

SKRIPSI

**EKSTRAK DAUN MURBEI (*Morus alba L.*) TERHADAP
MAKROFAG ALVEOLAR, PNEUMOSIT TIPE II DAN
HISTOPATOLOGI ALVEOLI PARU TIKUS PUTIH
(*Rattus norvegicus*) YANG DIPAPAR ASAP ROKOK
ELEKTRIK**



Oleh

FIKRI MAULANA PUTRA
NIM 061811133234

FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2022

HALAMAN PENGESAHAN

**EKSTRAK DAUN MURBEI (*Morus alba L.*) TERHADAP MAKROFAG
ALVEOLAR, PNEUMOSIT TIPE II, DAN HISTOPATOLOGI ALVEOLI
PARU TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) YANG DIPAPAR
ASAP ROKOK ELEKTRIK**

Skripsi
sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran Hewan
Pada
Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga

Oleh,

FIKRI MAULANA PUTRA

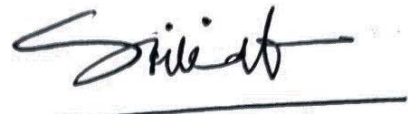
NIM 061811133234

Menyetujui
Komisi Pembimbing,



(Dr. Eka Pramyrtha Hestianah drh., M.Kes.)

Pembimbing Utama



(Prof. Dr. Ir. Sri Hidanah MS.)

Pembimbing Serta

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi berjudul:

**EKSTRAK DAUN MURBEI (*Morus alba L.*) TERHADAP MAKROFAG
ALVEOLAR, PNEUMOSIT TIPE II, DAN HISTOPATOLOGI ALVEOLI
PARU TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) YANG DIPAPAR ASAP ROKOK
ELEKTRIK**

Tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Surabaya, 20 September 2022



Fikri Maulana Putra

NIM 061811133234

Telah dinilai pada Seminar Hasil Penelitian

Tanggal : 30 Agustus 2022

KOMISI PENILAI SEMINAR HASIL PENELITIAN

Ketua : Dr. Eduardus Bimo Aksono Herupradoto drh., M.Kes.
Sekretaris : Djoko Legowo drh., M.Kes.
Anggota : Dr. Rochmah Kurnijasanti, drh., M.Kes.
Pembimbing Utama : Dr. Eka Pramytha Hestianah drh., M.Kes.
Pembimbing Serta : Prof. Dr. Ir. Sri Hidanah MS.

Telah diuji pada

Tanggal : 15 September 2022

KOMISI PENILAI SEMINAR HASIL PENELITIAN

Ketua : Dr. Eduardus Bimo Aksono Herupradoto drh., M.Kes.

Anggota : Djoko Legowo drh., M.Kes.

Dr. Rochmah Kurnijasanti, drh., M.Kes.

Dr. Eka Pramyrtha Hestianah drh., M.Kes.

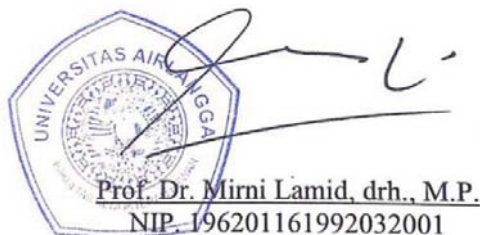
Prof. Dr. Ir. Sri Hidanah MS.

Surabaya, 15 September 2022

Fakultas Kedokteran Hewan

Universitas Airlangga

Dekan,



Prof. Dr. Mirni Lamid, drh., M.P.
NIP. 196201161992032001

RINGKASAN

Risiko Kesehatan dari kebiasaan merokok menyebabkan WHO mencari alternatif yang kurang berbahaya atau disebut *Nicotine Replacement Therapy* (NRT) salah satunya *Electronic Nicotine Delivery System* (ENDS). Penggunaan rokok elektrik akan menyebabkan kerusakan yang ditandai dengan aktivasi makrofag alveolar yang memproduksi sitokin pro-inflamasi. Sel makrofag merupakan sumber utama dalam proses penurunan protease elastin yang mendorong sebagian besar kerusakan septa alveoli. Salah satu sel yang berusaha untuk mempertahankan kerusakan dan mendapatkan efek negatif dari paparan berkepanjangan rokok elektrik adalah pneumosit tipe II.

Quercetin merupakan salah satu turunan flavonoid yang memiliki aktivitas antioksidan yang paling baik dalam daun murbei. Tujuan dari penelitian ini untuk membuktikan bahwa pengaruh ekstrak daun murbei (*Morus alba L.*) dapat menurunkan jumlah makrofag alveolar, meningkatkan produksi pneumosit tipe II, mempertahankan tebal septa alveoli, dan diameter lumen alveoli dari kerusakan yang disebabkan oleh paparan asap rokok elektrik.

Penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang dibagi dalam 5 kelompok perlakuan. Kelompok terdiri dari K(-) diberikan CMC Na 1%, K(+) diberi paparan asap rokok elektrik dengan nikotin sebesar 18 mg/ml + CMC Na 1%, P1 diberi ekstrak daun murbei dosis 100 mg/kg BB dalam CMC Na 1% + dipapar asap rokok elektrik, P2 diberi ekstrak daun murbei dosis 200 mg/kg BB dalam CMC Na 1% + dipapar asap rokok elektrik, dan P3 diberi ekstrak daun murbei dosis 400 mg/kg BB dalam CMC Na 1% + dipapar asap rokok

elektrik. Penelitian ini dilakukan selama 38 hari, 7 hari adaptasi, 3 hari pemberian ekstrak daun murbei, dan 28 hari ekstrak daun murbei + paparan rokok elektrik. Data hasil dianalisis dengan SPSS 26.0 menggunakan uji *Analysis of Variance* (ANOVA) kemudian dilanjutkan dengan uji *Duncan*.

Hasil uji statistik kelompok P1, P2, P3 yang diberikan ekstrak daun murbei (*Morus alba L.*) menunjukkan perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok K (+). Pada hasil uji *duncan* rata-rata jumlah sel makrofag alveolar adalah K- ($28,8 \pm 5,12$), K+ ($64,9 \pm 6,07$), P1 ($39,8 \pm 4,17$), P2 ($49,6 \pm 8,72$), dan P3 ($55,8 \pm 6,12$). Pada jumlah pneumosit tipe II yaitu K- ($46,24^b \pm 10,10$), K+ ($23,68^a \pm 6,63$), P1 ($48,16^b \pm 10,40$), P2 ($64,16^c \pm 9,37$), dan P3 ($78,24^d \pm 9,32$). Hasil pada tebal septa alveoli yaitu, K- ($6,74 \pm 0,47$), K+ ($14,52 \pm 0,69$), P1 ($7,22 \pm 0,46$), P2 ($8,92 \pm 0,93$), dan P3 ($11,96 \pm 1,50$). Hasil pada diameter lumen alveoli adalah K- ($48,19 \pm 2,79$), K+ ($74,15 \pm 1,92$), P1 ($67,63 \pm 8,38$), P2 ($63,59 \pm 7,94$), dan P3 ($58,56 \pm 6,35$).

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak daun murbei (*Morus alba L.*) dapat menurunkan jumlah sel makrofag alveolar, meningkatkan pneumosit tipe II, mempertahankan septa alveoli, dan diameter lumen alveoli yang dipapar asap rokok elektrik. Saran yang diperlukan dalam penelitian ini adalah perlu adanya penelitian lebih lanjut untuk memeriksa bagian histopatologi lain dari paru-paru atau jalur pernapasan atas, penelitian pada tikus putih betina, dan dosis ekstrak murbei terbaik pada kelompok P1 yaitu dosis 100mg/kgBB.

**MULBERRY (*Morus alba* L.) LEAF EXTRACT ON ALVEOLAR
MACROPHAGES, PNEUMOCYTES TYPE II, AND HISTOPATHOLOGY
OF WHITE RAT (*Rattus norvegicus*) LUNG ALVEOLI EXPOSED TO
ELECTRIC CIGARETTE SMOKE**

Fikri Maulana Putra

ABSTRACT

The aim of this research is to analyze the effect of mulberry leaves extract to the amounts of alveolar macrophages (AMs), pneumocytes cells type II, epithelium thickness of alveolar septum, and alveolar lumen diameter in white rats (*Rattus norvegicus*) exposed to electronic cigarette vapor. Twenty five male white rats were divided into five groups and were administered via oral gavage with different treatments for 28 days. The groups consisted of C-(CMC Na 1% without being exposed by e-cigarette), C+(CMC Na 1% and exposed with e-cigarette vapor 18mg/ml nicotine), T1, T2, T3 (100, 200, 400 mg/kg BW *Morus alba* L. Leaves extract +exposed with e-cigarette vapor with 18mg/ml nicotine). The observation was done by examined the number of alveolar macrophages (AMs), number of pneumocytes cells type II, epithelium thickness of alveolar septum, and alveolar lumen diameter. The data was analyzed by ANOVA and Duncan test. The result of statistical analysis showed significant difference ($p < 0.05$) between the treatment groups. This research showed that mulberry leaves extract has potential to decrease the amount of alveolar macrophages (AMs), increase the amount of pneumocytes cells type II, maintaining epithelium thickness of alveolar septum, and maintaining the alveolar lumen diameter. The effective dose of mulberry leaf extract on this research was 100mg/kgBW.

Keywords: Alveolar Histology, Alveolar Macrophage, Electronic Cigarette Vapor, Mulberry Leaves Extract, Pneumocytes Type II

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur Alhamdulillah kepada Allah SWT atas segala limpahan rahmat serta hidayah-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Ekstrak Daun Murbei (Morus Alba L.) Terhadap Makrofag Alveolar, Pneumosit Tipe II, dan Histopatologi Alveoli Paru Tikus Putih (Rattus Norvegicus) Yang Dipapar Asap Rokok Elektrik”** tidak lupa sholawat serta salam senantiasa tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW dan para sahabatnya.

Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada:

Dekan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga periode 2016-2020 Prof.Dr.drh.Pudji Sianto,M.Kes. dan periode 2020-2025 Prof. Dr. Mirni Lamid, drh., M. P selaku Dekan, Dr. Rimayanti, drh., M. Kes. selaku Wakil Dekan I, Dr. Iwan Sahrial Hamid, drh., M. Si selaku Wakil Dekan II, Prof. Mustofa Helmi Effendi, drh., DTAPH selaku Wakil Dekan III atas kesempatan yang telah diberikan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga.

Dr. Eka Pramytha Hestianah drh., M. Kes. selaku pembimbing utama dan sekaligus pembimbing penelitian yang telah banyak membantu dan memberikan kesempatan pada penulis untuk mengikuti penelitian, dan bimbingannya selama ini. Prof. Dr., Ir. Sri Hidanah M.S. selaku pembimbing serta yang telah banyak menyempatkan waktu, membimbing, dan memberikan masukan pada penelitian sampai penyusunan skripsi berakhir.

Dr. Eduardus Bimo Aksono Herupradoto drh., M. Kes. selaku ketua penguji, Djoko Legowo drh., M. Kes. selaku sekretaris penguji dan Dr. Rochmah Kurnijasanti drh., M.Si., drh., M.Si. selaku anggota penguji yang telah meluangkan waktu serta tenaganya untuk memberikan ilmu, masukan kepada penulis sehingga banyak membantu penulis dalam menyusun skripsi ini.

Prof. Dr. Bambang Sektiari Lukiswanto., DEA., drh selaku dosen wali atas bimbingan akademik dan masukan yang diberikan selama menjadi mahasiswa di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga. Seluruh Dosen di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga atas bimbingan serta wawasan ilmu yang diberikan selama menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Hewan.

Bapak Endang Kusnadi, Ibunda Almh. Mardiani, dan kakak penulis Nadia Risky Putri, Ilmi Dwi Fasa Putra, dan Desita Rahmah Putri yang tak pernah berhenti memberikan doa, dukungan moral, dan materiil kepada penulis selama ini. Fitriana Putri A. yang dengan sabar telah mendampingi, memberikan waktu, motivasi, dan dukungan yang tiada hentinya kepada penulis.

Tim penelitian Talitha Putri S dan Fifi Fauziah yang selalu membantu dan berdiskusi selama berlangsungnya proses penelitian hingga selesai. Teman-teman terdekat dan tim skripsi bersama yaitu Alya Luthfana Z., Dinda Cahya P., dan Aisyah Kusuma A. yang membantu dan mendampingi penulis dalam segala hal khususnya penyelesaian skripsi ini. Asisten Dosen Patologi Veteriner 2021 selaku teman yang bersama telah berjuang menyelesaikan penelitian serta menjadi teman berdiskusi yang baik. Serta teman-teman Mesophoyx 2018 terutama Kelas C yang telah memberikan semangat serta memberikan banyak pengalaman dalam berproses menjadi seperti saat ini. Semua pihak terkait yang tidak bisa disebutkan satu persatu, terima kasih atas semangat dan dukungan.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Untuk itu, segala kritik dan saran yang membangun sangat penulis harapkan untuk dijadikan koreksi kedepannya.

Surabaya, Juli 2022

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN	iii
HALAMAN IDENTITAS	iv
RINGKASAN.....	vi
ABSTRACT	viii
UCAPAN TERIMAKASIH	ix
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
SINGKATAN DAN ARTI LAMBANG.....	xvii
 BAB 1 PENDAHULUAN	 1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	6
1.3. Landasan Teori	7
1.4. Tujuan Penelitian	10
1.5. Manfaat Penelitian	11
1.5.1. Manfaat teoritis	11
1.5.2. Manfaat praktis	11
1.6. Hipotesis.....	11
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	 13
2.1. Murbei (Morus alba L.).....	13
2.1.1. Klasifikasi tanaman murbei	13
2.1.2. Morfologi tanaman murbei	14
2.1.3. Kandungan daun murbei	16
2.1.4. Daun murbei sebagai antioksidan	17
2.2. Rokok Elektrik (Vaporizer).....	18
2.2.1. Kandungan rokok elektrik.....	21

2.2.2. Efek rokok elektrik pada kesehatan	22
2.3. Paru-paru	23
2.3.1. Anatomi dan fisiologi	23
2.3.2. Histologi	28
2.4. Tikus Putih	33
BAB 3 MATERI DAN METODE PENELITIAN	35
3.1. Rancangan Penelitian	35
3.2 Sampel dan Besar Sampel	35
3.2.1 Sampel	35
3.2.2 Besar sampel	36
3.3 Variabel Penelitian	37
3.3.1. Variabel bebas	37
3.3.2. Variabel terikat	37
3.3.3. Variabel kontrol	37
3.4 Definisi Operasional Variabel	37
3.4.1. Ekstrak daun murbei	37
3.4.2. Sel makrofag alveolar	37
3.4.3. Pneumosit tipe II	38
3.4.4. Septa alveoli	38
3.4.5. Lumen alveoli	38
3.4.6. Rokok elektrik	38
3.5. Tempat dan Waktu Penelitian	39
3.6. Bahan dan Materi Penelitian	39
3.6.1. Alat penelitian	39
3.6.2. Bahan penelitian	40
3.7. Metode Penelitian	40
3.7.1. Persiapan hewan coba	40
3.7.2. Persiapan material	41
3.7.3. Pembuatan ekstrak daun murbei	41
3.7.4. Penentuan dosis ekstrak daun murbei	42
3.7.5. Prosedur penelitian	42
3.7.6. Pembuatan preparat histopatologi	44
3.7.7. Pemeriksaan jumlah sel makrofag alveolar dan pneumosit II	44
3.4.4. Pemeriksaan Ketebalan Septa Alveoli	45
3.7.9. Pemeriksaan Diameter Alveoli	45
3.8. Analisis Data	45
3.9. Diagram Alir Penelitian	46
BAB 4 HASIL PENELITIAN	48
4.1. Jumlah Sel Makrofag Alveolar	50
4.2. Jumlah Pneumosit Tipe II	51
4.3. Tebal Septa Alveoli	52
4.4. Diameter Lumen Alveoli	52
BAB 5 PEMBAHASAN	54

5.1 Makrofag Alveolar	58
5.2 Pneumosit tipe II	61
5.3 Tebal Septa Alveoli.....	63
5.4 Diameter Lumen Alveoli.....	64
 BAB 6 KESIMPULAN DAN SARAN	65
6.1. Kesimpulan	65
6.2. Saran.....	65
 DAFTAR PUSTAKA.....	67
 LAMPIRAN	84

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Hasil identifikasi kandungan kimia daun murbei	17
4.1 Rata-rata dan standar deviasi jumlah sel makrofag alveolar tikus putih (<i>Rattus norvegicus</i>) jantan yang dipapar asap rokok elektrik dan diberikan ekstrak daun murbei (<i>Morus alba</i>)	50
4.2 Rata-rata dan standar deviasi jumlah pneumosit tipe II tikus putih (<i>Rattus norvegicus</i>) jantan yang dipapar asap rokok elektrik dan diberikan ekstrak daun murbei (<i>Morus alba L.</i>)	51
4.3 Rata-rata dan standar deviasi tebal septa alveoli tikus putih (<i>Rattus norvegicus</i>) jantan yang dipapar asap rokok elektrik dan diberikan ekstrak daun murbei (<i>Morus alba L.</i>)	52
4.4 Rata-rata dan standar deviasi diameter lumen alveoli tikus putih (<i>Rattus norvegicus</i>) jantan yang dipapar asap rokok elektrik dan diberikan ekstrak daun murbei (<i>Morus alba L.</i>)	53

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1. Daun murbei	15
2.2 Tanaman murbei	16
2.3 Tipe-tipe generasi rokok elektrik.....	21
2.4 Ilustrasi anatomi paru	24
2.5 Histologi paru	28
2.6 Struktur histologi pada perbesaran 400x	31
2.7 Tikus putih (Rattus norvegicus) galur Wistar.....	34
3.1 Kotak paparan rokok elektrik	39
4.1 Gambaran Histopatologi pada paru tikus putih (Rattus norvegicus) dengan perbesaran 400x dengan pewarnaan HE pada kelompok kontrol negatif (K-), kontrol positif (K+), Perlakuan 1 (P1), Perlakuan 2 (P2), dan Perlakuan 3 (P3).	49
4.2 Gambaran sel makrofag alveolar dan pneumosit tipe II.....	50

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Perhitungan dosis.....	84
2. Pembuatan Preparat Histopatologi Paru Tikus Putih.....	86
3. Sertifikat kelaikan etik.....	88
4. Hasil Pengukuran Diameter Lumen Alveoli dan Tebal Septa Alveoli; dan Perhitungan Pneumosit tipe II dan Sel Makrofag Alveolar	89
5. Hasil Uji Statistik SPSS.....	91
6. Dokumentasi Penelitian	96

SINGKATAN DAN ARTI LAMBANG

α	= <i>alpha</i>
AM	= <i>Alveolar Macrophage</i>
ANOVA	= <i>Analysis of Variants</i>
APC	= <i>Antigen Presenting Cell</i>
ATP	= <i>Adenosine Triphosphate</i>
β	= <i>beta</i>
BALF	= <i>Bronchoalveolar Lavage Fluid</i>
BALT	= <i>Bronchus-Associated Lymphatic Tissue</i>
BNF	= <i>Buffer Neutral Formalin</i>
Ca	= <i>Calcium</i>
CMC-Na	= <i>Carboxy Methyl Cellulose-Natrium</i>
CO ₂	= <i>Karbon dioksida</i>
DAMPs	= <i>Damage-Associated Molecular Patterns</i>
DMRT	= <i>Duncan Multiple Range Test</i>
DNA	= <i>Deoxyribo Nucleo Acid</i>
DNJ	= <i>1- deoxynojirimycin</i>
DPPH	= <i>2,2-difenil-1- pikrilhidrazil</i>
ENDS	= <i>Electronic Nicotine Delivery System</i>
GM-CSF	= <i>Granulocyte Macrophage - Colony Stimulating Factor</i>
GPx	= <i>Glutathion Peroxidase</i>
GSH	= <i>Glutathione</i>
HE	= <i>Hematoxylin Eosin</i>
HNB	= <i>Heat-Not-Burn</i>
H ₂ O ₂	= <i>Hidrogen Peroksida</i>
IC ₅₀	= <i>Inhibition Concentration 50</i>
IgE	= <i>Immunoglobulin E</i>
I κ B	= <i>Inhibitor of Nuclear Factor B</i>
IL-6	= <i>Interleukin-6</i>
IL-8	= <i>Interleukin-8</i>
IL-10	= <i>Interleukin-10</i>
μ m	= <i>Micrometer</i>
MMPs	= <i>Matrix Mettalloproteinases</i>
MN	= <i>Mononuclear</i>
nAChRs	= <i>Nicotine Acetylcholine Receptors</i>
NADPH	= <i>Nicotinamide Adenine Dinucloetide Phospate Reduced</i>
NF- κ B	= <i>Nuclear Factor kappa B</i>
NO ₂	= <i>Nitrogen Dioksida</i>
NRT	= <i>Nicotine Replacement Therapy</i>
O ₂	= <i>Oksigen</i>
OH ⁻	= <i>Radikal Hidroksil</i>
PAH	= <i>Polycyclic Aromatic Hydrocarbon</i>
PG	= <i>Propylene Glycol</i>
PMN	= <i>Polymorphonuclear</i>
PPOK	= <i>Penyakit Paru Obstruktif Kronis</i>

PUFA	= <i>Polyunsaturated Fatty Acid</i>
RAL	= Rancangan Acak Lengkap
RNA	= <i>Ribonucleic Acid</i>
ROS	= <i>Reactive Oxygen Species</i>
Sel NK	= Sel <i>Natural Killer</i>
SM	= Sebelum Masehi
SOD	= Superoksida Dismutase
SO ₂	= Sulfur Dioksida
SO	= <i>Superoksida Dismutase</i>
SPSS	= <i>Statistical Product and Service Solutions</i>
TGF	= <i>Transforming Growth Factor</i>
TLR	= <i>Toll-like Receptors</i>
TNF- α	= <i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
TSNA	= <i>Tobacco-specific Nitrosamines</i>
VG	= <i>Vegetable Glycerin</i>
VOC	= <i>Volatile Organic Compounds</i>
WHO	= <i>World Health Organization</i>