyebabkan penurunan aktivitas antibakteri dan fagositosis pada makrofag. Ini mungkin terkait dengan penurunan kapasitas glikolitik dan cadangan makrofag yang setelah sensitisasi jangka Panjang terhadap kadar glukosa tinggi. Makrofag ialah sel kekebalan penting yang memainkan peran penting melalui semua tahap pathogenesis aterosklerosis terkait Diabetes tipe II. Respon inflamasi yang buruk di sirkulasi, serta pada makrofag, bertanggung jawab atas peningkatan kerentanan terhadap infeksi dan tingkat keparahannya pada pasien Diabetes tipe II (Moore Kj, dkk 2013).

Sel markofag pada hati dinamakan sel kuffer, Makrofag dapat hidup lama, mempunyai beberapa granula dan melepas berbagai bahan, diantaranya lisozim, komplemen, interferon dan sitokin yang semuanya memberi distribusi dalam pertahanan spesifik dan non spesifik (Barawidjaja, 2010). Makrofag memiliki beberapa peran pertama sebagai pertahana tubuh, penyembuhan kerusakan jaringan, metabolisme lipid dan yang terakhir pengatur penyediaan Sel Darah (Subowo, 2009).

Berdasarkan pemaparan diatas, sampai sekarang belum ada penelitian mengenai gambaran hasil pemeriksaan sel makrofag pada organ hati tikus yang diinduksikan diabetes, oleh karena itu peneliti tertarik untuk meneliti menggunakan hewan coba sebagai objek peneliti untuk diinduksikan diabetes dan melihat sel makrofag di organ hati secara histologi menggunakan metode HE.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana Gambaran Markofag Organ Hati Tikus (*Rattus Norvegicus*) secara histologi yang diinduksikan diabetes?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui Gambaran Markofag Organ Hati Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) diinduksikan diabetes

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui morfologi makrofag organ hati tikus *Rattus novergicus* yang tidak diinduksi diabetes.
2. Mengetahui morfologi makrofag organ hati tikus *Rattus novergicus* yang diinduksi diabetes.
3. Mengetahui jumlah makrofag pada organ hati tikus *Rattus novergicus* tidak diinduksi diabetes.
4. Mengetahui jumlah makrofag pada organ hati tikus *Rattus novergicus* diinduksi diabetes.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Sebagai sarana peneliti bagi penulis untuk membuat satu karya ilmiah dan untuk melatih keterampilan teknik laboratorium medik khususnya serologi, menambah pengetahuan tentang pemeriksaan laboratorium yang berhubungan dengan gambaran makrofag, Meningkatkan keterampilan dan melaksanakan pemeriksaan serologi, khususnya DM, menambah pengetahuan tenaga laboratorium tentang pemeriksaan gambaran makrofag pada DM.

1.4.2 Bagi Institusi Pendidikan Universitas Perintis Indonesia

Penelitian ini diharapkan sebagai sumber referensi bagi institusi bersangkutan sekaligus sebagai bahan pembelajaran bagi mahasiswa yang akan melakukan penelitian lebih lanjut dengan topik yang berhubungan dengan judul proposal.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi Diabetes Mellitus

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit akibat kekurangan atau tidak adanya insulin yang dihasilkan oleh sel beta pankreas dan juga bisa diakibatkan karena tidak efektifnya kerja insulin atau diakibatkan karena adanya penurunan sensitivitas reseptor insulin. Keadaan seperti ini menghasilkan peningkatan konsentrasi glukosa dalam darah, yang dapat merusak banyak sistem tubuh, khususnya pembuluh darah dan saraf hingga akhirnya dapat memicu komplikasi bila tidak ditangani dengan baik (Riddle et al., 2018). Diabetes melitus ini dibagi menjadi dua tipe utama yaitu diabetes yang ditandai dengan kurangnya produksi insulin (tipe 1) dan diabetes yang ditandai dengan kerja insulin yang kurang efektif oleh tubuh (tipe 2) (Kemenkes RI, 2014).

2.1.2 Klasifikasi

Tabel 1. Klasifikasi diabetes melitus menurut PERKENI 2021 yaitu :

Klasifikasi	Deskripsi
Tipe 1	Destruksi sel beta pankreas, umumnya berhubungan dengan defisiensi insulin absolut. - Autoimun - Idiopatik
Tipe 2	Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin.
Diabetes mellitus gestasional	Diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes
Tipe spesifik yang berkaitan dengan penyebab lain	- Sindroma diabetes monogenik (diabetes neonatal, <i>maturity – onset diabetes of the young</i> [MODY]) - Penyakit eksokrin pankreas (fibrosis kistik, pankreatitis) - Disebabkan oleh obat atau zat kimia (misalnya penggunaan glukokortikoid pada terapi HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ)

2.1.3 Etiologi

Terdapat beberapa faktor dalam penurunan fungsi cell β pancreas, antara lain:

- Glukotoksisitas: Kadar glukosa darah yang berkepanjangan akan menyebabkan peningkatan stres oksidatif, IL-1 β DAN NF-B dengan konsekuensi peningkatan apoptosis sel beta.
- Lipotoksisitas: Peningkatan asam lemak bebas turunan jaringan adiposa. Kadar glukosa darah akan meningkat pada kondisi resisten insulin karena kemampuan insulin untuk melakukan tugasnya dibatasi, dan sel beta akan berusaha memperbaiki diri dengan mensekresikan lebih banyak insulin, yang akan menyebabkan hiperinsulinemia. Penurunan jumlah sel beta di pulau Langerhans disebabkan oleh peningkatan pelepasan amylin dari sel beta, yang ditumpuk satu sama lain untuk menghasilkan jaringan amyloid. Pada DM Tipe II, terdapat sel beta 50-60% lebih sedikit.
- Dampak incretin: Incretin mempunyai pengaruh langsung pada sel beta, menyebabkan sel beta berproliferasi lebih cepat, mengeluarkan lebih banyak insulin, dan mengalami lebih sedikit kematian sel.
- Usia: Diabetes Tipe II menjadi lebih umum setelah usia 30 tahun, meningkat melebihi usia 40 tahun, dan berlanjut hingga usia tua. Setelah usia 30 tahun, proses penuaan dapat menyebabkan perubahan morfologi, fisiologis, dan biokimia. Perubahan yang dapat memengaruhi proses homeostatis dimulai pada tingkat sel, berlanjut ke tingkat jaringan, dan kemudian mencapai tingkat organ. Sel jaringan target yang menghasilkan glukosa, sistem saraf, dan hormon lain yang mengatur kadar glukosa adalah semua aspek tubuh yang berbeda-beda, begitu pula sel beta pankreas yang membuat hormon insulin.
- Genetik: Faktor keturunan.

2.1.4 Pathogenesis

Patofisiologi terjadinya penyakit Diabetes Mellitus tergantung kepada tipe Diabetesnya:

1. Diabetes tipe 1

Pada diabetes tipe 1, sel beta pankreas telah dihancurkan oleh proses autoimun, sehingga insulin tidak dapat di produksi. Hiperglikemia puasa terjadi karena produksi glukosa yang tidak dapat di ukur oleh hati. Meskipun glukosa dalam makanan tetap berada di dalam darah dan menyebabkan hiperglikemia posprandial (setelah makan), glukosa tidak dapat di simpan di hati. Ginjal tidak mampu menyerap kembali glukosa yang telah disaring jika kadar glukosa darah cukup tinggi. Akibatnya diabetes muncul di urin. Elektrolit dan feses berlebih dikeluarkan melalui urin bersama dengan sisa glukosa ekstra. Diuresis osmotik adalah nama dari kondisi ini. Poliuria (peningkatan urin) dan polidipsia (rasa haus yang berkepanjangan) dapat terjadi akibat kehilangan cairan yang berlebihan. (Lestari,2021).

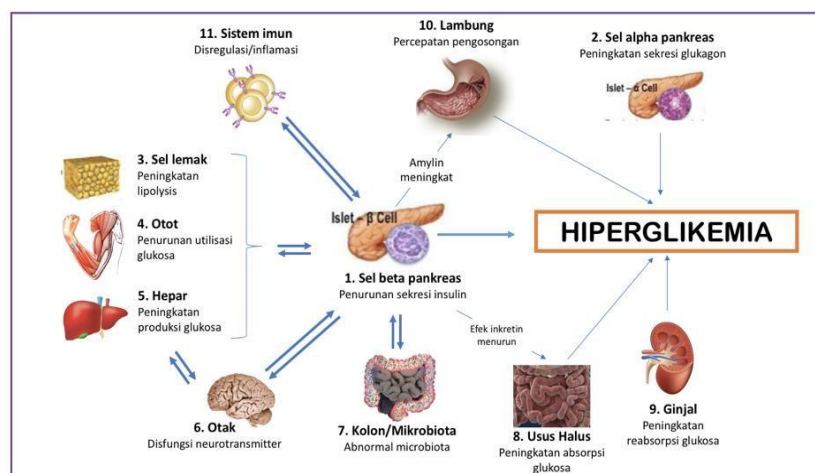
2. Diabetes tipe 2

Menurut (PERKENI, 2021) Patogenesis kerusakan sentral DM tipe 2 diketahui meliputi kegagalan sel beta pankreas, resistensi insulin pada sel otot dan hati, dan resistensi insulin hati. Jaringan adiposa (peningkatan lipolisis), saluran pencernaan (defisiensi inkretin), sel alfa pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan penyerapan glukosa), dan otak (resistensi insulin) adalah beberapa organ yang terlibat dalam DM tipe 2 dan berkontribusi terhadap gangguan toleransi glukosa. Tiga jalur patogenik oktet tambahan yang salah yang menyebabkan hiperglikemia pada DM tipe 2 telah diidentifikasi. Sebelas organ penting dalam gangguan toleransi glukosa ini (egregious eleven) perlu dipahami karena dasar patofisiologi ini memberikan konsep:

- Pengobatan harus ditujukan untuk memperbaiki gangguan patogenesis, bukan hanya untuk menurunkan HbA1c saja

- Terapi kombinasi yang diperlukan harus ditentukan berdasarkan fungsi masing-masing obat dalam kaitannya dengan patofisiologi diabetes tipe 2.
- Pada pasien dengan gangguan toleransi glukosa, pengobatan harus dimulai sesegera mungkin untuk menghentikan atau mengurangi kerusakan sel beta yang telah terjadi.

Menurut Schwartz (2016), delapan organ lain—yang disebut sebagai organ mengerikan—serta otot, hati, dan sel beta pankreas terlibat dalam etiologi pasien diabetes tipe 2. Sebelas faktor secara umum berkontribusi terhadap patofisiologi hiperglikemia, antara lain:



Gambar 2.1 Patogenesis Hiperglikemia The Egregious Eleven (Schwartz, 2016)

1. Kegagalan sel beta pancreas

Ketika diabetes tipe 2 didiagnosis, fungsi sel beta mengalami penurunan yang signifikan. Rute ini digunakan oleh obat antidiabetik seperti sulfonilurea, meglitinida, agonis glukagon-like peptida (GLP-1), dan inhibitor dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4).

2. Disfungsi sel alfa pankreas

Sel alfa di pankreas adalah organ keenam yang terlibat dalam hiperglikemia. Produksi glukagon adalah fungsi sel alfa. Kadar dalam plasma akan meningkat saat berpuasa. Jika dibandingkan dengan orang

normal, peningkatan ini dapat mengakibatkan peningkatan yang cukup besar dalam produksi glukosa di hati pada kondisi basal. Amylin, inhibitor DPP-4, dan agonis reseptor GLP-1 (GLP-1 RA) adalah obat yang memblokir sekresi glukagon atau reseptor glukagon.

3. Sel lemak

Insulin memiliki pengaruh kecil pada kemampuan sel lemak untuk menghambat lipolisis, yang meningkatkan asam lemak bebas (FFA) plasma dan lipolisis. Kadar FFA yang lebih tinggi akan mendorong glukoneogenesis, meningkatkan resistensi insulin di hati dan otot, serta mencegah pelepasan insulin. FFA ini menyebabkan penyakit yang disebut lipotoksisitas. Thiazolidinediones adalah obat yang berfungsi dalam mekanisme ini.

4. Otot

Kelainan kinerja insulin intramioseluler multipel, termasuk penurunan transportasi glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen, dan penurunan oksidasi glukosa, diamati pada individu dengan diabetes mellitus tipe 2. Penyakit-penyakit ini diperantarai oleh cacat fosforilasi tirosin. Obat yang bekerja sepanjang rute ini termasuk thiazolidinediones dan metformin.

5. Hepar

Resistensi insulin yang parah pada pasien diabetes tipe 2 menyebabkan glukoneogenesis, yang meningkatkan produksi glukosa hati, atau sintesis glukosa basal hati. Metformin berfungsi melalui penghambatan glukoneogenesis.

6. Otak

Peredam nafsu makan yang efektif adalah insulin. Telah diketahui dengan baik bahwa hiperinsulinemia, suatu pertahanan terhadap resistensi insulin, terjadi pada individu yang mengalami obesitas terlepas dari apakah mereka menderita diabetes. Pada kelompok ini, asupan makanan justru meningkat akibat resistensi insulin yang juga berdampak pada otak. Obat-

obatan yang mempengaruhi jalur ini termasuk amylin, bromocriptine, dan GLP-1 RA.

7. Kolon/Mikrobiota

Hiperglikemia disebabkan oleh perubahan komposisi mikrobiota di usus besar. Diabetes tipe 1, diabetes tipe 2, dan obesitas semuanya berkorelasi dengan mikrobiota usus, artinya hanya sebagian kecil orang yang kelebihan berat badan akan tertular diabetes. Prebiotik dan probiotik diyakini berfungsi sebagai mediator untuk menyembuhkan hiperglikemia.

8. Usus halus

Ketika glukosa yang dicerna diberikan secara intravena, respon insulin yang jauh lebih besar akan dihasilkan. Efek incretin disebabkan oleh dua hormon: polipeptida insulinotropik (GIP) yang bergantung pada glukosa, sering disebut sebagai polipeptida penghambat lambung (GIP), dan polipeptida-1 mirip glukagon (GLP-1). Pada individu dengan diabetes tipe 2, defisiensi GLP-1 dan resistensi hormon GIP sering terjadi. Hormon incretin dipecah oleh enzim DPP-4, yang mempercepat efeknya dalam beberapa menit. Inhibitor DPP-4 adalah obat yang menghalangi DPP-4 melakukan tugasnya. Fungsi lain dari sistem pencernaan yang berkontribusi terhadap penyerapan karbohidrat adalah aktivitas enzim alfa glukosidase, yang memecah polisakarida menjadi monosakarida dan selanjutnya diserap oleh usus besar untuk meningkatkan kadar glukosa darah setelah makan. Acarbose adalah obat yang membantu menghambat produksi enzim alfa glukosidase.

9. Ginjal

Salah satu organ yang terlibat dalam patofisiologi diabetes tipe 2 adalah ginjal. Setiap hari, ginjal menyaring sekitar 163 gram glukosa. Enzim natrium glukosa co-transporter-2 (SGLT-2) di bagian tubulus proksimal yang kejang akan menyerap kembali 90% glukosa yang disaring, sedangkan natrium glukosa co-transporter-1 (SGLT-1) di tubulus akan menyerap kembali tersisa 10%. menurunkan dan menaikkan, untuk menghilangkan sisa glukosa dari urin. Kadar glukosa darah meningkat

pada penderita diabetes karena peningkatan ekspresi gen SGLT-2, yang meningkatkan reabsorpsi glukosa di tubulus ginjal. Obat yang menghambat aktivitas SGLT-2 menghentikan penyerapan kembali glukosa di tubulus ginjal, yang mengakibatkan ekskresi glukosa melalui urin. Inhibitor SGLT-2 adalah obat yang bekerja seperti ini. Canaglifozin, dapglifozin, dan empaglifozin adalah beberapa obat ini.

10. Lambung

Kerusakan sel beta pankreas menyebabkan penurunan sintesis amylin pada diabetes. Penurunan kadar amylin telah dikaitkan dengan kadar glukosa postprandial yang lebih tinggi dengan mempercepat pengosongan lambung dan meningkatkan penyerapan glukosa di usus kecil.

2.1.5 Patofisiologi

Pankreas memiliki peran sebagai penghasil enzim dan hormon, di dalam pankreas terdapat beberapa kumpulan sel yang di sebut dengan Langerhans, yang berisi sel beta yang menghasilkan hormon insulin yang berperan penting dalam mengatur kadar glukosa dalam darah. Pankreas memiliki peran sebagai produksi, menyimpan, dan mengeluarkan hormon dari langerhans ((NURUL, 2018)

Pada kasus diabetes Mellitus tipe II jumlah insulin normal mungkin lebih banyak tetapi jumlah reseptor insulin pada sel jaringan yang berkurang. Perbedaan DM Tipe I dengan DM Tipe II selain kadar gula yang tinggi juga kemampuan insulin yang normal atau tinggi hal ini di sebut dengan resistensi insulin (Ariani, 2012).

2.1.6 Diagnosis

Pemeriksaan kadar HbA1c dan glukosa darah untuk menentukan diagnosis DM. Analisis glukosa enzimatik menggunakan bahan plasma darah vena harus digunakan untuk memeriksa kadar gula darah. Glukometer dapat digunakan untuk memantau dan melihat hasil kadar glukosa darah. Kehadiran glukosuria tidak memungkinkan diagnosis dibuat. Berbagai keluhan dapat ditemukan pada pasien DM. Adapun keluhan yang perlu diperkirakan terhadap DM jika memiliki keluhan seperti berikut (PERKENI, 2021) :

- a. Keluhan klasik DM: polyuria (kondisi sering berkemih), polydipsia (sering merasa haus), polifagia (sering merasa lapar) dan penurunan berat badan.
- b. Masalah lain termasuk disfungsi ereksi, kelemahan, kesemutan, gatal, gangguan penglihatan, dan pruritus vulva pada wanita.

Tabel 2.1 Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus.

Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam. (B)
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram. (B)
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik atau krisis hiperglikemia.
Atau
Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh <i>National Glycohaemoglobin Standardization Program</i> (NGSP) dan <i>Diabetes Control and Complications Trial assay</i> (DCCT) . (B)

Temuan pemeriksaan yang berada di luar batas normal atau ambang batas diabetes melitus dikategorikan sebagai pradiabetes, yang meliputi gangguan toleransi glukosa (IGT) dan gangguan glukosa darah puasa (GDPT).

1. Gangguan Toleransi Glukosa (IGT): Hasil tes glukosa plasma 2 jam setelah OGTT antara 140 – 199 mg/dL dan glukosa plasma puasa < 100 mg/dL;
2. Hasil Gangguan Glukosa Darah Puasa (GDPT) berkisar antara 100 hingga 125 mg/dL untuk glukosa plasma puasa dan 140 mg/dL atau lebih untuk OGTT glukosa plasma 2 jam;
3. GDPT dan TGT diperoleh secara bersamaan.
4. Hasil tes HbA1c yang menunjukkan nilai 5,7 – 6,4% juga dapat digunakan untuk mendiagnosis pradiabetes.

Tabel 2.2 Kadar Tes Laboratorium Darah untuk Diagnosis Diabetes dan Prediabetes.

	HbA1c (%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	≥ 6,5	≥ 126	≥ 200
Pre-Diabetes	5,7 – 6,4	100 – 125	140 – 199
Normal	< 5,7	70 – 99	70 – 139

2.1.7 Faktor Resiko DM Tipe 2

Berikut ini adalah faktor resiko yang dapat terkena DM Tipe II, antara lain:

1. Usia \geq 45 tahun
2. Usia lebih muda, terutama dengan indeks massa tubuh (IMT) >23 kg/m² yang disertai dengan faktor resiko:
 - a) Kebiasaan tidak aktif
 - b) Turunan pertama dari orang tua dengan DM
 - c) Riwayat melahirkan bayi dengan BB lahir bayi >4000 gram, atau riwayat DM gestasional
 - d) Hipertensi ($\geq 140/90$ mmHg)
 - e) Kolesterol HDL ≤ 35 mg/dl dan atau trigliserida ≥ 250 mg/dl
 - f) Menderita polycystic ovarial syndrome (PCOS) atau keadaan klinis lain yang terkait dengan resistensi insulin
 - g) Adanya riwayat toleransi glukosa yang terganggu (TGT) atau glukosa darah puasa terganggu (GDPT) sebelumnya
 - h) Memiliki riwayat penyakit kardiovaskular
3. Obesitas terutama yang bersifat sentral (bentuk apel)
4. Diet tinggi lemak dan rendah karbohidrat
5. Kurang gerak badan
6. Faktor genetik

- b) Konsumsi obat-obatan yang bisa menaikkan kadar glukosa darah
- c) Stress (FKUI, 2011)

2.1.8 Komplikasi DM Tipe 2

Diabetes yang tidak terkontrol dengan baik akan menimbulkan komplikasi akut dan kronis. Menurut PERKENI komplikasi DM dapat dibagi menjadi dua kategori, yaitu:

- Komplikasi akut
 - Hipoglikemia, merupakan keadaan dimana kadar glukosa darah seseorang di bawah nilai normal (< 50 mg/dl). Hipoglikemiasering terjadi pada penderita DM tipe 1 yang dapat dialami 1-2 kali per minggu, Kadar gula darah yang terlalu rendah menyebabkan sel-sel otak tidak mendapat pasokan energi sehingga tidak berfungsi bahkan dapat mengalami kerusakan.
 - Hiperglikemia, merupakan keadaan dimana kadar gula darah meningkat secara tiba-tiba, dapat berkembang menjadi keadaan metabolisme yang berbahaya seperti ketoasidosis diabetik, Koma Hiperosmoler Non Ketotik (KHNK) dan kemolakto asidosis.
- Komplikasi Kronis
 - Komplikasi makrovaskuler, komplikasi makrovaskuler yang berkembang pada penderita DM adalah trombotik otak (pembekuan darah pada sebagian otak), mengalami penyakit jantung koroner (PJK), gagal jantung kongestif, dan stroke.
 - Komplikasi mikrovaskuler, komplikasi mikrovaskuler terutama terjadi pada penderita DM tipe 1 seperti nefropati, diabetic retinopati (kebutaan), neuropati, dan amputasi.

2.2 Glukosa Darah

2.2.1 Definisi Glukosa darah.

Glukosa merupakan sumber energi utama pada organisme makhluk hidup. Glukosa darah atau kadar gula darah merupakan istilah yang mengacu pada tingkat glukosa yang ada didalam darah. Konsentrasi gula darah atau tingkat

glukosa serum diatur dengan ketat dalam tubuh. Glukosa darah merupakan gula monosakarida, merupakan karbohidrat terpenting yang digunakan sebagai sumber energi utama dalam tubuh. Glukosa merupakan precursor untuk sintesis semua karbohidrat lain didalam tubuh seperti glikogen, ribose, deoxyribose dalam asam nukleat, galaktosa dalam laktosa susu, glikolipid, glikoprotein dan proteoglikan (Murray et al., 2003).

Dalam darah atau serum terdapat konsentrasi glukosa yang disebut kadar glukosa darah, batas normal konsentrasi seseorang yang tidak makan dalam waktu 3 atau 4 jam sekitar 90 mg/dl. Mengonsumsi makanan yang banyak mengandung karbohidrat sekalipun, konsentrasi ini jarang meningkat diatas 140 mg/dl kecuali orang tersebut menderita diabetes mellitus (suprati, 2008)⁴. Glukosa darah merupakan gula yang terdapat dalam darah yang terbentuk dari metabolisme karbohidrat. Pemeriksaan glukosa darah merupakan salah satu pemeriksaan dalam laboraturium klinik (Wulandari, 2016).

2.2.2 Metode–Metode Pemeriksaan Glukosa Darah

Metode GOD – PAP merupakan salah satu cara dalam penetapan glukosa darah dari sampel serum atau plasma secara enzimatik menggunakan glukosa oksidase para Amino Phenazone menghasilkan warna merah cerah, yang diukur degan fotometer pada Panjang gelombang 546 nm.

2.2.3 Faktor-Faktor Kesalahan Pemeriksaan Glukosa Darah (Santoso, 2015)

Faktor-faktor kesalahan pemeriksaan glukosa darah yaitu:

1. Alat yang tidak terkalibrasi

Salah satu cara yang dapat digunakan untuk mengurangi kesalahan dalm pengukuran analitik adalah dengan proses kalibrasi. Proses kalibrasi secara rutin dan benar berperan penting dalam memberikan hasil analisis yang terjaga termasuk dalam hal proses kalibrasi untuk alat fotometer.

2. Kurangnya pemeliharaan alat

Kurangnya tingkat perawatan alat juga dapat menyebabkan kerusakan alat lebih cepat, yang berdampak kurang baik pada hasil pemeriksaan laboraturium. Factor eksternal yang sangat berpengaruh terhadap kerusakan

alat-alat laboratorium seperti perubahan suhu, tingkat kelembapan udara, debu, kotoran.

3. Kesalahan Dalam Pemipetan

Kesalahan dalam pemipetan merupakan factor yang sering dialami oleh petugas laboratorium. Pemipetan yang dilakukan secara manual tidak menggunakan alat otomatis, pemipetan dari tabung satu dengan tabung lain dengan volume tertentu belum tentu memiliki volume yang sama meski sudah menggunakan mikropipet yang tersatandarisasi, sehingga hal ini berpengaruh pada hasil pemeriksaan yang diperoleh.

4. Ketidaktepatan Suhu Pemeriksaan

Suhu juga berpengaruh pada hasil pemeriksaan laboratorium, pada suhu kamar diperkirakan terjadi penurunan kadar glukosa 1-2 % per jam, serum harus segera dipisahkan dari sel-sel darah sebab sel darah walaupun telah berada di luar tubuh tetap memetabolisme glukosa. darah yang berisi sangat banyak leukosit dapat menurunkan kadar glukosa. Pada suhu lemari pendingin kadar glukosa dalam serum tetap stabil kadarnya sampai 24 jam, tanpa kontaminasi bacterial kadar glukosa dapat bertahan lebih dari 24 jam.

5. Waktu

Pada pemeriksaan kadar glukosa waktu mempengaruhi kadar glukosa, karena pada pemeriksaan glukosa darah semakin lama diperiksa maka kadar glukosa darah akan semakin menurun.

2.2.4 Metabolisme Glukosa Darah

Metabolisme glukosa sebagian besar menghasilkan energy bagi tubuh. Glukosa masuk dalam bentuk disakarida dan kanji polisakarida kompleks. Di dalam mukosa usus halus, disakarida diuraikan oleh enzim yang disebut disakaridase yang berupa lactase, sukrase, dan maltase. Enzim tersebut bersifat spesifik untuk satu jenis disakarida (Sacher, 2012).

Metabolisme glukosa menghasilkan asam piruvat, asam laktat, asertil-KoA sebagai senyawa senyawa antara. Oksidasi lengkap glukosa menghasilkan karbon dioksida, air, dan energy yang disimpan sebagai senyawa fosfat berenergi tinggi adenosine trifosfat (ATP) (Sacher, 2012).

2.3 Tikus Putih Jantan (*Rattus novergicus wistar*)

2.3.1 Defenisi

Hewan model (hewan coba) sangat diperlukan dalam penelitian *in vivo* di bidang biomedik (Hewitt et al., 1989; Iheidioha et al., 2012), terutama untuk kajian imunologi onkologi, fisiologi dan neurosains (Johnson, 2012; Iheidioha et al., 2012).

Sebelum diimplikasikan kepada manusia atau primate lainnya, serangkaian percobaan menggunakan hewan model harus dilakukan terlebih dahulu (disebut penelitian praklinik). Anggota rodentia seperti tikus (*Rattus novergicus*) dan mencit (*Mus musculus*) sering dijadikan hewan model karena memiliki system faal yang mirip dengan manusia (Smith and Mangkoewidjojo, 1998; Johnson, 2012). Tikus wistar merupakan salah satu hewan cuji yang paling banyak digunakan sebagai model penelitian biomedik (Johnson, 2012).

2.3.2 Klasifikasi tikus



Gambar 2.2: Tikus *Rattus Novergicus*

Sumber: <https://wikipedia.id>

Klasifikasi tikus putih *Rattus Novergicus* menurut Krinke (2000) tikus putih *Rattus Novergicus* adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Animalia
Phylum	: Chordata
Class	: Mammalia
Order	: Rodentia
Suborder	: Myomorpha

Family : Muridae
Genus : Rattus
Species : Rattus novergicus

2.4 Makrofag

2.4.1 Definisi Makrofag



Gambar 2.3: Makrofag pada tikus

Sumber: <https://p2k.unkris.ac.id>

Makrofag tersebar secara luas dalam tubuh manusia. Makrofag berperan dalam proses peradangan sebagai reaksi tubuh terhadap benda asing atau mikroba (Rouby h, 2010). Makrofag merupakan sel fagosit yang hamper ditemui pada setiap organ diseluruh tubuh. Makrofag termasuk mononuclear fagosit system, makrofag merupakan suatu system yang dulu disebut retikulo endothelial sistem (RES), ini merupakan istilah bersama untuk sel-sel yang sangat fagositik yang tersebarluas diseluruh tubuh terutama pada daerah yang banyak pembuluh darah.

Makrofag berasal dari sel precursor dari sum sum tulang, dari promonosit yang akan membelah menghasilkan monosit yang beredardalam darah. Pada tahap kedua monosit bermigrasi kedalam jaringan ikat tempat mereka menjadi matur (matang) dan inilah yang disebut makrofag (makro = besar = phgen =makan). Didalam jaringan makrofag dapat berpoliferasi secara local menghasilkan sel sejenis.

Fungsi sel makrofag: Memakan partikel dan mencernakannya oleh lisozom, Memproses dan menyimpan antigen dan menyampaikan informasi pada

sel – sel secara imunologis kompeten (limfosit dan sel plasma), Makrofag yang aktif merupakan sel sektori yang dapat mengeluarkan enzim – enzim seperti: lisozim, elastase, kolagenase, dan protein dari system komplemen dan gen anti virus penting, interferon.

Makrofag dapat hidup lama, mempunyai beberapa granula dan melepaskan berbagai bahan. Bahan tersebut antara lain lisozim, komplemen, interferon, dan sitokin yang semuanya memberikan kontribusi dalam pertahanan non spesifik dan spesifik (Bratawidjaja, 2001).

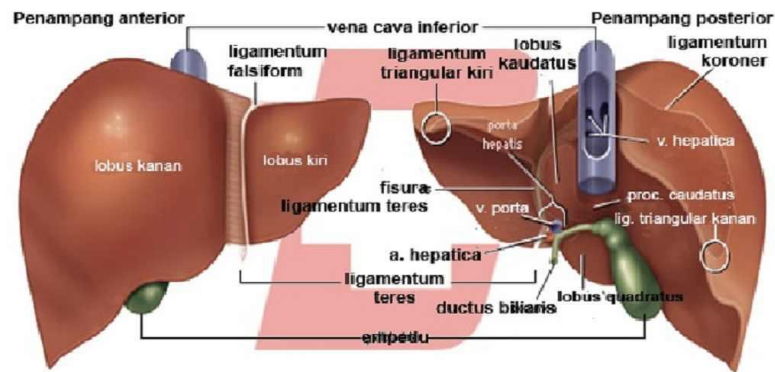
2.4.2 Sifat sifat makrofag

Makrofag juga berperan pada reaksi imunologis tubuh, dengan menelan, memproses dan menyimpan antigen dan menyampaikna informasi kepada sel – sel berdekatan, secara imunologis kompeten (limfosit dan sel plasma). Makrofag mempunyai reseptor yang mengikat antibody dan makrofag bias mencari dan menghancurkan antigen yang khas terhadap antibody itu. Selama proses infeksi limfosit T yang terpapar akan menghasilkan sejumlah limfokin yang menarik makrofag ketempat terjadi infeksi. Makrofag berukuran 10-30 nm, bentuk tidak teratur, inti lonjong, mengandung granula (Effendi zukesti, 2003).

2.4.3 Hubungan makrofag pada system imun

Makrofag adalah sel kekebalan penting yang memainkan peran penting melalui semua tahap pathogenesis aterosklerosis terkait T2DM (Moore Kj, dkk 2013).

2.5 Organ Hati



Gambar 2.4 : anatomi hepar

Sumber: <https://www.harapanrakyat.com/2020/12/anatomi-hati-manusia/>

Hati adalah organ intestinal terbesar dengan berat antara 1,2 – 1,8 kg atau kurang lebih 25% berat badan dewasa. Hati terbagi dalam dua belahan utama, lobus kanan dan lobus kiri. Hati mempunyai fungsi yang sangat beraneka ragam. Sirkulasi vena porta yang mempunyai 75% dari suplai asinus memegang peranan penting dalam fisiologi hati, terutama dalam hal metabolisme karbohidrat, protein dan asam lemak. Hati terletak dibagian teratas dalam rongga abdomen disebelah kanan di bawah diafragma.

Selain merupakan organ intestinal yang ukurannya terbesar, hati juga mempunyai fungsi yang paling banyak dan kompleks.

- Memproduksi protein plasma (albumin, fibrinogen, protombin; juga memproduksi heparin, yaitu suatu antikoagulandarah).
- Fagositosis mikroorganisme dan eritrosit dan leukosit yang sudah tua ataurusak.
- Pusat metabolisme protein, lemak dan karbohidrat. Bergantung kepada keperluan tubuh, ketiganya dapat salingdibentuk.
- Pusat detoksifikasi zat yang beracun di dalam tubuh.
- Merupakan cairanempedu.

- f. Merupakan gudang penyimpanan berbagai zat seperti mineral, glikogen dan berbagai racun yang tidak dapat dikeluarkan daritubuh.
- g. Menyimpan vitamin, zat besi, dan glikogen (Irianto, 2013).

Di hati terjadi pengaturan metabolisme tubuh dengan fungsi yang sangat kompleks dan juga proses-proses penting lainnya bagi kehidupan, seperti penyimpanan energi, pembentukan protein dan asam empedu, pengaturan metabolisme kolesterol dan detoksifikasi racun atau obat yang masuk dalam tubuh. Gangguan fungsi hati seringkali dihubungkan dengan beberapa penyakit hati tertentu. Penyakit hati dibedakan menjadi penyakit hati akut atau kronis. Dikatakan akut apabila kelainan-kelainan yang terjadi berlangsung sampai dengan 6 bulan, sedangkan penyakit hati kronis berarti gangguan yang terjadi sudah berlangsung lebih dari 6 bulan. Ada satu bentuk penyakit hati akut yang fatal, yakni kegagalan hati fulminan, yang berarti perkembangan mulai dari timbulnya penyakit hati hingga kegagalan hati yang berakibat kematian (fatal) terjadi dalam kurang dari 4 minggu.

2.6 Aloksan

Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada hewan hiperglikemik. Pemberian aloksan adalah cara yang cepat untuk menghasilkan kondisi diabetes eksperimental (hiperglikemik) pada hewan percobaan. Peningkatan kadar glukosa darah terjadi karena jaringan menyerap glukosa dari darah dan menyimpannya dalam bentuk glikogen. Saat kadar glukosa darahmeningkat, sel B pankreas teangsang untuk mensekresikan hormone insulin sehingga kadar glukosa darah menurun.

Aloksan (2,45-6-tetraoksipirimidin; 5-6 diokriurasil) adalah senyawa hidrofilik dan tidak stabil. Waktu paro pada suhu 37°C dan pH netral adalah 1,5 menit dan bisa lebih lama pada suhu yang lebih rendah. Sebagai diabetogenik, aloksan dapat digunakan secara intravena yang digunakan biasanya 65 mg/kg BB, sedangkan interperitoneal dan sebkutan adalah 2-3 kalinya (Szkudelski, 2001).

Pemberian aloksan adalah cara yang cepat untuk menghasilkan kondisi diabetic eksperimental (hiperglikemik) pada binatang tersebut (aloksan diabetes) dengan karakteristik mirip dengan diabetes mellitus tipe 1 pada manusia. Aloksan bersifat

toksik selektif terhadap sel beta pancreas yang memproduksi insulin karena terakumulasinya aloksan secara khusus melalui transporter glukosa yaitu GLUT2 (Suharmiati, 2009).

2.6.1 Definisi

Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksikan diabetes pada hewan model hiperglikemik. Pemberian aloksan adalah cara untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) pada hewan percobaan. Peningkatan kadar glukosa darah terjadi karena jaringan menyerap glukosa dari darah dan menyimpannya dalam bentuk glikogen. Saat kadar glukosa darah meningkat, sel pancreas terangsang untuk mensekresi hormone insulin sehingga kadar glukosa menurun (Irdalisa et al., 2015). Aloksan adalah senyawa hidrofilik dan tidak stabil. Sebagai diabetogenic, aloksan dapat digunakan secara intravena, intraperitoneal dan subkutan (Szkudelski, 2001).

2.6.2 Pengaruh aloksan terhadap kerusakan sel B

Aloksan menghasilkan Reactive Oxygen Species (**ROS**) yang terakumulasi pada transporter glukosa 2 (GLUT2) (Rohilla & Ali, 2012). ROS akan memicu autofagi, apoptosis dan nekrosis sel. Kondisi stress oksidatif ini mengakibatkan stres pada retikulum endoplasma (RE) dan destabilisasi lisosom yang menstimulasi nekrosis sel (Ghorbani et al, 2019).

2.7. Imunohistokimia

Imunohistokimia adalah metode pewarnaan jaringan yang menggunakan reaksi imunologik dan kimiawi, Keberadaan antigen dalam jaringan dapat ditentukan dengan mengikatkan antibody monoclonal atau poliklonal pada antigen tersebut, dan menentukan lokasi ikatan-ikatan ini dengan system pelacakan yang mengenal immunoglobulin dari spesies asal antibodi. Kemudian membuat molekul pelapor dari sistem pelacakan untuk bereaksi dengan substratnya (Kiernan, 2001; Histuti dan Lubis, 2011).

2.8 Histologi

2.8.1 Metode pewarnaan Histologi

Pemeriksaan histopatologis merupakan pemeriksaan berdasarkan perubahan morfologi jaringan atau sel terinfeksi agen penyakit. Perubahan morfologi

jaringan atau sel dapat diamati setelah pewarnaan. Hematoxylin dan eosin dari preparat jaringan terinfeksi. Pada preparat histopatologi.

2.8.2 Hematoxylin Eosin

Pewarnaan hematoxylin dan eosin merupakan salah satu dari pewarnaan yang digunakan paling umum dalam histologi. Ini adalah pewarnaan permanen yang berlawanan dengan pewarnaan sesaat (larutan sodium KL). Saat ini hematoxylin yang dijual sudah dicampur dengan eosin untuk mempermudah pewarnaan. Pada awalnya hematoxylin memberikan warna merah baik pada sel maupun jaringan, untuk melihatnya disarankan untuk menggunakan etanol 95% yang memiliki pH normal, agar jaringan dapat dilihat dengan mikroskop

Eosin adalah pewarnaan asam yang memiliki afinitas terhadap sitoplasma sel sedangkan pada hematoxylin memiliki afinitas terhadap nucleus. Eosin penggunaannya lebih aman dibandingkan dengan hematoxylin. Hematoxylin memberikan warna biru (basofilik) pada inti sel, serta eosin yang berfungsi untuk memberikan warna merah muda pada sitoplasma sel dan jaringan.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis dan Desain Penelitian

Jenis penelitian ini adalah ekperimental laboratorium dan desain penelitian *post the grup design only* yaitu rancangan yang digunakan dalam mengukur pengaruh dari perlakuan kelompok eksperimen dengan membandingkan kelompok tersebut dengan kelompok kontrol.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Pemeliharaan dan perlakuan hewan coba dilakukan di Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Perintis Indonesia. Pemeriksaan histologi dilakukan pada Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, penelitian ini dilakukan pada bulan Desember – Juli 2023.

3.3 Populasi, Sampel dan Besaran Sampel

3.3.1 Populasi

Populasi dalam penelitian ini ialah tikus jantan putih *Rattus Novergicus wistar* yang diperoleh dari laboratorium Universitas Perintis Indonesia

3.3.2 Sampel

Sampel adalah bagian dari populasi yang diambil dari rumus besaran sampel menggunakan rumus DF.

3.3.3 Besar sampel

Pada penelitian ini besar sampel ditentukan menggunakan rumus dari (Arifin & Zahiruddin, 1963) yaitu:

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

Keterangan:

DF: Degree Freedom

N: Total sampel

N: Jumlah sampel tiap kelompok

K: Jumlah kelompok

Rentang DF yang dapat diterima adalah 20 sebagai nilai maksimum dan 10 sebagai nilai minimum, jumlah sampel tiap kelompok dapat diketahui melalui rumus:

$$n = DF/k + 1$$

$$\text{Minimum } n = 10 / k + 1$$

$$= 10 / 2 + 1$$

$$= 6$$

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

$$= 6 \times 2$$

$$= 12$$

Rumus total sampel yaitu:

$$\text{Maksimum } n = 20 / k + 1$$

$$= 20 / 2 + 1$$

$$= 11$$

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

$$= 11 \times 2$$

$$= 22$$

Dari hasil perhitungan tersebut, diperoleh rentang total sampel yaitu 12-22 sampel. Setiap kelompok diisi dengan 6 ekor tikus *Rattus Novergicus Wistar*. Sampel ditambah satu ekor (20%) tiap kelompok untuk menghindari adanya drop out sehingga total sampel yang dibutuhkan untuk 2 kelompok yaitu 14 ekor tikus.

3.4 Teknik pengambilan sampel

Sampel pada penelitian ini diambil dengan cara mengelompokkan secara random. Kemudian diambil darah tikus dibagian ekor untuk pemeriksaan glukosa dan untuk sampel organ tikus dilakukan dengan cara melakukan anestesi menggunakan larutan chloroform / eter. Lakukan pembedahan acak untuk mengambil organ usus, dimasukkan kedalam wadah yang mengandung formalin lalu organ dilanjutkan untuk pemeriksaan secara histologi.

3.5 Bahan dan Alat Penelitian

3.5.1 Bahan

Bahan yang digunakan untuk penelitian ini berupa pakan standar (pellet) sebagai pakan sehari – hari sebanyak 50gr/ekor/hari, aloksan, formakdehid, klorofom atau eter, kapas, kapas alkohol, alokohol (70%, 96%, 100%), hematoksilin, lithium carbonate, silene, entellen., darah kapiler, lanset, hamber, deck glass, xylol, cat hematoksilin, cat eosin, kertas saring, canada balsam, objek glass dan label.

3.5.2 Alat

Alat – alat yang digunakan pada penelitian ini antara lain: pisau, talenan, beaker glass sonde, sendok, papan bedah, kaset jaringan, sterofom, ember untuk tempat anestesi, timbangan (Ohaus) dengan kapasitas 2610 gram dengan skala terkecil 0,1 untuk menimbang berat badan tikus, pisau bedah, sonde, waterbath, tempat minum tikus, cup sampel, mikroskop, gunting, kaca penutup, papan bedah, alat pencekak (syringe gavege), kandang tikus (bak plastic) lengkap dengan tempat makan dan minum, serta peralatan histokimia. Pada pemeriksaan glukosa darah menggunakan alat glucometer dan jarum lanset.

3.6 Prosedur kerja

3.6.1 Persiapan Hewan Coba

Semua tikus yang ada akan diberikan perlakuan sebelumnya diadaptasikan selama 7 hari dengan lingkungannya. Selama adaptasi tikus di timbang di awal dan diakhir adaptasi. Kandang dan tempat makan serta minum dibersihkan sedikitnyaa 3 kali seminggu. Suhu dan kelembapan ruangan diperhatikan. Jumlah konsumsi dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok 1 kontrol dan 1 kelompok perlakuan (induksi diabetes) dengan dosis 150 mg/kg berat badan. Tiap kelompok diberi perlakuan sesuai dengan prosedur yang telah ditentukan.

3.6.2 Perlakuan Hewan Coba

Tikus *rattus novergicus wistar* berjumlah 14 ekor. 7 ekor hanya diberikan pakan standar dan 7 ekor lainnya diinduksikan dengan aloksn dibiarkan selama 7 hari (Dachi et al., 2022). Kemudian dilakukan pemeriksaan glukosa darah dan

pemeriksaan histologi usus halus tikus yang diinduksikan diabetes dan diberikan pakan standar.

Tikus dibagi menjadi 2 kelompok yaitu:

1. Kelompok kontrol: pada kelompok ini tikus hanya diberikan pakan standar
2. Kelompok perlakuan: pada kelompok ini tikus diinduksikan aloksan dengan dosis 150 mg/kg BB selama 7 hari.

3.6.3 Prosedur Kerja Glukosa Darah

- a. Metode pemeriksaan glukosa oxidase
- b. Prinsip: enzim glukosa oksidase mengoksidase glukosa dengan adanya oksigen untuk membentuk asam dan glukuronat dan hydrogen peroksidase. Hydrogen peroksidase yang terbentuk mengoksidase kromagen yang dikatalis oleh enzim peroksidase, membentuk kromagen teroksidase berwarna. Jumlah produk yang terbentuk sesuai dengan hasil glukosa darah.
- c. Prosedur kerja:

Terlebih dahulu disiapkan alat dan bahan yang akan digunakan, darah diambil dari bagian ekor tikus, dengan cara ekor tikus dibersihkan lalu dipijat atau diurut perlahan-lahan, kemudian bagian ujung ditusuk dengan jarum (lanset). Darah yang keluar kemudian ditempelkan pada strip glucometer. Kadar glukosa darah akan terukur pada layar glucometer setelah 5 detik, dinyatakan dalam mg/dl (Soemardji, 2004).
- d. Interpretasi hasil:
- e. Jumlah kadar glukosa dari pemeriksaan glukosa darah sewaktu yang menunjukkan jumlah nilai ≥ 140 mg/dl (Subiyono et al., 2016).

3.6.4 Prosedur Kerja Anestesi Hewan Coba

- a. Tujuan Anestesi menggunakan kloroform atau eter, untuk menghilangkan kesadaran tikus agar mempermudah proses pembedahan dan tikus tidak mengalami rasa sakit yang berlebihan.
- b. Prosedur kerja
Pertama sediakan wadah tertutup dan kapas yang sudah dibasahi reagen eter. Setelah itu masukkan hewan dan wadah ditutup sembari wadah

digoyangkan agar mempercepat proses kehilangan kesadaran. Kemudian setelah hewan kehilangan kesadaran keluarkan hewan dari wadah dan bedah.

3.6.5 Prosedur Kerja Pengambilan Organ

1. Letakkan tikus yang sudah pingsan diatas sterofom dengan posisi terlentang, lalu kaitkan ke empat kaki tikus menggunakan jarum diatas sterofom tersebut.
2. Lakukan proses pembedahan menggunakan pisau bedah pada bagian perut tikus dengan posisi dari atas kebawah.
3. Setelah bagian kulit tikus dibedah, buka dan tarik bagian daging dan kulit tikus menggunakan pinset kemudian jarum dukedua sisinya.
4. Lakukan proses pengambilan organ ginjal secara hati-hati, lalu gunting bagian yang menyatukan ginjal dengan daging tikus.
5. Setelah organ didapat masukkan kedalam wadah yang berisi formalin.

3.6.6 Prosedur Kerja Pembuatan Sediaan

a. Pemotongan jaringan basah

Pemotongan jaringan basah dilakukan dengan cara mengambil bagian yang mengalami kerusakan lalu di masukkan kedalam kaset dan diberi label identitas.

b. Prosesing jaringan

1. Fiksasi

- Masukkan jaringan kedalam larutan buffer formalin 10% selama 0-3 jam.

2. Dehidrasi

- Masukkan jaringan kedalam etanol 70% selama 30 menit
- Etanol 95% selama 30 menit
- Etanol 100% 30 menit
- Etanol 100% 1 selama 1 jam
- Etanol 100% 2 selama 1 jam
- Etanol 100% 3 selama 1 jam

3. Clearing

- Xylol 1 selama 1 jam
- Xylol 2 selama 2 jam

3.6.7 Prosedur Kerja Pewarnaan Hematoxilin Eosin

- a. Tujuan pemeriksaan: Untuk mengetahui ada tidaknya morfologi sel abnormal dalam jaringan yang diperiksa
- b. Jenis Pewarnaan: Hematoxicilin Eosin (HE)
- c. Metode pemeriksaan: HE
- d. Prinsip: Kromatin dalam inti akan mengikat cat yang bersifat basa (hematoksilin) dan protein sitoplasma akan mengikat cat yang bersifat asam (eosin) sehingga sel akan berwarna merah muda dengan inti berwarna biru keunguan.
- e. Tahapan Pewarnaan HE:
 1. Deparafinisasi preparat yang telah kering dalam xylol sebanyak 3 kali (masing-masing selama 10-15 menit).
 2. Masukkan ke dalam alkohol 96% sebanyak 2 kali (masing-masing selama 5 menit). Cuci dengan air mengalir sampai alkohol hilang.
 3. Masukkan ke dalam cat hematoksilin selama 7-10 menit. Cuci dengan air mengalir sampai tidak luntur.
 4. Celupkan ke dalam HCl sebanyak 2 kali celup untuk dekolorisasi. Cuci kembali dengan air mengalir.
 5. Rendam di dalam air sebentar sampai warna menjadi biru.
 6. Masukkan ke dalam cat eosin selam 3-5 menit, Cuci dengan air mengalir.
 7. Masukkan ke dalam larutan alkohol 1, Masukkan ke dalam larutan alkohol 2 dan Cuci dengan air mengalir.
 8. Tekan preparat dengan kertas, lap dengan kapas.
 9. Masukkan ke dalam xylol lalu Tekan kembali preparat dengan kertas, lap dengan kapas.
 10. Lakukan Mounting, dan beri nomor laboratorium.

3.6.8 Penyiapan Aloksan Induksi Diabetes Melitus

Induksi diabetes digunakan aloksan 150 mg/kg BB. Pembuatan Aloksan monohidrat dilakukan sesaat sebelum injeksi yaitu dengan melarutkan 1,5 g aloksan dengan 100 ml Aqua proinjeksi sampai homogen.

3.6.9 Perencanaan Dosis

Dosis induksi diabetes yang dipakai pada penelitian yaitu 150mg/kg BB, konsentrasi dosis yang diperoleh yaitu 1,5 gram aloksan/ 100 ml aqua pro injeksi atau setara dengan 1,5%. Dosis tersebut diinjeksikan kepada tikus sebanyak 2 ml yang didapatkan dari 1% BB.

Tabel 3.2 Konversi Perhitungan Dosis (Sumber : Laurence & Bacharach 1964)

Hewan dan BB rata-rata	Mencit 0kg	Tikus 00gr	Marmot 00gr	Kelinci 5kg	Kucing 2kg	Kera 4 kg	Anjing 12 kg	Manusia 70kg
Mencit 0 gr	.0	.0	2.25	7.8	9.7	64.1	124.2	387.9
Tikus 00 gr	.14	.0	.74	.9	4.2	9.2	17.8	56.0
Marmot 00 gr	.08	.57	.0	.25	2.4	5.2	10.2	31.5
Kelinci 5 kg	.04	.25	.44	.0	1.08	2.4	4.5	14.2
Kucing Kg	.03	.23	.41	.92	1.0	2.2	4.1	13.0
Kera Kg	.016	.11	.19	.42	0.45	1.0	1.9	6.1
Anjing 2 kg	0.008	.06	0.1	0.22	0.24	0.52	1.0	3.1
Manusia 70 kg	0.002	.018	0.031	0.07	0.07	0.16	0.32	1.0

3.7 Pengumpulan Data dan Analisis Data

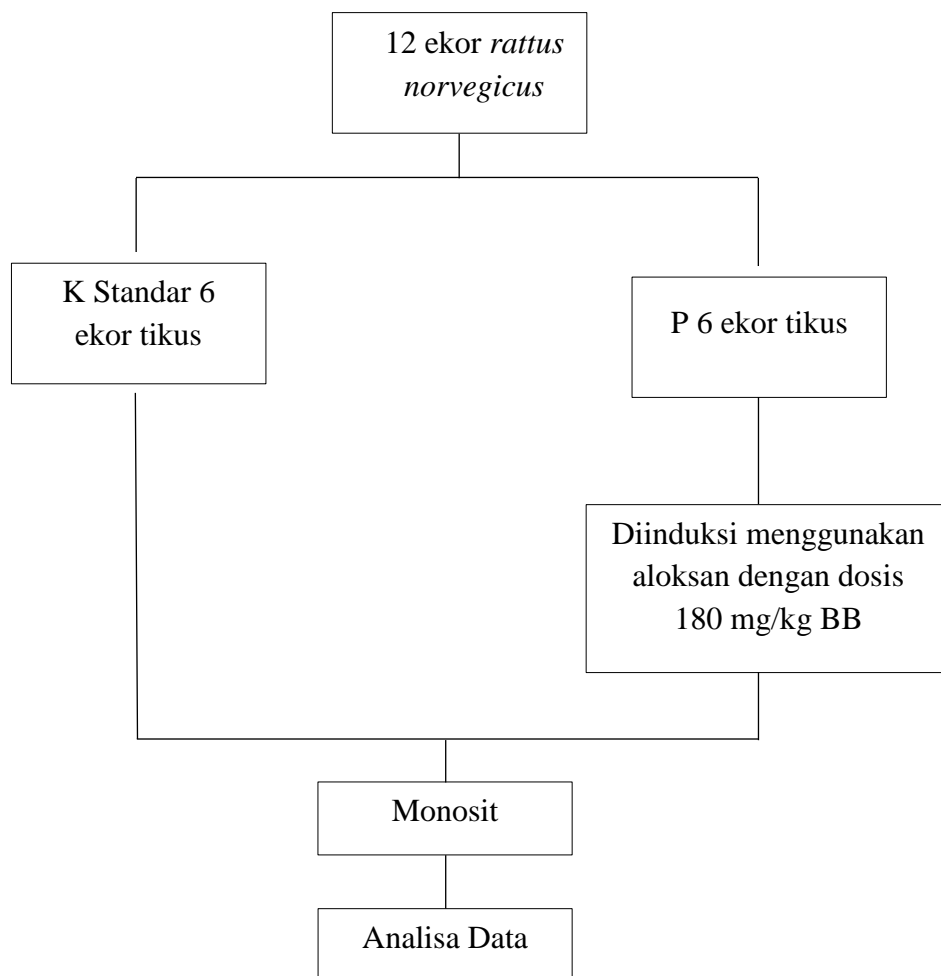
3.7.1 Pengumpulan Data

Sebelum penelitian dilaksanakan, peneliti terlebih dahulu menyediakan lembar observasi yang dapat dijadikan petunjuk teknis dalam pelaksanaan intervensi yang meliputi kode sampel, berat badan awal dan nilai gula darah dengan melihat sel monosit. pengumpulan data ini dilakukan oleh tenaga intruksi Laboratorium Farmasi dan penelitian.

3.7.2 Analisis Data

Data yang di peroleh di catat, ditabulasi dan dianalisis secara statistik menggunakan program komputer dan rumus distribusi frekuensi, dan disajikan dalam tabel.

3.8 Alur Penelitian



BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

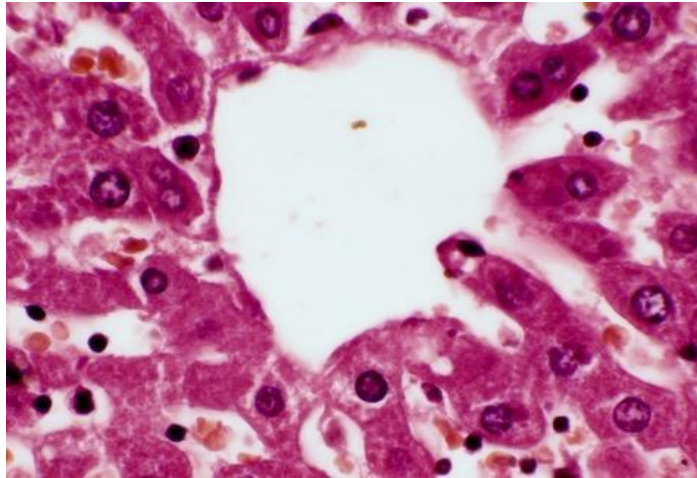
4.1 Hasil Penelitian

Telah dilakukan penelitian tentang gambaran jumlah hasil makrofag organ hati tikus putih (*Rattus nevergicus wistar*) sebelum dan sesudah diinduksikan diabetes selama 14 hari. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan desember 2020 – Juli 2023, perlakuan hewan coba dan pembedahan tikus dilakukan di laboratorium fakultas farmasi Universitas perintis Indonesia, pewarnaan hematoxylin eosin dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas kedokteran Universitas Andalas. Pemeriksaan jumlah sel makrofag pada tikus ini dilaksanakan di UPTD Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

Penelitian yang dilakukan sesuai kriteria inklusi dan eksklusi, dimana jumlah tikus dalam penelitian setiap kelompok berjumlah 6 ekor dengan 2 kelompok. Sampel tersebut dibagi secara acak masing-masing 2 kelompok yaitu dimana pada kelompok kontrol negatif hanya diberikan makan standar dan kelompok kontrol positif dipaparkan atau diinggestikan aloksan.

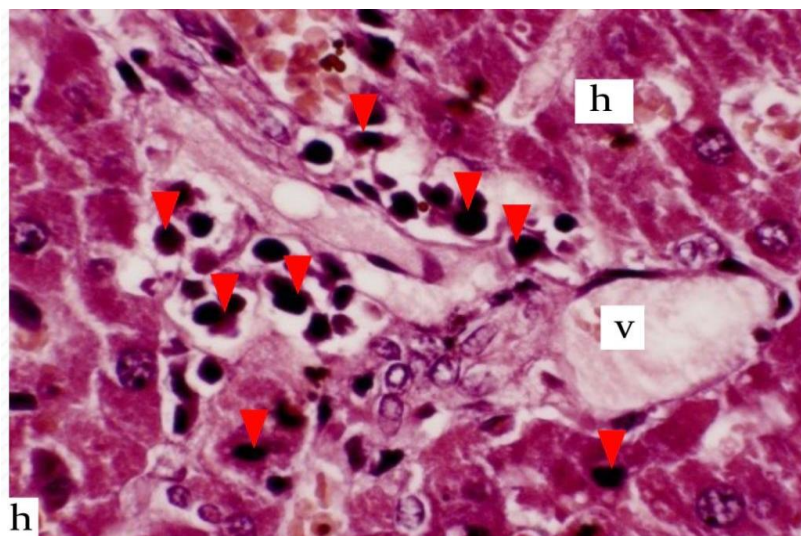
Sebelum tikus diinggestikan aloksan tikus di adaptasikan selama 14 hari dengan lingkungannya terlebih dahulu, bertujuan agar tikus terbiasa dengan lingkungan baru dan tidak stress, setelah itu diberikan cairan aloksan sebanyak 2 ml yang diperoleh dari 1% BB.

Pada penelitian ini didapatkan hasil dengan kontrol negatif dilihat menggunakan mikroskop dengan pembesaran 100 x 10 didapatkan dengan hasil sebagai berikut :



Gambar 4.1 Morfologi makrofag organ hati tikus putih jantan (*Rattus norvegicus wistar*) yang tidak diinduksikan dengan aloksan (Kontrol negatif).

Berdasarkan gambar 4.1 , morfologi kontrol negatif tikus putih jantan (*Rattus norvegicus wistar*) di organ hati dengan latar belakang amorf, kontrol negative tampak parenkhim hati mengandung vena centralis.



Gambar 4.2 Morfologi Makrofag Organ hati Tikus Putih (*Rattus norvegicus wistar*) Yang Diinduksikan Aloksan (Kontrol Positif).

Keterangan :

- H : Makrofag
- V : Vena sentralis
- Panah merah : Sel makrofag

Berdasarkan gambar 4.2 Morfologi Kontrol Positif tikus jantan *Rattus novergicus wistar* tampak peningkatan jumlah sel makrofag pada jaringan hati. Pada hewan kontrol normal sel hepatosit tersusun teratur dengan diantaranya terdapat sinusoid, sel makrofag tersebar diantara sinusoid, dan disekitar vena sentralis serta area porta. Pada hewan dengan induksi aloksan tampak peningkatan jumlah sel makrofag terutama di sekitar vena sentralis dan area porta.

Tabel 4.1 Jumlah penilaian histologis organ hati pada tikus putih jantan (*Rattus novergicus wistar*) tidak diinduksikan dengan aloksan

Grup	No Sampel	Hitung Sel Makrofag					Rerata Sampel	Rerata Grup (%)
		LP 1	LP 2	LP 3	LP 4	LP 5		
Kontrol Negatif								
	1	6	10	3	4	4	5,4	
	2	32	6	2	21	9	14	
	3	3	9	10	4	10	7,2	
	4	8	8	4	7	11	7,6	
	5	8	5	7	4	6	6	
	6	12	14	14	15	18	14,6	9,1 %

Berdasarkan tabel 4.1 bahwa dari 6 ekor tikus putih jantan *Rattus norgicus Wistar* di organ hati diinduksikan aloksan Rata rata jumlah makrofag 9,1 %.

Tabel 4.2 Jumlah penilaian histologis organ hati pada tikus putih jantan (*Rattus novergicus wistar*) yang diinduksikan dengan aloksan

Grup	No Sampel	Hitung Sel Makrofag					Rerata Sampel	Rerata Grup (%)
		LP 1	LP 2	LP 3	LP 4	LP 5		
Kontrol Positif								
	1	17	10	13	14	14	17,6	
	2	12	16	14	21	20	16,6	
	3	13	10	10	14	10	11,4	14,4 %
	4	18	18	14	11	11	14,4	
	5	18	15	17	14	16	16	
	6	12	14	14	15	18	14,6	

Berdasarkan tabel 4.2 bahwa dari 6 ekor tikus putih jantan *Rattus novergicus Wistar* di organ ginjal diinduksikan aloksan dengan nilai rata rata 14,4 %

1.3 Pembahasan

Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran makrofag organ hati tikus putih (*Rattus norvegicus wistar*) yang diinduksikan dengan aloksan. Pemeliharaan dan perlakuan hewan coba dilakukan di Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Perintis Indonesia dan pemeriksaan histologi dilakukan pada Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

Hewan percobaan yang di gunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus novergicus wistar*) yang mana berjumlah 12 ekor di bagi menjadi 2 kelompok, kelompok pertama kontrol negatif dan kelompok kedua kontrol positif. Sebelum diberi perlakuan hewan terlebih dahulu diaklimatisasi selama 14 hari yang bertujuan agar tikus dapat beradaptasi dengan lingkungannya dan untuk menyiapkan agar hewan uji memenuhi syarat dalam penelitian, untuk melakukan uji coba gambaran sel makrofag organ hati pada tikus yang diinduksikan dengan aloksan.

Penilaian histologi efek induksi aloksan terhadap sel makrofag hewan coba memperlihatkan perbedaan antara kelompok kontrol dan perlakuan. Pada kelompok kontrol negatif tampak sel hepatosit tersusun teratur dengan diantaranya terdapat sinusoid, sel makrofag tersebar diantara sinusoid, dan di sekitar vena sentralis serta area portal, dengan sebaran rendah.

Aloksan adalah zat induktor yang berkerja pada sel- β , menyebabkan kerusakan sel- β pankreas sehingga menimbulkan hiperglikimia akibat turunnya sintesa insuli. Hiperglikemia akan menyebabkan berbagai proses degeneratif pada berbagai organ termasuk organ hati, sehingga dapat memicu inflamsi hati. Aloksan memiliki efek patologi yang selektif menghambat sekresi insulin, melalui kemampuannya untuk menghambat sensor glukosa sel- β yang menyebabkan kerusakan sel- β pankreas, itu merupakan akibat dari radikal hidroksil hasil dari reaksi aloksan dengan tiol intraseluler (glutation) yang mengakibatkan terjadinya nekrosis sel- β pankreas sehingga terjadi nya insulin dependent aloksan diabetes (Wardani, 2016). Pemberian aloksan merupakan cara cepat untuk menghasilkan kondisi diabetic eksperimental atau hiperglikemik pada hewan uji. Aloksan dapat

menyebabkan kondisi diabetes melitus tergantung insulin yang ada pada hewan tersebut yang karakteristiknya mirip dengan diabetes melitus tipe-1 pada manusia. Aloksan ini bersifat toksik selektif terhadap sel- β pankreas yang menghasilkan insulin karena terakumulasinya aloksan secara khusus melalui transporter glukosa atau GLUT-2 (Adhitia, 2016).

Berdasarkan hasil dari morfologi makrofag organ hati tikus putih jantan pada kontrol negatif yang tidak diinduksikan aloksan yaitu pada organ hati dengan latar belakang amorf tampak parenkhim hati mengandung vena centralis dan area porta. Sedangkan kelompok kontrol positif didapatkan hasil dari morfologi makrofag organ hati tikus putih jantan yang diinduksikan aloksan yaitu tampak peningkatan jumlah sel makrofag pada jaringan hati terutama disekitar vena sentralis dan area porta

Jumlah makrofag organ hati tikus *Rattus novergicus Wistar* kelompok yang tidak diinduksikan aloksan memiliki rata rata 9,1 % dan kelompok yang diinduksikan aloksan memiliki rata rata 14,4 % bila dilihat dari jumlah makrofag organ hati tikus *Rattus novergicus Wistar* terjadi peningkatan sekitar 5,3 %, hal tersebut dinyatakan bahwa diinduksi aloksan meradang sistem imun.

Perhitungan jumlah sel makrofag secara histologi dengan menggunakan bantuan mikroskop olymous CX33, Kamera Beta 3.1 MP 1/1 8 “ somy exmor, serta program beta view pada pembesaran 100x. Sel Monosit dihitung 5 lapang pandang berbeda pada pewarnaan organ hati. Jumlah sel makrofag dihitung rata-rata dan dilaporkan dalam nilai rata- rata jumlah sel per lapang pandang.

Berdasarkan penelitian Jeveline (2019) rata-rata nilai sel makrofag dari kontrol negatif lebih kecil dibandingkan dengan rata-rata nilai sel makrofag kontrol positif. Pada penelitian ini jumlah sel makrofag organ hati tikus yang tidak didiabeteskan memiliki rata-rata 4,8%, sedangkan kelompok yang didiabeteskan dengan menggunakan streptozotosin memiliki rata-rata 13,6%. Jika dilihat dari jumlah sel makrofag organ hati tikus terjadi peningkatan sekitar 8,8%.

Dari penelitian diatas didapatkan perbandingan hasil antara penelitian yang menggunakan penginduksi aloksan dan streptozotosin didapatkan

peningkatan jumlah sel makrofag dengan penggunaan penginduksi streptozotosin lebih besar peningkatannya dibandingkan penggunaan aloksan.

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan dari hasil penelitian yang telah dilakukan tentang gambaran jumlah makrofag organ hati tikus (*Rattus novergicus Wistar*) Sebagai Berikut :

1. Hasil dari morfologi makrofag organ hati tikus putih jantan yang tidak diinduksikan aloksan yaitu pada organ hati dengan latar belakang amorf tampak parenkhim hati mengandung vena centralis dan area porta.
2. Hasil dari morfologi makrofag organ hati tikus putih jantan yang diinduksikan aloksan yaitu tampak peningkatan jumlah sel makrofag pada jaringan hati terutama disekitar vena sentralis dan area porta.
3. Jumlah makrofag organ hati yang tidak diinduksikan aloksan memiliki rata-rata 9,1 %.
4. Jumlah makrofag organ hati yang diinduksikan aloksan memiliki Rerata 14,4 % .

5.2 Saran


1. Disarankan pada peneliti selanjutnya untuk melakukan penelitian lanjutan guna untuk menentukan mekanisme timbulnya peningkatan makrofag pada hati hewan diinduksi aloksan, seperti penelitian dengan pengambilan sampel secara serial untuk mengetahui urutan proses patofisiologi pada hati.
2. Disarankan pada peneliti selanjutnya untuk melakukan penelitian lanjutan guna mengetahui jenis subtype makrofag yang terdapat pada hepar, misalnya immunohistokimia dengan identifikasi makrofag type M1 dan M2.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmi, F. (2016). Anat & Histo Hepar. *Anatomi Dan Histologi Hepar*, 1(20), 147–154. <https://e-journal.unizar.ac.id/index.php/kedokteran/article/view/595>
- Apsari, I. A. P., Winaya, I. B. O., Nindhia, T. S., & Swacita, I. B. N. (2018). Pelacakan Ekspresi Antigen Toxoplasma gondii secara Imuno(sito)histokimia (TRACKING EXPRESSION OF TOXOPLASMA GONDII ANTIGENS USING IMMUNO(CYTO)HISTOCHEMISTRY METHOD). *Jurnal Veteriner*, 18(4), 535. <https://doi.org/10.19087/jveteriner.2017.18.4.535>
- Bonardo, B., Christina, H., Fransisca, C., Kristin, K., & Sudiono, J. (2015). *growth factor*. 254–259.
- Fahmi, N. F., Firdaus, N., & Putri, N. (2020). Pengaruh Waktu Penundaan Terhadap Kadar Glukosa Darah Sewaktu Dengan Metode Poct Pada Mahasiswa. *Jurnal Nursing Update*, 11(2), 1–11. <https://stikes-nhm.e-journal.id>
- Fitria, L. (2014). Profil Hematologi Tikus (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) Galur Wistar Jantan dan Betina Umur 4, 6, dan 8 Minggu. *Biogenesis: Jurnal Ilmiah Biologi*, 2(2), 94–100. <https://doi.org/10.24252/bio.v2i2.473>
- Hermawati, C. M., Sitiswi, A. J., & Jannah, S. N. (2020). STUDI HISTOLOGI PANKREAS TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus* L.) SETELAH PEMBERIAN CUKA DARI KULIT NANAS (*Ananas comosus* L. Merr). *Journal Pro-Life Volume*, 7(1), 61–70.
- Irdalisa, Safrida, Khairil, Abdullah, & Sabri, M. (2015). Mustafa Sabri. *Jurnal Edubio Tropika*, 3(April), 25–28.
- Moore, K. J., Sheedy, F. J., & Fisher, E. A. (2013). Macrophages in atherosclerosis: A dynamic balance. *Nature Reviews Immunology*, 13(10), 709–721. <https://doi.org/10.1038/nri3520>
- NURSAKINAH FATARUBA. (2021). *PENGARUH EKSTRAK KULIT PISANG RAJA (Musa paradisiaca sapientum) TERHADAP BERAT TESTIS TIKUS PUTIH (Rattus novergicus) YANG DIPAPAR ASAP ROKOK (SEBAGAI SUMBER BELAJAR BIOLOGI)*. 2012, 6–26.
- Setadi, E., Peniati, E., Susanti, R. (2020). Pengaruh Ekstrak Kulit Lidah Buaya Terhadap Kadar Gula Darah Dan Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Yang Diinduksi Aloksan. *Life Science* 9, 9 (2)(2), 171–185.

- Swastini, D. A., Shaswati, G. A. P. A., Widnyana, I. P. S., Amin, A., Kusuma, L. A. S., Putra, A. A. R. Y., & Samirana, P. O. (2018). Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Gambaran Histopatologi Pankreas dengan Pemberian Gula Aren (*Arenga pinnata*) pada Tikus Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Aloksan. *Indonesia Medicus Veterinus*, 7(2), 10. <https://doi.org/10.19087/imv.2018.7.2.94>
- Tyas, L. C. (2015). Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah Yang Diperiksa Secara Langsung Dan Ditunda 24 Jam. *Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan*, 37. [http://repo.stikesicme-jbg.ac.id/4686/1/PEMERIKSAAN KADAR GLUKOSA DARAH.pdf](http://repo.stikesicme-jbg.ac.id/4686/1/PEMERIKSAAN_KADAR_GLUKOSA_DARAH.pdf)
- Wahyuni, F. I., Septiadi, M. G. S., Pitriani, & H. Susanto, C. (2020). Verifikasi Metode : Analisa Pewarnaan Umum Histopatologi Hematoxylin dan Eosin Modifikasi untuk Negri Bodies Rabies. *Repository Pertanian*, Halaman 67-74.

Lampiran 1. Surat Izin Penelitian

**UNIVERSITAS PERINTIS INDONESIA**

Your Dream is Our Mission

Padang, 3 Juli 2023


No : 91 FIKes-UPERTIS/VII/2023
Perihal : Izin Penelitian

Kepada Yth,
Ka. UPT Laboratorium Patologi Anatomi FK. Universitas Andalas
Di
Tempat

Bersama ini kami sampaikan kepada Bapak/Ibu bahwa dalam tahap penyelesaian Pendidikan di Program Studi D III & D. IV Analis Kesehatan/Teknologi Laboratorium Medik Universitas Perintis Indonesia, maka kepada mahasiswa diwajibkan untuk membuat KTI / Skripsi di bidang kesehatan (Nama Mahasiswa Terlampir).

Untuk kelancaran penelitian mahasiswa yang bersangkutan, maka kami mohon Bapak/Ibu agar dapat memberikan izin penelitian sesuai dengan topik di atas.

Demikianlah kami sampaikan atas perhatian dan kerjasamanya diucapkan terimakasih.



Asisten Sekretaris
Sekretaris
UNIVERSITAS PERINTIS INDONESIA
Wilda Naila, SKM, M.Biomed
FAKULTAS KESEHATAN 0683062

Tembusan:
1. Arsip

acc 4/7-2023
[Signature]

Kampus I - Kota Padang
Jl. Adinegoro KM 17 Simp. Kalumpang Padang
±200m ke arah Bypass Kampung Jambak,
Lubuk Buaya, Padang, Sumatera Barat - Indonesia.
Telp. : (0751) 481992 | Fax. : (0751) 481962

Kampus II - Bukittinggi
Jl. Kusuma Bakhti
Komp. Pemda II Gulai Bancah
Bukittinggi, Sumatera Barat - Indonesia
Telp/Fax. : (0752) 34613

 universitas_perintis_indon
universitas_perintis_indon
upertisppa@gmail.com
stikesperintis.ac.id
stih-padang.ac.id

Lampiran 2. Surat Bebas Penelitian



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN,
RISET, DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ANDALAS
FAKULTAS KEDOKTERAN
DEPARTEMEN PATOLOGI ANATOMI
Kampus Universitas Andalas Limau Manis Padang, Sumatera Barat
Telpon : +62 751-31746 Fax. : +62 751-32838, Dekan : +62 751-39844
Laman : <http://fk.unand.ac.id> e-mail : dekanat@med.unand.ac.id

SURAT KETERANGAN

Nomor: 57/UN.16.2/PA/XI/2023

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Dr.dr. Henny Mulyani, M. Biomed, Sp.PA

NIP : 197506052005012001

Jabatan : Ketua Departemen /Kepala Sentra Diagnostik Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

Dengan ini menerangkan bahwa,

No	Nama	NIM	Judul Penelitian	Asal Institusi
1	Vina Riska Apionita	1913353051	Perbedaan Limfosit Hati Tikus Rattus Novergicus Wistar Sebelum dan Sesudah Diinduksikan Diabetes.	Prodi Teknologi Laboratorium Medik Universitas Perintis Indonesia.
2	Riska Diana Fitri Sari	1913353039	Hubungan Makrofag Organ Hati Tikus Rattus Novergicus Wistar Terhadap Sistem Imun Pada Diabetes Melitus	
3	Sonia Marta	1913353048	Hubungan Neutrofil Organ Hati Tikus Rattus Novergicus Wistar Terhadap Sistem Imun Pada Diabetes Melitus	
4	Tasya Donia Putri	2000222081	Gambaran Sel Limfosit Organ Hati Tikus Rattus Novergicus Diinduksi Diabetes	
5	Ocha Safitri	2000222069	Gambaran Sel Limfosit Organ Ginjal Tikus Rattus Novergicus Diinduksi Diabetes	
6	Nindi Aldini	2000222066	Gambaran Sel Makrofag Organ Usus Halus Tikus Rattus Novergicus Diinduksi Diabetes	
7	Yana Wijaya	2000222086	Gambaran Histologi Organ Usus Halus Tikus Rattus Novergicus Diinduksi Diabetes	
8	Rahmannisa Yasiri	2000222072	Gambaran Sel Makrofag Organ Ginjal Tikus Rattus Novergicus Diinduksi Diabetes	
9	M. Wahyu Wijaya	2000222089	Gambaran Sel Makrofag Organ Hati Tikus Rattus Novergicus Diinduksi Diabetes	



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN,
RISET, DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ANDALAS
FAKULTAS KEDOKTERAN
DEPARTEMEN PATOLOGI ANATOMI

Kampus Universitas Andalas Limau Manis Padang, Sumatera Barat
Telpon : +62 751-31746 Fax. : +62 751-32838, Dekan : +62 751-39844
Laman : <http://fk.unand.ac.id> e-mail : dekanat@med.unand.ac.id

No	Nama	NIM	Judul Penelitian	Asal Institusi
10	Ivo Dwi Gusva	2000222058	Gambaran Sel Neutrofil Organ Hati Tikus Rattus Novergicus Diinduksi Diabetes	
11	Nasiwa N	2000222024	Gambaran Sel Monosit Organ Ginjal Tikus Rattus Novergicus Diinduksi Diabetes	
12	Salsabila Eka Putri	2000222077	Gambaran Sel Monosit Organ Hati Tikus Rattus Novergicus Diinduksi Diabetes	
13	Oktania Hendrayani	2000222070	Gambaran Sel Neutrofil Organ Ginjal Tikus Rattus Novergicus Diinduksi Diabetes	

diberikan izin melaksanakan penelitian di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dan telah menyelesaikan penelitian tersebut.

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya. Atas perhatiannya diucapkan terimakasih.

Ketua Departemen Patologi Anatomi/
Sentra Diagnostik Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas



Dr. Henny Mulyani, M. Biomed, Sp.PA
NIP 197506052005012001

Lampiran 3. Dokumentasi



Proses Pembedahan Tikus



Organ Hati Tikus

Lampiran 4. Bukti Bimbingan

No	Hari/ Tanggal	Materi konsultasi	Paral Fembimbing/ Penguji	Keterangan Pertemuan
1	Konak/ 26 Jan 2017	Bab 1 Latar belakang	Ruf	
2	Jember/ 17 Jan	lanjutan Bab 1	Ruf	
3	Sarang/ 21 Jan 2017	Bab 2	Ruf	
4	Pada/ D. 02.01.17	lanjutan Bab 2	Ruf	
5	Mari/ 2. 2. 17	Bab 2	Ruf	
6	Pada/ D. 02.01.17	Revisi		
7	Wana/ 7. 2. 17	Revisi		
8				

Lampiran 5. Kode Etik



UNIVERSITAS PERINTIS INDONESIA
KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN (KEPK)
No. Registrasi KEPPKN Kemenkes RI: 0116221371

Kampus 1 Universitas Perintis Indonesia
Jl. Adinegoro KM.17 Lubuk Buaya, Padang
+62 81348 305807
ethics.uperintis@gmail.com

Nomor : 377/KEPK.F2/ETIK/2023

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK

ETHICAL APPROVAL

Komite Etik Penelitian Kesehatan Universitas Perintis Indonesia dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subjek penelitian kedokteran, kesehatan, dan kefarmasian, telah mengkaji dengan teliti protocol berjudul:

The Ethics Committee of Universitas Perintis Indonesia, with regards of the protection of human rights and welfare in medical, health and pharmacies research, has carefully reviewed the research protocol entitled:

"Sistem imun pada tikus jantan wistar yang diinduksi diabetes".

No. protocol : 23-07-683

Peneliti Utama : **RENOWATI, S.SiT, M.Biomed**
Principal Investigator

Nama Institusi : **Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Perintis Indonesia**
Name of The Institution

dan telah menyetujui protocol tersebut diatas.
and approved the above mentioned protocol.

Padang, 17 Juli 2023
Ketua,
Chairman

Dof Primal, M.Biomed, PA
UNIVERSITAS PERINTIS
INDONESIA

*Ethical approval berlaku satu (1) tahun dari tanggal persetujuan.

**Peneliti berkewajiban:

1. Menjaga kerahasiaan identitas subjek penelitian.
2. Memberitahukan status penelitian apabila,
 - a. Selama masa berlakunya keterangan lolos kaji etik, penelitian masih belum selesai, dalam hal ini *ethical approval* harus diperpanjang.
 - b. Penelitian berhenti ditengah jalan.
3. Melaporkan kejadian serius yang tidak diinginkan (*serious adverse events*).
4. Peneliti tidak boleh melakukan tindakan apapun pada subjek sebelum protocol penelitian mendapat lolos kaji etik dan sebelum memperoleh informed consent dari subjek penelitian.
5. Menyampaikan laporan akhir, bila penelitian sudah selesai.
6. Cantumkan nomor protocol ID pada setiap komunikasi dengan Lembaga KEPK Universitas Perintis Indonesia.

Semua prosedur persetujuan etik penelitian dilakukan sesuai dengan standar CIOMS-WHO 2016.
All procedures of Ethical Approval are performed in accordance with CIOMS-WHO 2016 standard procedures.