

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN KRISAN
(*Chrysanthemum cinerariiflorum*) SEBAGAI ANTIKANKER
ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA (OSCC) TERHADAP
DERAJAT DISPLASIA SECARA IN VIVO**

SKRIPSI

Oleh:

ANGGUN PUTRI MAULANA AHMAD

NIM. 17910023



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK
IBRAHIM
MALANG
2021**

EFFECT OF CHRISAN LEAF EXTRACT (*Chrysanthemum cinerariiflorum*) AS AN ANTI-CANCER OF *ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA* (OSCC) ON THE DEGREE OF DYSPLASIA IN VIVO

THESIS

By:

ANGGUN PUTRI MAULANA AHMAD

NIM. 17910023



**SCHOOL OF MEDICINE
FACULTY OF MEDICINE AND HEALTH SCIENCE
MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC
UNIVERSITY
MALANG
2021**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN KRISAN
(*Chrysanthemum cinerariiflorum*) SEBAGAI ANTIKANKER
ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA (OSCC) TERHADAP
DERAJAT DISPLASIA SECARA IN VIVO**

SKRIPSI

Diajukan kepada:

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Universitas Islam Negeri

Maulana Malik Ibrahim Malang

**Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan Dalam
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked)**

Oleh:

ANGGUN PUTRI MAULANA AHMAD

NIM. 17910023

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK
IBRAHIM
MALANG**

2021

EFFECT OF CHRISAN LEAF EXTRACT (*Chrysanthemum cinerariiflorum*) AS AN ANTI-CANCER OF *ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA* (OSCC) ON THE DEGREE OF DYSPLASIA IN VIVO

THESIS

A Thesis Submitted to:

Faculty of Medicine and Health Sciences

Maulana Malik Ibrahim State Islamic University of Malang

In Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of

Bachelor of Medicine Degree (S.Ked)

By:

ANGGUN PUTRI MAULANA AHMAD

17910023

SCHOOL OF MEDICINE

FACULTY OF MEDICINE AND HEALTH SCIENCE

MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC

UNIVERSITY

MALANG

2021

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN KRISAN
(*Chrysanthemum cinerariiflorum*) SEBAGAI ANTIKANKER
ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA (OSCC) TERHADAP
DERAJAT DISPLASIA SECARA IN VIVO**

SKRIPSI

Oleh:

ANGGUN PUTRI MAULANA AHMAD

NIM. 17910023

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji:

Tanggal, 24 Juni 2021

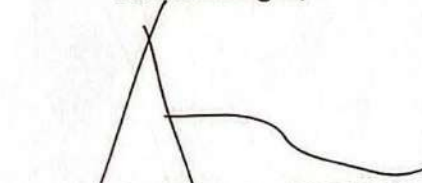
Pembimbing I,



dr. Tias Pramesti G. M. Biomed

NIP. 19810518 201101 2 011

Pembimbing II,

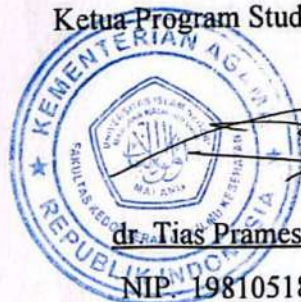


dr. Badariyatud D. Sp. BP-RE(K)

NIP. 19640420 20170101 2 111

Mengetahui,

Ketua Program Studi Pendidikan Dokter



dr. Tias Pramesti G. M. Biomed

NIP. 19810518 201101 2 011

EFFECT OF CHRISAN LEAF EXTRACT (*Chrysanthemum cinerariiflorum*) AS AN ANTI-CANCER OF ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA (OSCC) ON THE DEGREE OF DYSPLASIA IN VIVO

THESIS

By:

ANGGUN PUTRI MAULANA AHMAD

NIM. 17910023

Approved by:

Date: 24th June 2021

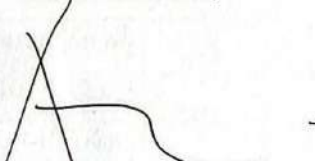
Thesis Advisor I,



dr. Tias Pramesti G. M. Biomed

NIP. 19810518 201101 2 011

Thesis Advisor II,

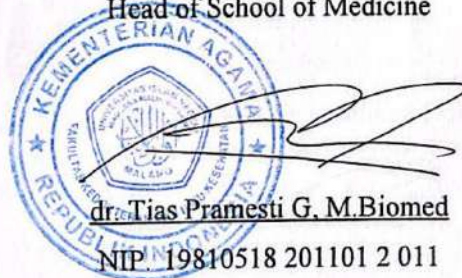


dr. Badariyatud D. Sp. BP-RE(K)

NIP. 19640420 20170101 2 111

Acknowledged,

Head of School of Medicine



dr. Tias Pramesti G. M. Biomed

NIP. 19810518 201101 2 011

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN KRISAN
(*Chrysanthemum cinerariiflorum*) SEBAGAI ANTIKANKER
ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA (OSCC) TERHADAP
DERAJAT DISPLASIA SECARA IN VIVO**

SKRIPSI

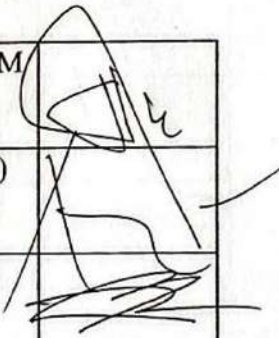
Oleh:

ANGGUN PUTRI MAULANA AHMAD

NIM. 17910023

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi dan Dinyatakan Diterima
Sebagai Salah Satu Persyaratan untuk Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran
(S.Ked):

Tanggal: 24 Juni 2021

Penguji Utama	dr. Yuliono Trika Nur Hasan, Sp.M NIP. 19830702 20170101 1 121	
Ketua Penguji	dr. Badariyatud D, Sp.BP-RE(K) NIP. 19640420 20170101 2 111	
Sekretaris Penguji	dr. Tias Pramesti G, M.Biomed NIP. 19810518 201101 2 011	

Mengetahui,

Ketua Program Studi Pendidikan Dokter


dr. Tias Pramesti Griana, M.Biomed.
NIP. 19810518 201101 2 011

EFFECT OF CHRISAN LEAF EXTRACT (*Chrysanthemum cinerariiflorum*) AS AN ANTI-CANCER OF ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA (OSCC) ON THE DEGREE OF DYSPLASIA IN VIVO

THESIS

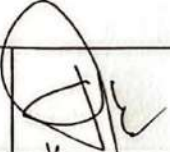


By:

ANGGUN PUTRI MAULANA AHMAD

NIM. 17910023

Has Been Examined by Committee Member of Examiner as The Requirements for the Degree of Bachelor of Medical (S.Ked)

Date: 24th June 2021

Penguji Utama	dr. Yuliono Trika Nur Hasan, Sp.M NIP. 19830702 20170101 1 121	
Ketua Penguji	dr. Badariyatud D, Sp.BP-RE(K) NIP. 19640420 20170101 2 111	
Sekretaris Penguji	dr. Tias Pramesti G, M.Biomed NIP. 19810518 201101 2 011	

Approved by:

Head of School of Medicine



dr. Tias Pramesti Grianana, M.Biomed.

NIP. 19810518 201101 2 011

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Anggun Putri Maulana Ahmad

NIM : 17910023

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan data, tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 24 Juni 2021

Yang membuat pernyataan,



Anggun Putri Maulana Ahmad

NIM. 17910023

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Syukur Alhamdulillah penulis haturkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan Rahmat dan Hidayah-Nya, sehingga saya sebagai dapat menyelesaikan studi di Fakultas Kedokteran dan Ilmu-ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang sekaligus menyelesaikan skripsi ini dengan baik.

Selanjutnya saya haturkan ucapan terima kasih seiring do'a dan harapan jazakumullah ahsanal jaza' kepada semua pihak yang telah membantu terselesaikannya skripsi ini. Ucapan terima kasih ini penulis sampaikan kepada:

1. Prof. Dr. H. M. Zainuddin, MA., selaku rektor UIN Maulana Malik Ibrahim Malang, yang telah banyak memberikan pengetahuan dan pengalaman yang berharga.
2. Prof. Dr. dr. Yuyun Yueniwati Probowowati Wadjib, M.Kes, Sp. Rad (K), selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. dr. Tias Pramesti Griana, M.Biomed, selaku ketua Program Studi Pendidikan FKIK UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. dr. Tias Pramesti Griana, M.Biomed dan dr. Badariyatud Dini, Sp. BP-RE (K) selaku dosen pembimbing skripsi, yang telah banyak memberikan pengarahan dan pengalaman yang berharga.
5. dr. Yuliono Trika Nur Hasan, Sp. M selaku dosen penguji skripsi, yang telah banyak memberikan masukan dan saran untuk menyempurnakan skripsi ini.

6. Segenap sivitas akademika Program Studi Pendidikan Dokter, terutama seluruh dosen, terima kasih atas segenap ilmu dan bimbingannya.
7. Ayahanda H. Ahmad Shodiqin Fawzy dan Ibunda Hj. Lilik Susanti tercinta yang senantiasa memberikan doa dan restunya kepada penulis dalam menuntut ilmu.
8. Al Mazida Fauzil Aishaqena, Rizkia Milladina Hidayatulloh, dan Nadya Dharmayanti selaku sahabat seperjuangan dalam penelitian skripsi yang saling memberi dukungan dan semangat.
9. Teman-teman *claustrum* angkatan 2017 yang senantiasa membantu, memberi dukungan dan semangat selama proses pengerjaan skripsi ini.
10. Semua pihak yang ikut membantu dalam menyelesaikan skripsi ini baik berupa materiil maupun moril.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini masih terdapat kekurangan dan penulis berharap semoga skripsi ini bisa memberikan manfaat kepada para pembaca khususnya bagi penulis secara pribadi. *Amin Ya Rabbal Alamin.*

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Malang, 24 Juni 2021

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	v
HALAMAN PENGESAHAN.....	vii
HALAMAN PERNYATAAN.....	ix
KATA PENGANTAR.....	x
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
ABSTRAK	1
ABSTRACT.....	2
BAB I.....	2
PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.4 Manfaat Penelitian	6
BAB II	7
TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Epidemiologi Kanker.....	7
2.2 Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC)	7
2.2.1 Definisi Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC).....	7
2.2.2 Epidemiologi Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC).....	8
2.2.3 Etiologi dan Faktor Risiko <i>Oral Squamous Cell Carcinoma</i> (OSCC)	8
2.2.4 Patofisiologi Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC)	8
2.2.5 Kriteria Diagnosis	Error! Bookmark not defined.
2.2.6 Gambaran Histopatologis.....	Error! Bookmark not defined.
2.2.7 Differential Diagnosis	Error! Bookmark not defined.
2.2.8 Stadium Metastase.....	Error! Bookmark not defined.
2.2.9 Tatalaksana dan Terapi.....	Error! Bookmark not defined.
2.2.10 Prognosis dan Hasil Terapi	Error! Bookmark not defined.
2.3 Derajat Displasia Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC).....	9
2.4 Chrysantemum cinerariifolium.....	10

2.4.1	Taksonomi <i>Chrysanthemum cinerariifolium</i>	10
2.4.2	Morfologi <i>Chrysanthemum cinerariifolium</i> Error! Bookmark not defined.	
2.4.3	Manfaat <i>Chrysanthemum cinerariifolium</i> Error! Bookmark not defined.	
2.4.4	Kandungan <i>Chrysanthemum cinerariifolium</i> Error! Bookmark not defined.	
2.5	Metode Induksi Hewan Coba Model OSCC Error! Bookmark not defined.	
2.6	Kerangka Teori	11
BAB III.....		13
KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS		13
3.1	Kerangka Konsep Penelitian.....	13
3.2	Hipotesis Penelitian	14
BAB IV		15
METODE.....		15
4.1	Desain Penelitian	15
4.2	Tempat dan Waktu Penelitian.....	15
4.3	Populasi dan Sampel Penelitian.....	16
4.4	Kriteria Penelitian.....	18
4.5	Variabel Penelitian.....	18
4.6	Definisi Operasional	18
4.7	Alat dan Bahan Penelitian	19
4.8	Prosedur Penelitian	21
4.9	Alur Penelitian	23
4.10	Analisis Data.....	24
BAB V		25
HASIL PENELITIAN		25
5.1	Berat Hewan Coba Selama Perlakuan	25
5.2	Gambaran Makroskopis Lidah Hewan Coba Error! Bookmark not defined.	
5.3	Gambaran Histopatologi dan Penilaian Derajat Displasia Epitel Oral	25
5.4	Hasil Analisis Data Derajat Displasia Epitel Oral Error! Bookmark not defined.	
BAB VI.....		29
PEMBAHASAN		29

6.1	Pengaruh Pemberian Induksi DMBA terhadap Hewan Coba... Error! Bookmark not defined.	
6.2	Pengaruh Ekstrak Daun <i>Chrysanthemum cinerariifolium</i> terhadap Derajat Displasia Epitel Oral.....	29
6.3	Kajian Integrasi Islam.....	29
BAB VII	31
KESIMPULAN DAN SARAN	31
7.1	Kesimpulan	31
7.2	Saran	32
DAFTAR PUSTAKA	33
LAMPIRAN	40

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Tanda dan Gejala OSCC Menurut Klinis.....	24
Tabel 2.2 Tanda Dan Gejala Beserta Hubungannya dengan Keganasan Rongga Mulut.....	24
Tabel 2.3 Klasifikasi TNM (tumor, nodul, metastasis) dari OSCC	27
Tabel 2.4 Klasifikasi Stadium OSCC.....	28
Tabel 2.5 Kriteria Untuk Diagnosis Derajat Displasia Epitel Oral	34
Tabel 4.1 Kriteria Untuk Diagnosis Derajat Displasia Epitel Oral	62
Tabel 5.1 Rata-rata Berat Badan Hewan Coba Selama Perlakuan.....	70
Tabel 5.2 Penilaian Derajat Displasia Tiap Kelompok Perlakuan	78
Tabel 5.3 Hasil Uji <i>Post-Hoc Mann-Whitney</i> Derajat Displasia Epitel Oral	79

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Perkembangan OSCC	17
Gambar 2.2 <i>Well-Differentiated Squamous Cell Carcinoma</i>	22
Gambar 2.3 <i>Well Differentiated Squamous Cell Carcinoma</i>	22
Gambar 2.4 <i>Moderately Differentiated Squamous Cell Carcinoma</i>	22
Gambar 2.5 <i>Poorly Differentiated Squamous Cell Carcinoma</i>	23
Gambar 2.6 Sistem Derajat Displasia Epitel Oral	34
Gambar 2.7 Struktur Jaringan dari Displasia Epitel Oral	35
Gambar 2.8 Struktur Sitologi dari Displasia Epitel Oral	35
Gambar 2.9 Struktur α -pinene	39
Gambar 2.10 Struktur α -terpenyl acetate	39
Gambar 2.11 Struktur γ -terpinene	39
Gambar 2.12 Struktur Senyawa Golongan Flavonoid pada <i>C.morifolium</i>	42
Gambar 2.13 Gambaran Premalignansi Pada Lidah Tikus	44
Gambar 4.1 Stratifikasi Epitel yang <i>Irregular</i>	63
Gambar 4.2 Hilangnya Polaritas Basal Sel	63
Gambar 4.3 Gambaran Rete Ridges Pada Malignansi	64
Gambar 4.4 Peningkatan Jumlah Gambaran <i>Mitotic</i>	64
Gambar 4.5 Mitosis Abnormal	65
Gambar 4.6 <i>Dyskeratosis</i>	65
Gambar 4.7 <i>Keratin Pearls</i>	66
Gambar 4.8 Hilangnya Kohesi Sel Epitel	66
Gambar 4.9 Perubahan <i>Cellular Oral Dysplasia</i>	67
Gambar 4.10 Gambaran <i>Atypical Mitotic</i>	67
Gambar 5.1 Grafik Berat Badan Tikus Selama Perlakuan	71
Gambar 5.2 Gambar Lidah Tikus yang Diterminasi	72
Gambar 5.3 Gambaran Histopatologi Kelompok Kontrol Negatif (K-)	73
Gambar 5.4 Gambaran Histopatologi Kelompok Kontrol Positif (K+)	74
Gambar 5.5 Gambaran Histopatologi Kelompok P1	75
Gambar 5.6 Gambaran Histopatologi Kelompok P2	76
Gambar 5.7 Gambaran Histopatologi Kelompok P3	77

Gambar 5.8 Derajat Displasia Tiap Kelompok Perlakuan 78

DAFTAR SINGKATAN

μm	: mikrometer
Bcl-2	: B-cell lymphoma-2
CDK	: Cyclin Dependent Protein Kinase
Cox-2	: Cyclooxygenase-2
DMBA	: 7,12-dimetilbenz[a]antrase
DNA	: Deoxyribonucleic Acid
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
FGF	: Fibroblast Growth Factor
FGFR	: Fibroblast Growth Factor Receptor
<i>Fos</i>	: Faktor transkripsi <i>Fos</i>
g	: gram
HSP	: Heat Shock Protein
JAK/STAT	: Janus Kinase/Signal Transducers and Activators of Transcription
<i>Jun</i>	: Faktor transkripsi <i>Jun</i>
kgBB	: Kilogram berat badan
kHz	: kiloHertz
MAPK/ JNK	: Mitogen-Activated Protein Kinase/c-Jun N-terminal Kinase
mg	: miligram
ml	: mililiter
<i>Myc</i>	: Faktor transkripsi <i>Myc</i>
Na-CMC	: Natrium karboksimetil selulosa
NF- κ B	: Nuclear Factor-Kappa Beta
OSCC	: Oral Squamous Cell Carcinoma
PA	: Patologi Anatomi
PDGF	: Platelet-derived Growth Factor
RNA	: Ribonucleic Acid
ROS	: Reactive Oxygen Species
SD	: Standar Deviasi
SFE	: Supercritical Fluid Extraction
SPSS	: Statistical Product and Service Solutions

TIF	: Tumor Invasion Front
TGF	: Transforming Growth Factor
TNF	: Tumor Necrosis Factor
TRAIL	: Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand
UAE	: Ultrasound Assisted Extraction

ABSTRAK

Ahmad, Anggun Putri Maulana. 2021. PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN KRISAN (*Chrysanthemum cinerariifolium*) SEBAGAI ANTIKANKER ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA (OSCC) TERHADAP DERAJAT DISPLASIA SECARA IN VIVO. Skripsi. Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: (I) dr. Tias Pramesti Griana, M.Biomed (II) dr. Badariyatud D, Sp.BP-RE(K)

Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC) merupakan neoplasma ganas yang menunjukkan diferensiasi epitel skuamosa dan pembentukan sel displasia. Derajat displasia merupakan salah satu *gold standart* untuk mengetahui diagnosis OSCC. Daun krisan putih (*Chrysanthemum cinerariifolium*) mengandung senyawa terpenoid, flavonoid, dan derivatnya yang memiliki aktivitas antikanker dan menghambat proliferasi sel displasia, sehingga diharapkan ekstrak daun krisan dapat berperan dalam penghambatan progresifitas dan peningkatan derajat displasia pada OSCC. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun krisan putih terhadap derajat displasia pada tikus model OSCC. Tikus *Sprague Dawley* jantan dalam percobaan ini diinduksi dengan DMBA (*7,12-dimetilbenz[a]antrase*) pada lidah satu kali di awal selama 5 minggu lalu diberi terapi ekstrak daun krisan selama 14 hari. Sebanyak 30 ekor tikus dibagi menjadi 5 kelompok dengan perlakuan yang berbeda, yaitu kelompok kontrol positif (diberi induksi DMBA tanpa terapi ekstrak daun krisan), kelompok kontrol negatif (tidak diberi perlakuan), kelompok dosis 1 (diberi ekstrak dosis 50 mg/kgBB), kelompok dosis 2 (diberi ekstrak dosis 100 mg/kgBB), dan kelompok dosis 3 (diberi ekstrak dosis 200 mg/kgBB). Hasil penilaian derajat displasia diuji dengan uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$). Uji *Post Hoc Mann-Whitney* menunjukkan perbedaan signifikan antara kelompok bahkan pada kelompok dengan dosis terkecil. Berdasarkan hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak daun krisan dengan dosis 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB pada tikus model OSCC memiliki pengaruh terhadap penurunan derajat displasia.

Kata Kunci: Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC), 7,12-dimetilbenz[a]antrase (DMBA), *Chrysanthemum cinerariifolium*, derajat displasia

ABSTRACT

Ahmad, Anggun Putri Maulana. 2021. PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN KRISAN (*Chrysanthemum cinerariiflorum*) SEBAGAI ANTIKANKER ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA (OSCC) TERHADAP DERAJAT DISPLASIA SECARA IN VIVO. Skripsi. Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: (I) dr. Tias Pramesti Griana, M.Biomed (II) dr. Badariyatud D, Sp.BP-RE(K)

Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC) is a malignant neoplasm that shows squamous epithelial differentiation and dysplastic cell formation. The degree of dysplasia is one of the gold standards to determine the diagnosis of OSCC. White chrysanthemum leaves (*Chrysanthemum cinerariifolium*) contain terpenoid compounds, flavonoids, and their derivatives which have anticancer activity and inhibit the proliferation of dysplastic cells, so it is hoped that chrysanthemum leaf extract can play a role in inhibiting the progression and increasing the degree of dysplasia in OSCC. The purpose of this study was to determine the effect of ethanol extract of white chrysanthemum leaves on the degree of dysplasia in OSCC rats model. Sprague Dawley rats in this experiment were induced with DMBA (7,12-dimethylbenz[a]anthracene) on the tongue once at the beginning for 5 weeks and then treated with chrysanthemum leaf extract for 14 days. A total of 30 rats were divided into 5 groups with different treatments, namely positive control group (given DMBA induction without chrysanthemum leaf extract therapy), negative control group (not treated), dose 1 group (given extract dose 50 mg/kgBW), dose group 2 (given extract dose of 100 mg/kgBW), and dose group 3 (given extract dose 200 mg/kgBW). The results of the measurement of the degree of dysplasia tested by the Kruskal-Wallis test showed a significant difference ($p < 0.05$). The Post Hoc Mann-Whitney test showed significant differences between groups even in the group with the smallest dose. Based on these results, it can be concluded that the administration of chrysanthemum leaf extract at doses of 50 mg/kgBW, 100 mg/kgBW and 200 mg/kgBW in OSCC rats had an effect on decreasing the degree of dysplasia.

Keywords: Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC), 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA), *Chrysanthemum cinerariifolium*, degree of dysplasia.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan penyebab kematian kedua di dunia, terhitung 9,6 juta kematian pada tahun 2018 disebabkan oleh kanker (WHO, 2018). Salah satunya yaitu kanker rongga mulut yang menduduki urutan keenam dari seluruh kasus kanker di dunia (Migueláñez-Medrán *et al.*, 2019). Di Indonesia kasus kanker rongga mulut berkisar 3-4% dari seluruh kasus kanker dengan angka kematian 2-3% dari kematian akibat kanker (Kanaco *et al.*, 2016). Menurut catatan *World Cancer Research Fund* (2018), lebih dari 90% kanker rongga mulut adalah jenis *Oral Squamous Cell Carcinoma* (OSCC).

Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC) adalah neoplasma ganas yang berasal dari epitel skuamosa berlapis di mukosa mulut (Tumuluri *et al.*, 2002). OSCC merupakan konsekuensi beberapa peristiwa molekuler yang berkembang dari kombinasi efek kecenderungan genetik seseorang dengan paparan lingkungan karsinogen (Markopoulos, 2012).

Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC) terbentuk dari displasia epitel yang ditandai dengan proliferasi sel skuamosa displastik yang berubah pada permukaan lapisan epitel yang kemudian mendegradasi membran dasar (Fuentes *et al.*, 2012). Displasia adalah gambaran histopatologi yang menunjukkan perubahan *stratified squamous epithelium* ke arah keganasan. Hal ini ditandai dengan atipia seluler serta hilangnya maturasi dan stratifikasi (Jain *et al.*, 2016; Rastogi *et al.*, 2015). Ditemukannya perubahan

displasia epitel dari pemeriksaan histopatologis dengan pewarnaan *haematoxylin & eosin* (H&E) menjadi *gold standard* untuk penilaian lesi oral yang berpotensi malignan (Barnes *et al.*, 2005).

Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC) menyebabkan tingkat kematian tinggi disebabkan oleh penyakit ini sebagian besar didiagnosis pada stadium III atau IV. Pilihan terapi untuk stadium III atau IV adalah kombinasi pembedahan dengan radioterapi atau kemoterapi (Marsh *et al.*, 2011). Terapi pada fase lanjut ini meskipun menggunakan strategi kombinasi, tetapi tingkat kelangsungan hidup lima tahun hanya 53% (Parkin *et al.*, 2005). Selain itu respon buruk terhadap terapi memiliki presentase tinggi dan adanya tingkat kekambuhan yang tinggi (Bettendorf *et al.*, 2004). Mekanisme kerja obat-obat kemoterapi sendiri tidak bersifat selektif hanya pada sel kanker yang dituju, sel normal yang aktif mengalami pembelahan seperti sumsum tulang, folikel rambut dan lainnya juga ikut terkena efeknya (Balis *et al.*, 2002). Beberapa efek samping yang paling sering terjadi adalah kelemahan (95%), kelelahan (90%), mual (77%), rambut rontok (76%), dan muntah (75%). Masing-masing efek samping ini telah dialami oleh lebih dari 70% pasien yang mendapatkan terapi kemoterapi (Aslam *et al.*, 2014).

Oleh karena itu, perlu adanya senyawa spesifik dari obat tradisional yang tidak menimbulkan potensi toksisitas terhadap sel tubuh yang normal selain membunuh sel kanker sebagai terapi alternatif. Selain memiliki efek samping rendah, obat-obatan tradisional juga mudah didapat, tergolong murah dan dapat digunakan setiap orang (Ningsih, 2016). Krisan (*Chrysanthemum cinerariifolium*) merupakan salah satu dari famili

Asteraceae yang telah digunakan oleh masyarakat sebagai tanaman hias maupun obat tradisional (Mutiah *et al.*, 2020). Dalam pengobatan tradisional kelompok tumbuhan *Chrysanthemum* banyak digunakan sebagai obat antibakteri, anti-inflamasi, hipo-allergenik, dan antikanker (Alviana *et al.*, 2016; Listiyana *et al.*, 2018). Pada studi sebelumnya ditemukan bahwa pada tumbuhan *Chrysanthemum* memiliki aktivitas antikanker yang kuat (Boutaghane *et al.*, 2013). Serta dinyatakan bahwa senyawa paling dominan dari *Chrysanthemum* yang juga sebagai antikanker adalah terpenoid dan flavonoid (Ukiya *et al.*, 2002). Pada daun *Chrysanthemum cinerariifolium* terdapat kandungan kaempferitin, kaempferol, isorhamnetin, dan genistein yang merupakan turunan flavonoid yang dapat berperan sebagai senyawa antikanker (Listiyana *et al.*, 2019). Kaempferol mampu menghambat migrasi sel yang diinduksi *transforming growth factor-β1* (TGF-β1) dan mampu menginaktivasi NF-kB, jalur MAP-Kinase, dan jalur JAK-STAT yang memiliki peran dalam proses patogenesis OSCC (Park *et al.*, 2011; Jo *et al.*, 2015; Lee *et al.*, 2018; Jain, 2019).

Semua tumbuhan yang tumbuh dan hidup di bumi merupakan ciptaan Allah SWT dan dapat tumbuh atas izin Allah SWT. Salah satunya yaitu tumbuhan krisan (*Chrysanthemum cinerariifolium*) yang khasiat dan manfaatnya merupakan hikmah dibalik penciptaan-Nya. Sebagaimana firman Allah dalam QS. Al-Hajj: 05

يَا أَيُّهَا النَّاسُ إِن كُنْتُمْ فِي رَيْبٍ مِّنَ الْبَعْثِ فَإِنَّا خَلَقْنَاكُمْ مِّن تُرَابٍ ثُمَّ مِنْ نُطْفَةٍ ثُمَّ مِنْ عَلَقَةٍ ثُمَّ
مِّن مُّضْغَةٍ مُّخَلَّقَةٍ وَغَيْرِ مُخَلَّقَةٍ لِّنُبَيِّنَ لَكُمْ وَنُقَرُّ فِي الْأَرْحَامِ مَا نَشَاءُ إِلَىٰ أَجَلٍ مُّسَمًّى ثُمَّ نُخْرِجُكُمْ

طِفْلًا ثُمَّ لِنَبْلُغُوا أَشُدَّكُمْ وَمِنْكُمْ مَنْ يُتَوَقَّى وَمِنْكُمْ مَنْ يُرَدُّ إِلَىٰ أَرْدَلِ الْعُمُرِ لِكَيْلَا يَعْلَمَ مِنْ بَعْدِ عِلْمٍ شَيْئًا ۚ وَتَرَى الْأَرْضَ هَامِدَةً فَإِذَا أَنْزَلْنَا عَلَيْهَا الْمَاءَ اهْتَزَّتْ وَرَبَتْ وَأَنْبَتَتْ مِنْ كُلِّ زَوْجٍ بَهِيجٍ

Artinya: “Hai manusia, jika kamu dalam keraguan tentang kebangkitan (dari kubur), maka (ketahuilah) sesungguhnya Kami telah menjadikan kamu dari tanah, kemudian dari setetes mani, kemudian dari segumpal darah, kemudian dari segumpal daging yang sempurna kejadiannya dan yang tidak sempurna, agar Kami jelaskan kepada kamu dan Kami tetapkan dalam rahim, apa yang Kami kehendaki sampai waktu yang sudah ditentukan, kemudian Kami keluarkan kamu sebagai bayi, kemudian (dengan berangsur-angsur) kamu sampailah kepada kedewasaan, dan di antara kamu ada yang diwafatkan dan (adapula) di antara kamu yang dipanjangkan umurnya sampai pikun, supaya dia tidak mengetahui lagi sesuatupun yang dahulunya telah diketahuinya. Dan kamu lihat bumi ini kering, kemudian apabila telah Kami turunkan air di atasnya, hiduplah bumi itu dan suburlah dan menumbuhkan berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang indah..” (QS. Al-Hajj: 5).

Serta dalam QS. Asy-Syuara: 7

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ

Artinya: “Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, betapa banyak Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam pasangan (tumbuh-tumbuhan) yang baik?” (QS. Asy-Syuara: 7)

Dalam penjelasan tafsir Quraish Shihab mengenai bagian di akhir ayat dari QS. Al-Hajj: 5 “menumbuhkan berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang indah” yaitu bahwa Allah dengan kuasa-Nya memunculkan

berbagai jenis tumbuhan yang indah, memukau dan membuat senang siapa saja yang melihatnya. Salah satu tumbuhan yang indah ini adalah krisan (*Chrysanthemum cinerariifolium*). Serta penjelasan lebih lanjut pada tafsir QS. Asy-Syuara: 7 Quraish Shihab bahwa sebenarnya jika kita bersedia merenungi dan mengamati sebagian ciptaan Allah di bumi ini niscaya kita akan mendapatkan petunjuk. Allah yang telah mengeluarkan dari bumi ini beraneka ragam tumbuh-tumbuhan yang mendatangkan manfaat. Dari kedua ayat ini bisa kita pahami bahwa krisan (*Chrysanthemum cinerariifolium*) merupakan salah satu tumbuhan indah yang telah ditumbuhkan oleh Allah dengan memiliki manfaat sehingga bisa menjadi dasar bagi penulis untuk menggali lebih dalam mengenai manfaat dari tumbuhan ini.

Berdasarkan penjelasan di atas, penulis akan melakukan penelitian mengenai aktivitas antikanker *Chrysanthemum cinerariifolium* terhadap OSCC—menggunakan tikus model OSCC yang diinduksi dengan 12-dimetilbenz[α]antrase (DMBA) dan diberikan terapi menggunakan ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium*.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ada pengaruh pemberian ekstrak etanol daun krisan (*Chrysanthemum cinerariifolium*) terhadap derajat displasia pada model tikus OSCC yang diinduksi DMBA?

1.3 Tujuan Penelitian

Mengetahui adanya pengaruh pemberian ekstrak etanol daun krisan (*Chrysanthemum cinerariifolium*) terhadap derajat displasia pada model tikus OSCC yang diinduksi DMBA.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Menambah ilmu pengetahuan khususnya mengenai manfaat ekstrak daun krisan (*Chrysanthemum cinerariifolium*) sebagai salah satu terapi alternatif *Oral Squamous Cell Carcinoma* (OSCC).
2. Dapat digunakan sebagai data dasar/ awal untuk mengembangkan tanaman krisan (*Chrysanthemum cinerariifolium*) sebagai fitofarmaka untuk *Oral Squamous Cell Carcinoma* (OSCC).

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Epidemiologi Kanker

Kanker adalah istilah untuk sekelompok besar penyakit yang dapat menyerang bagian tubuh manapun. Salah satu ciri utama kanker adalah pembentukan cepat sel abnormal yang tumbuh di luar batas biasanya dan dapat menyerang bagian tubuh yang berdekatan serta dapat menyebar ke organ lain, proses terakhir ini disebut sebagai metastasis. Metastasis adalah penyebab utama kematian akibat kanker (WHO, 2018).

Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab kematian kedua di dunia, terhitung 9,6 juta kematian pada tahun 2018 disebabkan oleh kanker. Sekitar satu dari enam kematian di dunia disebabkan penyakit kanker (WHO, 2018).

2.2 Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC)

2.2.1 Definisi Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC)

OSCC merupakan bentuk neoplasma ganas yang berasal dari epitel skuamosa berlapis terletak di mukosa mulut (Tumuluri *et al.*, 2002). Karsinogenesis pada OSCC merupakan proses *multistep* yang melibatkan faktor lingkungan maupun faktor genetik (Shah *et al.*, 2015). OSCC dapat terjadi karena banyak faktor etiologi, tetapi merokok dan alkohol merupakan faktor risiko paling utama (Franceschi, 2000). Mutasi gen juga dapat menyebabkan terjadinya OSCC (Krishna *et al.*, 2015). Aktivasi proto-onkogen (ras, myc, EGFR) atau penghambatan *tumor suppressor gene* (TB53, pRb, p16) oleh

faktor lingkungan seperti merokok, radiasi, dan infeksi virus dapat meningkatkan risiko OSCC (Neville *et al.*, 2009).

2.2.2 Epidemiologi Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC)

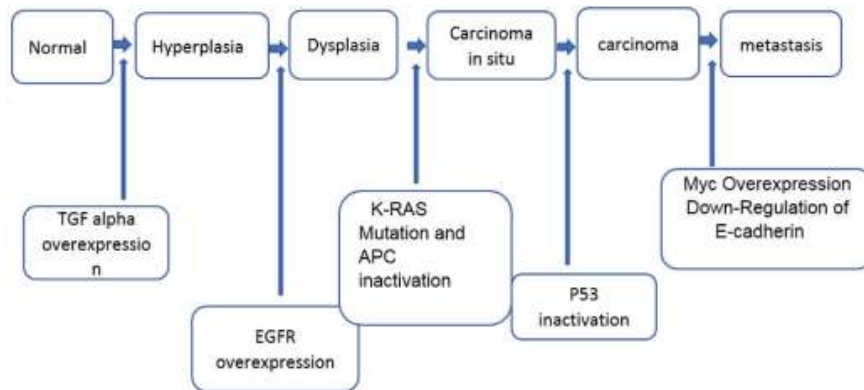
Berdasarkan data Analisis Riskesdas 2007; 2-5% dari seluruh kasus kanker di Indonesia merupakan jenis kanker rongga mulut dan pada tahun 2012 tercatat sebanyak 5.329 kasus (Pangaribuan *et al.*, 2019). Lebih dari 90% kasus kanker rongga mulut adalah jenis *oral squamous cell carcinoma* (OSCC) (Bugshan, 2020). OSCC merupakan salah satu keganasan yang berasal dari epitel mukosa rongga mulut (Pangaribuan *et al.*, 2019).

2.2.3 Etiologi dan Faktor Risiko Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC)

Etiologi OSCC masih belum diketahui dengan pasti dikarenakan etiologi tumor ganas bersifat multifaktorial dan kompleks. Terdapat dua faktor predisposisi yang berperan dalam terjadinya OSCC yaitu faktor instrinsik (genetik) dan faktor ekstrinsik seperti konsumsi tembakau (merokok atau menyirih dengan tembakau), alkohol, defisiensi nutrisi dan virus (Bisen PS *et al.*, 2014).

2.2.4 Patofisiologi Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC)

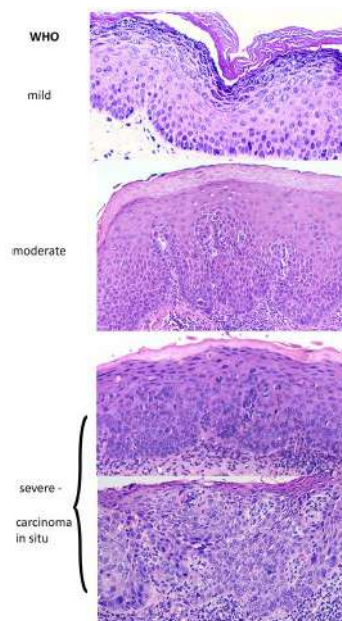
OSCC dapat terjadi karena multifaktorial, tetapi merokok dan alkohol merupakan faktor risiko paling utama terjadinya OSCC (Franceschi, 2000). Mutasi gen juga memiliki andil terjadinya OSCC (Krishna *et al.*, 2015). Aktivasi dari proto-onkogen atau penghambatan *tumor suppressor gene* yang disebabkan oleh faktor lingkungan seperti merokok, radiasi, dan infeksi virus dapat meningkatkan risiko terjadinya OSCC (Neville *et al.*, 2009).



Gambar 2.1 Perkembangan OSCC (Jain, 2019)

2.3 Derajat Displasia Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC)

Displasia merupakan gambaran histopatologi yang menunjukkan perubahan *stratified squamous epithelium* ke arah malignan. Hal ini ditandai dengan adanya atipia seluler dan hilangnya maturasi serta stratifikasi (Jain *et al.*, 2016; Rastogi *et al.*, 2015). Perubahan diplastik ditandai dengan dimulainya perubahan pada daerah lapisan basal dan parabasal epitel oral. Hal ini dapat menjadi dasar penggambaran tingkat keparahan displasia (Neville & Day, 2002).



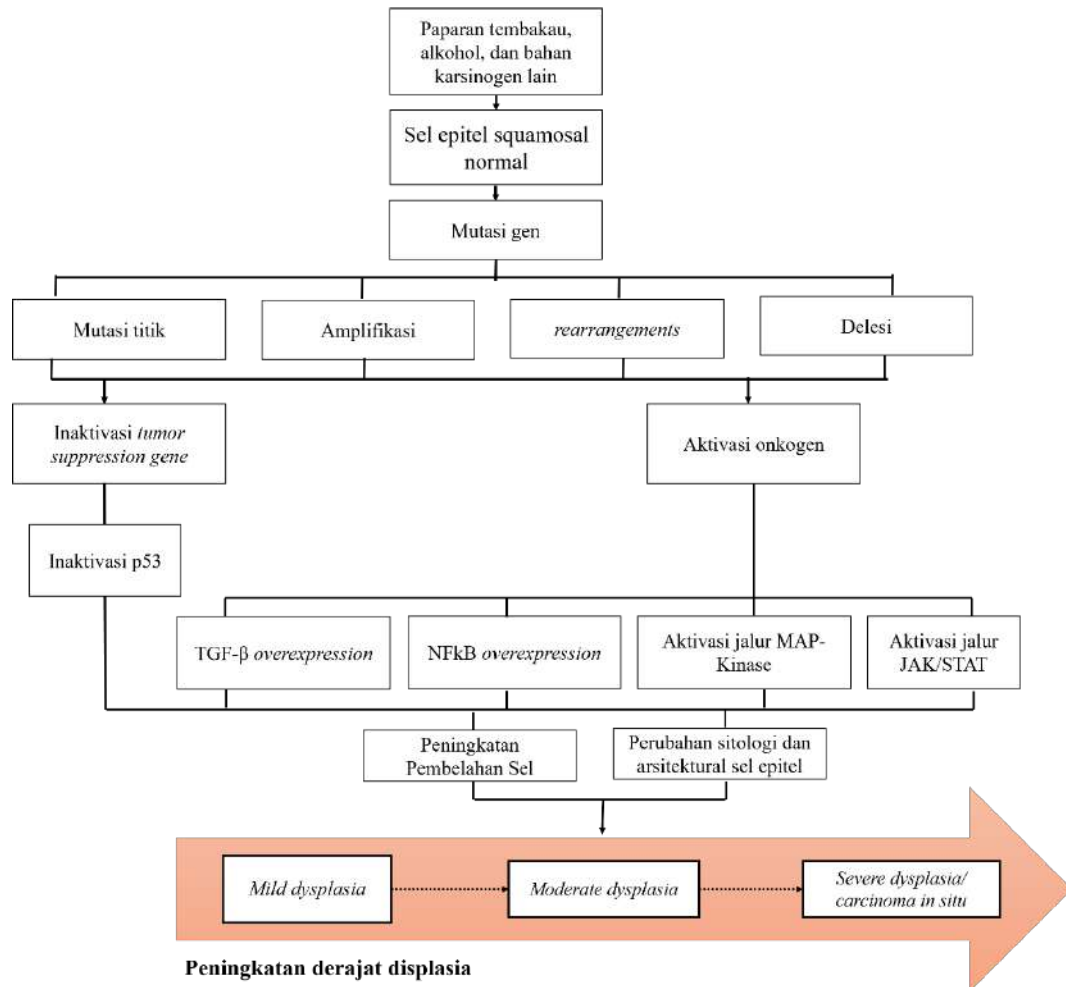
Gambar 2.6 Sistem Derajat Displasia Epitel Oral (WHO, 2017)

2.4 Chrysanthemum cinerariifolium

2.4.1 Taksonomi Chrysanthemum cinerariifolium

Krisan (*Chrysanthemum cinerariifolium*) merupakan salah satu dari famili *Asteraceae* yang telah digunakan oleh masyarakat sebagai tanaman hias maupun obat tradisional (Mutiah *et al.*, 2020). Krisan (*Chrysanthemum cinerariifolium*) memiliki nama lain *Pyrethrum* adalah tumbuhan yang memiliki bunga berwarna putih dengan bagian kuning di tengahnya dan batang yang kaku (Elliot, 2007).

2.5 Kerangka Teori



Keterangan:

→ : Menyebabkan

- -> : Perkembangan OSCC

— : Terdiri atas

TGF : *Transforming Growth Factor*

NFκB : *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, nuclear factor-kappaB*

MAPK : *mitogen-activated protein kinase*

JAK : *Janus kinase*

STAT : *signal transducer and activator of transcription*

Adanya paparan bahan karsinogen seperti tembakau, alkohol dan bahan karsinogen lain dalam jangka waktu lama terhadap sel epitel skuamosa normal dapat menyebabkan terjadinya mutasi gen. Mutasi gen yang terjadi dapat berupa

mutasi titik, amplifikasi, *rearrangements*, serta delesi. Proses-proses ini akan mengubah kerja normal dari onkogen maupun *tumor suppression gene*.

Perubahan yang terjadi adalah adanya aktivasi berlebihan dari onkogen dan inaktivasi *tumor suppression gene*. Aktivasi dari onkogen akan mengubah onkogen menjadi onkoprotein yang terdiri dari:

- Adanya ekspresi berlebihan dari TGF- α
- Ekspresi berlebihan dari NFkB
- Aktivasi jalur MAP-Kinase
- Aktivasi JAK/STAT

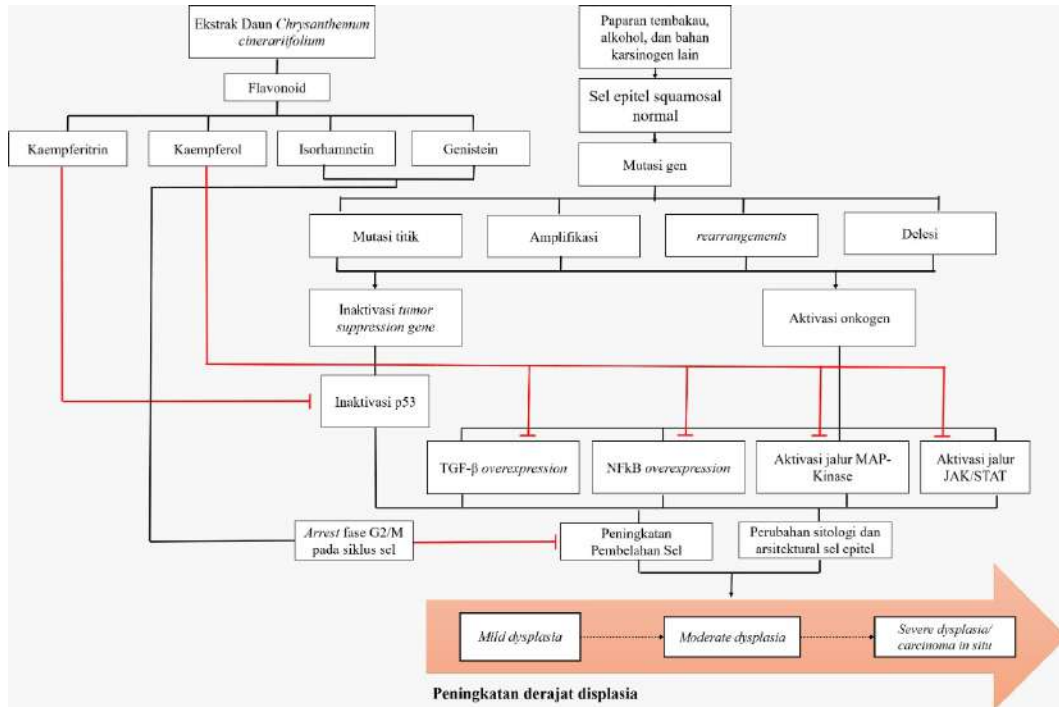
Proses ini dibarengi oleh inaktivasi dari *tumor suppression gene* yaitu inaktivasi dari p53. Kedua proses ini akan menunjang pertumbuhan sel yang berlebihan dan tak terkendali serta diferensiasi sel yang sedikit sehingga menyebabkan perkembangan abnormal sel yang mengarah kepada OSCC. Peningkatan pembelahan sel dan terjadinya perubahan sitologi serta arsitektural sel epitel akan menunjukkan gambaran displasia epitel oral. Dalam tahap perkembangannya terdapat gambaran histopatologi berupa derajat displasia, yaitu:

- a. Mild dysplasia
- b. Moderate dysplasia
- c. Severe dysplasia/ carcinoma in situ

BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Konsep Penelitian



Keterangan:

1. Variabel independen: ekstrak daun krisan (*Chrysanthemum cinerariifolium*)
2. Variabel dependen: derajat displasia OSCC

Ekstrak daun krisan (*Chrysanthemum cinerariifolium*) memiliki kandungan flavonoid dan terpenoid yang dapat menghambat perkembangan dari OSCC. Perkembangan OSCC dapat ditandai dengan peningkatan derajat displasia epitel oral. Jadi, kandungan flavonoid dan terpenoid pun dapat menghambat terjadinya peningkatan derajat displasia OSCC. Salah satu turunan flavonoid yang terkandung dalam ekstrak daun krisan adalah kaempferitin, kaempferol, isorhamnetin, dan genistein. Kaempferitin dapat meningkatkan ekspresi protein dari gen p53 pada sel HeLa yang meregulasi apoptosis.

Kaempferol memiliki mekanisme kerja menghambat migrasi sel yang diinduksi *transforming growth factor-β1* (TGF-β1) serta menginaktivasi NF-κB, jalur MAP-Kinase, dan jalur JAK-STAT yang berperan dalam patogenesis OSCC. Isorhamnetin mampu menginduksi *arrest* pada siklus sel, yaitu pada fase G2/M sehingga mencegah terjadinya pembelahan sel terutama pada sel kanker. Genistein mampu menghambat metastasis dan angiogenesis sel kanker. Kandungan ini lah yang berfungsi untuk menghambat terjadinya displasia epitel oral.

3.2 Hipotesis Penelitian

H₀ : Ekstrak daun krisan (*Chrysanthemum cinerariifolium*) tidak ada pengaruh terhadap derajat displasia pada tikus model OSCC

H₁ : Ekstrak daun krisan (*Chrysanthemum cinerariifolium*) ada pengaruh terhadap derajat displasia pada tikus model OSCC

BAB IV

METODE

4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif eksperimental yang dilakukan di laboratorium dengan tujuan mengetahui adanya pengaruh daun krisan (*Chrysanthemum cinerariifolium*) terhadap penurunan derajat displasia pada tikus model OSCC. Penelitian ini menggunakan rancangan true eksperimental pos test only control group design yang bertujuan untuk menganalisis dan membandingkan beberapa kelompok perlakuan. Penelitian ini menggunakan tikus jantan Sprague Dawley yang akan dibuat model Oral Squamous Cell Carcinoma dengan induksi 12-dimetilbenz[α]antrase (DMBA).

4.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Tempat Penelitian

No.	Penelitian	Tempat
1.	Persiapan hewan coba	Laboratorium hewan coba PSPD UIN Malang
2.	Pembuatan ekstrak daun krisan	Laboratorium Fisi-Farmako PSPD UIN Malang
3.	Pembuatan hewan coba model OSCC dengan metode injeksi DMBA	Laboratorium hewan coba PSPD UIN Malang
4.	Pengambilan organ lidah	Laboratorium hewan coba PSPD UIN Malang
5.	Pembuatan preparat histopatologi	Laboratorium PA RSU dr. Soetomo Surabaya
6.	Pemeriksaan histopatologi	Laboratorium histopatologi PSPD UIN Malang

Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan dalam rentang waktu bulan Januari 2021 – Maret 2021.

4.3 Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi Penelitian

Populasi penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus jantan galur *Sprague Dawley* berumur 2-3 bulan, dengan berat 150-180 gram.

Sampel Penelitian

Estimasi besar sampel penelitian ini didapatkan menggunakan rumus *Federer* sebagai berikut (Dahlan, 2011):

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

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

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

$$n \geq 3,75 + 1$$

$$n \geq 4,75$$

$$n = 5$$

Keterangan :

t = jumlah kelompok kontrol dan perlakuan

n = jumlah sampel

Dari perhitungan rumus tersebut, didapatkan bahwa sampel yang digunakan pada setiap kelompok perlakuan adalah 5. Untuk menghindari adanya hewan coba yang mati, menghilang dan lain sebagainya (*drop out*) maka dihitung faktor koreksi menggunakan rumus (Sastroasmoro & Ismael, 2011):

$$n' = (n/1-f)$$

$$n' = (5/1-0,1)$$

$$n' = 5/0,9$$

$$n' = 5,5 \sim 6$$

Keterangan :

n' = besar sampel terkoreksi

n = besar sampel minimum

f = perkiraan proporsi *drop out* 10% (f = 0.1)

Dari perhitungan rumus tersebut, sampel yang digunakan pada setiap kelompok perlakuan adalah 5 sebagai sampel maksimum dari penelitian dengan *group comparison*.

Tikus pada penelitian ini dibagi menjadi 5 kelompok, 3 kelompok perlakuan, kelompok kontrol (+), kelompok kontrol (-). Masing-masing kelompok akan berisi 5 tikus yang dirandomisasi, 5 kelompok tersebut terdiri atas:

No.	Nama Kelompok	Keterangan
1.	Kontrol negatif (K-)	Tikus yang tidak diinjeksi DMBA 2% intrasubmukosa lateral lidah dan tidak diberi ekstrak daun krisan.
2.	Kontrol positif (K+)	Tikus yang diinjeksi DMBA 2% intrasubmukosa lateral lidah dosis 0,1 ml/ 100 gramBB satu kali ditunggu 5 minggu (Safitri <i>et al</i> , 2016).
3.	Perlakuan 1 (P1)	Tikus yang diinjeksi DMBA 2% intrasubmukosa lateral lidah dosis 0,1 ml/ 100 gramBB satu kali ditunggu 5 minggu, diberi ekstrak daun krisan dengan dosis 50 mg/kgBB setiap hari selama 2 minggu.
4.	Perlakuan 2 (P2)	Tikus yang diinjeksi DMBA 2% intrasubmukosa lateral lidah dosis 0,1 ml/ 100 gramBB satu kali ditunggu 5 minggu, diberi ekstrak daun krisan dengan dosis 100 mg/kgBB setiap hari selama 2 minggu.
5.	Perlakuan 3 (P3)	Tikus yang diinjeksi DMBA 2% intrasubmukosa lateral lidah dosis 0,1 ml/ 100 gramBB satu kali ditunggu 5 minggu, diberi ekstrak daun krisan dengan dosis 200 mg/kgBB setiap hari selama 2 minggu.

4.4 Kriteria Penelitian

Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi dari hewan coba:

1. Tikus jantan galur *Sprague Dawley*
2. Berat badan 150 – 180 gram
3. Umur 2 – 3 bulan
4. Sehat
5. Tidak memiliki kelainan atau penyakit pada rongga mulut

Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi dari hewan coba:

1. Tikus mati atau sakit saat penelitian
2. Tidak ada plak atau indurasi pada lidah tikus setelah induksi DMBA 2% dan ditunggu 5 minggu

4.5 Variabel Penelitian

Variabel Dependen

Variabel dependen pada penelitian ini adalah derajat displasia OSCC dalam pemeriksaan histopatologi.

Variabel Independen

Variabel independen adalah dosis ekstrak daun krisan putih (*Chrysanthemum cinerariiflorum*) yang diberikan pada sampel.

4.6 Definisi Operasional

1. Tikus model Oral Squamous Cell Carcinoma

Tikus model OSCC yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus jantan galur *Sprague Dawley* yang diinjeksi DMBA 2% intrasubmukosa lateral lidah dosis 0,1 ml/ 100gramBB satu kali ditunggu selama 5 minggu (Meiyanto *et al.*, 2007; Safitri *et al.*, 2016).

2. Ekstrak daun krisan

Ekstrak daun krisan adalah daun tanaman krisan (*Chrysanthemum cinerariiflorum*) yang dikeringkan lalu diekstrak dengan metode *Ultrasonic Assisted Extraction* (UAE) menggunakan pelarut etanol 96%.

3. Derajat displasia Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC)

Displasia adalah gambaran histopatologi yang menunjukkan perubahan *stratified squamous epithelium* ke arah keganasan. Hal ini ditandai dengan atipia seluler serta hilangnya maturasi dan stratifikasi (Jain *et al.*, 2016; Rastogi *et al.*, 2015).

4.7 Alat dan Bahan Penelitian

Alat-alat Penelitian

Berikut ini adalah bahan-bahan yang digunakan pada penelitian ini:

No.	Kegiatan Penelitian	Alat
1.	Persiapan hewan coba	Kandang tikus, tutup kandang dari kawat, pemberat tutup kandang berupa batu, wadah minuman, wadah makan.
2.	Pembuatan larutan ekstrak daun krisan	Erlenmeyer, gelas ukur, gelas beker, batang pengaduk, cawan porselen, kaca arloji, kertas saring, corong kaca, neraca analitik, oven, <i>ultrasonic cleaning bath</i> , <i>rotatory evaporator</i> .
3.	Pembuatan hewan coba model OSCC dengan metode injeksi DMBA 2% intrasubmukosa lateral lidah : a. Pembuatan larutan DMBA 2% b. Injeksi DMBA 2%	a. Gelas beker, spatula b. Spuit 1 ml

4.	Pengambilan organ lidah	Alat bedah minor, jarum pentul, papan bedah, gelas beker, cawan petri.
5.	Pembuatan preparat histopatologi	Pisau scalpel, pinset, tissue cassette, mesin vacuum, freezer - 20°C, mesin microtome, waterbath 46°C, object glass, cover glass, rak pewarnaan, oven 60°C.
6.	Pemeriksaan histopatologi	Mikroskop.

Bahan Penelitian

Berikut ini adalah bahan-bahan yang digunakan pada penelitian ini:

No.	Kegiatan Penelitian	Bahan
1.	Persiapan hewan coba	Tikus jantan galur <i>Sprague Dawley</i> , sekam, pakan tikus berupa pelet, air.
2.	Pembuatan larutan ekstrak daun krisan	Simplisia daun krisan (<i>Chrysanthemum cinerariiflorum</i>), etanol 96%, Na-CMC 50 mg, akuades.
3.	Pembuatan hewan coba model OSCC dengan metode injeksi DMBA 2% intrasubmukosa lateral lidah : a. Pembuatan larutan DMBA 2% b. Injeksi DMBA 2%	a. DMBA, aceton b. DMBA 2% dengan dosis 0,1 ml/100 gramBB
4.	Pengambilan organ lidah	Formalin 10%, larutan NaCl
5.	Pembuatan preparat histopatologi	Etanol 96%, xilol I dan II, parafin, pewarna hematoksilin, pewarna eosin, HCl 0,6%, entellan.
6.	Pemeriksaan histopatologi	-

4.8 Prosedur Penelitian

Persiapan Hewan Coba

1. Hewan coba dibagi menjadi 5 kelompok dan dalam 1 kelompok terdiri dari 5 tikus dengan perlakuan yang berbeda di setiap kelompok. Masing-masing hewan coba diberi identitas sesuai kelompok.
2. Hewan coba ditempatkan di dalam kandang yang telah diberi alas sekam serta dilengkapi wadah makanan dan minuman. Hewan coba diberi makan pelet dan air. Kebutuhan pakan hewan coba per ekor nya adalah 10-20 g/hari (Hernowati *et al.*, 2009). Hari pertama hewan coba datang, dilakukan penimbangan berat badan dan aklimatisasi selama 7 hari, kemudian ditimbang kembali sebagai berat badan awal penelitian yang selanjutnya diinjeksi DMBA 2% intrasubmukosa lateral lidah satu kali ditunggu selama 5 minggu hingga menjadi OSCC. Setelah dilakukan injeksi DMBA 2% berat badan tikus ditimbang setiap hari menggunakan timbangan.

Pembuatan Na-CMC 0,5%

1. Timbang serbuk Na-CMC sebanyak 50 mg

Pembuatan Ekstrak Daun Krisan

1. Ekstrak daun krisan dibuat dengan metode *Ultrasonic Assisted Extraction* (UAE)
2. Daun krisan dibersihkan dan dicuci dengan air mengalir sebanyak 3-5 kali hingga air cucian daun krisan tampak bersih

Pembuatan Hewan Coba Model OSCC dengan Metode Injeksi DMBA 2% Secara Intrasubmukosa Lateral Lidah

1. Hewan coba ditempatkan pada kandang dengan suhu 28 – 32°C dan didiamkan untuk adaptasi selama 7 hari

2. Setelah aklimatisasi hewan coba selama 7 hari, DMBA 2% yang dilarutkan dengan aseton diinduksikan dengan cara injeksi pada intrasubmukosa lateral lidah hewan coba dengan dosis 0,1 ml/ 100 gramBB
3. Observasi selama 5 minggu

Pengukuran Derajat Displasia Menggunakan Analisis Histopatologi

Proses Pengambilan Organ Lidah

1. Setelah pemberian ekstrak daun krisan selama 14 hari, hewan coba dikorbankan dengan cara dislokasi servikal
2. Selanjutnya hewan coba dibedah dengan menggunakan pisau bedah
3. Secara hati-hati organ lidah diambil dengan memotong pangkal lidah

Proses deparafinisasi

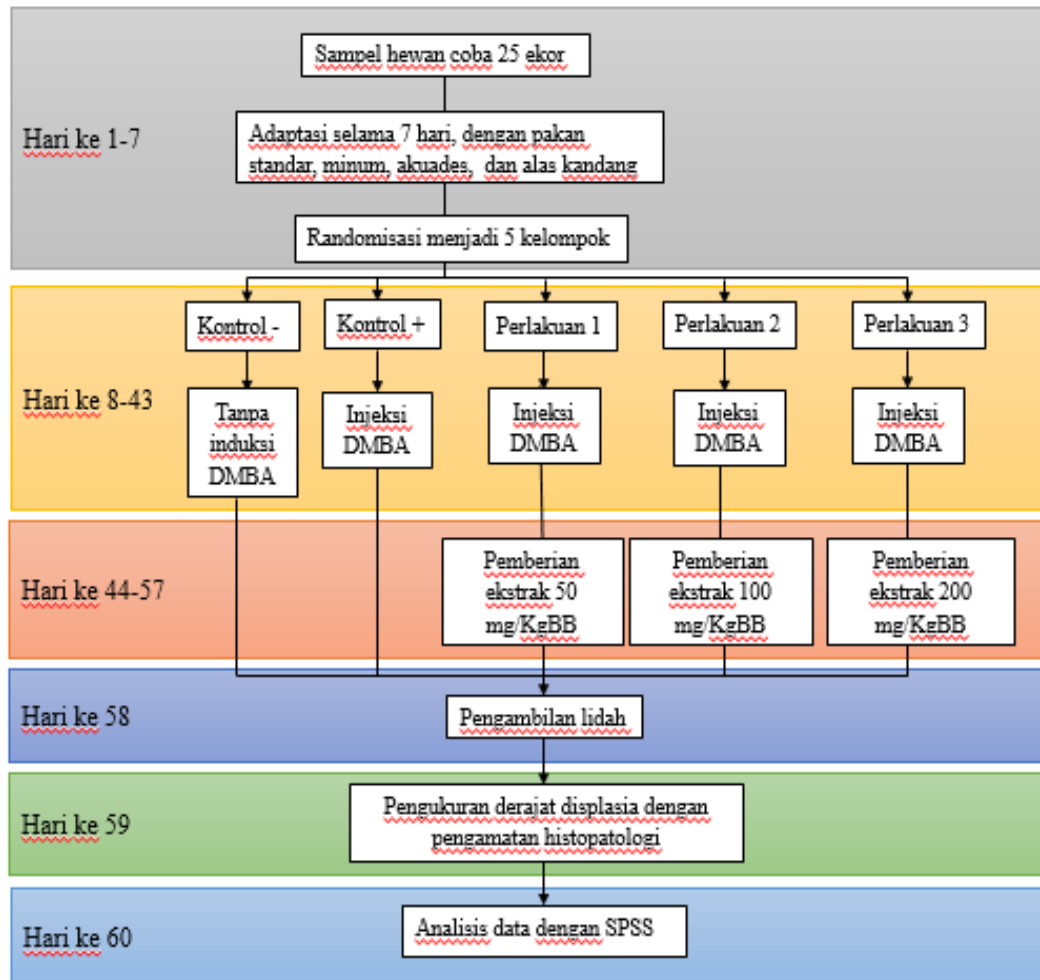
1. Sebelum diwarnai, sediaan dicelupkan pada larutan alkohol terlebih dahulu untuk melepas parafin ke dalam *xylol* selama 3 menit
2. Dilanjutkan rehidrasi dalam etanol selama 2-3 menit
3. Kemudian *slide* dicuci dengan air mengalir selama 2-3 menit untuk menghilangkan etanol
4. Selanjutnya *Slide* dimasukkan ke dalam larutan H₂O₂ dalam metanol 0,5% (100 ml metanol + 1,6 ml H₂O₂) selama 20 menit
5. Dicuci dengan air mengalir selama 2-3 menit

Penilaian derajat dysplasia epitel oral berdasarkan kriteria WHO 2017

1. Derajat displasia dilihat dengan membagi lidah menjadi 3 bagian, yaitu sepertiga bawah, sepertiga tengah, sepertiga atas.
2. Kemudian dibagi menjadi 20 lapang pandang dan dicatat dalam tabel untuk kemudian dianalisis data dengan SPSS.

3. Berdasarkan WHO (2017) ada tiga tingkat dalam sistem penilaian derajat displasia OSCC, yaitu: *mild dysplasia*, *moderate dysplasia*, *severe dysplasia*. Karsinoma in situ sama artinya dengan *severe dysplasia* dalam system penilaian ini.

4.9 Alur Penelitian



Keterangan:

- Induksi DMBA dengan cara injeksi intrasubmukosa lateral lidah pada hari ke 8 dan ditunggu 5 minggu hingga hari ke 43 (munculnya peradangan atau lesi premalignansi)
- Pada hari ke 44-57 hewan coba diberi terapi ekstrak daun krisan putih 1 kali per hari dalam 14 hari

4.10 Analisis Data

Data hasil penghitungan derajat displasia akan diolah dengan uji statistik dengan program *Statistical Program Service Solution* (SPSS) versi 26. Pada penelitian ini, data hasil pengamatan akan disajikan dalam bentuk data kategori ordinal berupa tingkat derajat displasia (petunjuk derajat displasia). Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan uji *Chi-Square* untuk mengetahui apakah data memenuhi syarat atau tidak. Jika data tidak memenuhi syarat maka uji non parametrik yang dipilih adalah uji *Kruskal-Wallis*, untuk mengetahui perbedaan kelompok perlakuan, dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Mann-Whitney* untuk mengetahui perbedaan antar kelompok.

BAB V

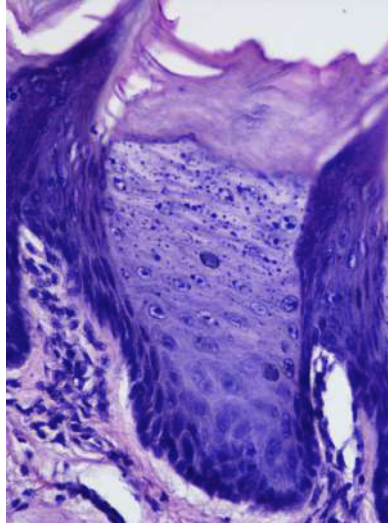
HASIL PENELITIAN

5.1 Berat Hewan Coba Selama Perlakuan

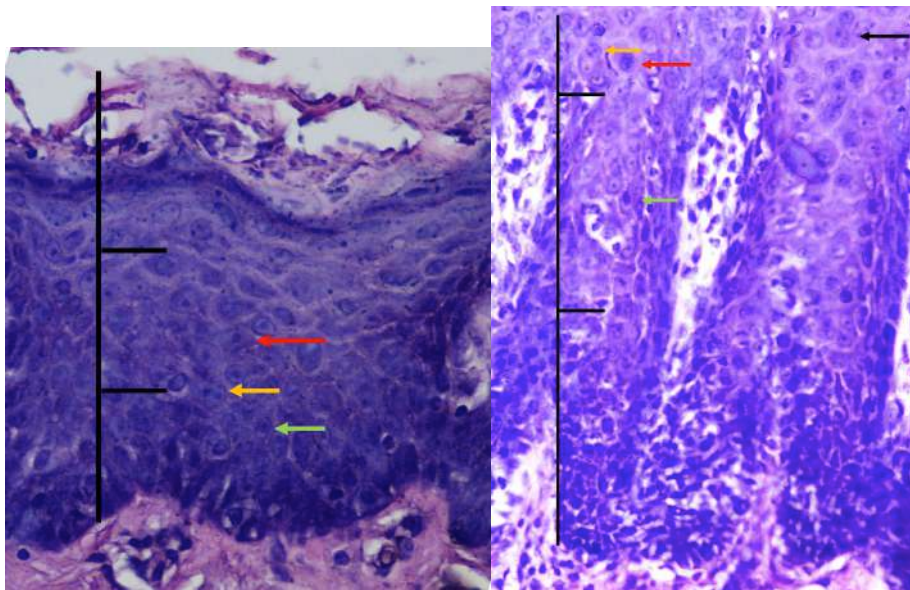
Penelitian ini diawali dengan hewan coba dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan kemudian dilakukan aklimatisasi hewan coba selama 7 hari dan diukur berat badannya pada hari ke-7 sebagai berat badan sebelum perlakuan. Selanjutnya pemberian induksi DMBA 2% pada kelompok kontrol positif (K+), kelompok perlakuan 1 (P1), kelompok perlakuan 2 (P2), kelompok perlakuan 3 (P3) di hari ke-8 sebanyak satu kali dan ditunggu selama 5 minggu. Setelah itu pemberian terapi pada kelompok P1, P2, P3 selama 2 minggu.

5.2 Gambaran Histopatologi dan Penilaian Derajat Displasia Epitel Oral

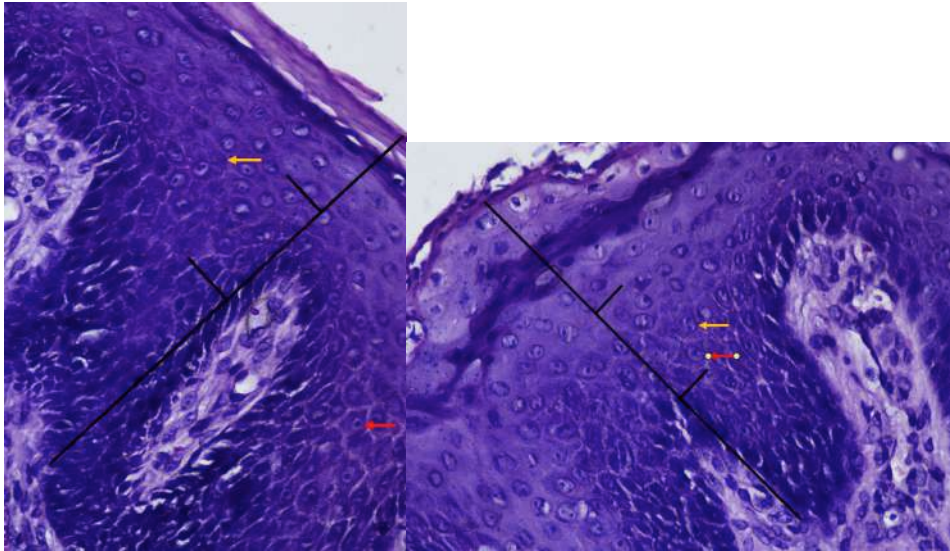
Untuk mengamati gambaran histologi lidah tikus, setiap preparat lidah tikus diamati pada perbesaran 400x. Pengukuran derajat keratinisasi dilakukan dengan pengamatan pada 20 lapang pandang dengan perbesaran mikroskop 400x supaya mencakup keseluruhan lapisan epitelium lidah tikus. Pada setiap lapang pandang, dilakukan pengamatan epitelium untuk mengetahui derajat displasia. Derajat displasia dilihat dengan membagi lapisan epitelium menjadi 3 daerah, yaitu 1/3 bawah, 1/3 tengah, 1/3 atas. Selanjutnya dilakukan pengamatan untuk mencari kriteria displasia epitel dan dilihat kriteria tersebut memenuhi sampai pada daerah yang mana berdasarkan pembagian daerah epitelium di awal. Hasil pengamatan derajat displasia setiap lapang pandang dicatat.



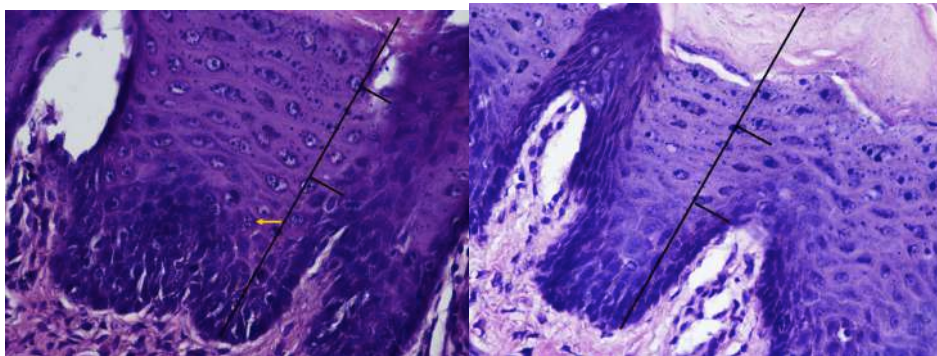
Gambar 5.3 Gambaran Histopatologi Kelompok Kontrol Negatif (K-) dengan perbesaran 400x, tidak ada displasia epitel oral.



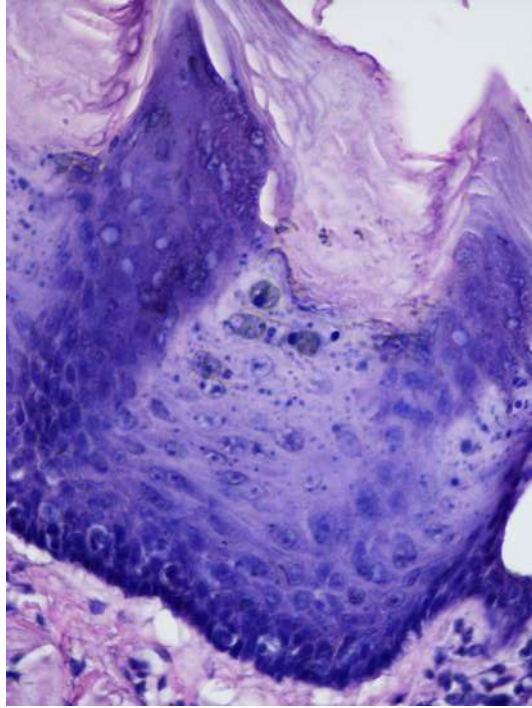
Gambar 5.4 Gambaran Histopatologi Kelompok Kontrol Positif (K+) dengan perbesaran 400x, displasia berat, nukleus hiperkromatik (panah hijau); rasio nukleus/sitoplasma meningkat (panah merah); *dyskeratosis* (panah hitam); peningkatan jumlah nucleolus (panah kuning).



Gambar 5.5 Gambaran Histopatologi Kelompok P1 dengan perbesaran 400x, displasia sedang, rasio nukelus/sitoplasma meningkat (panah merah), peningkatan jumlah nukleolus (panah kuning).



Gambar 5.6 Gambaran Histopatologi Kelompok P2 dengan perbesaran 400x, displasia ringan, peningkatan jumlah nukleolus (panah kuning).



Gambar 5.7 Gambaran Histopatologi Kelompok P3 dengan perbesaran 400x, epitelium normal.

BAB VI

PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan penelitian dengan rancangan *true experimental post-test only control group design* pada tikus jantan menggunakan tikus putih galur *Sprague Dawley* yang berumur 2 – 3 bulan yang memiliki berat badan 150 – 180 gr sebanyak 30 ekor yang dibagi dalam 5 kelompok perlakuan yang berbeda. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya pengaruh ekstrak daun krisan (*Chrysanthemum cinerariifolium*) terhadap derajat displasia pada model hewan coba OSCC.

6.1 Pengaruh Ekstrak Daun *Chrysanthemum cinerariifolium* terhadap Derajat Displasia Epitel Oral

Berdasarkan histopatologi, OED menunjukkan jaringan mukosa mulut yang displastik (Dost *et al.*, 2014). OSCC adalah jenis neoplasma ganas yang muncul pada epitel skuamosa berlapis mukosa mulut (Rivera dan Venegas, 2014). Terbentuknya OSCC diawali dengan displasia epitel yang ditandai dengan perubahan proliferasi sel skuamosa displastik pada luas permukaan epitel dan degradasi membran basal. Melalui pulau dan tali sel epitel, degradasi membran basal menyebabkan cedera lokal dan invasi metastasis sel ke dalam jaringan (Fuentes *et al.*, 2012 ; Rivera dan Venegas, 2014).

6.2 Kajian Integrasi Islam

Merokok dan konsumsi alkohol adalah faktor risiko terkait OSCC yang paling umum. Keduanya adalah faktor resiko utama pada 74% kasus OSCC (Chattopadhyay *et al.*, 2019). Faktor risiko OSCC sejalan dengan larangan

Allah swt. bagi umat manusia untuk mengkonsumsi alkohol dalam surah Al-Baqarah ayat 219:

يَسْأَلُونَكَ عَنِ الْخَمْرِ وَالْمَيْسِرِ قُلْ فِيهِمَا إِثْمٌ كَبِيرٌ وَمَنَافِعُ لِلنَّاسِ وَإِنَّهُمَا كَبِيرٌ مِّنْ نَّفَعِهِمَا
وَيَسْأَلُونَكَ مَاذَا يُنْفِقُونَ قُلْ الْعَفْوَ كَذَلِكَ يُبَيِّنُ اللَّهُ لَكُمْ آيَاتِهِ لَعَلَّكُمْ تَتَفَكَّرُونَ

Artinya: “Mereka menanyakan kepadamu (Muhammad) tentang khamar dan judi. Katakanlah, “Pada keduanya terdapat dosa besar dan beberapa manfaat bagi manusia. Tetapi dosanya lebih besar daripada manfaatnya.” Dan mereka menanyakan kepadamu (tentang) apa yang (harus) mereka infakkan. Katakanlah, “Kelebihan (dari apa yang diperlukan).” Demikianlah Allah menerangkan ayat-ayat-Nya kepadamu agar kamu memikirkan.” (Al-Baqarah: 219. Kementerian Agama RI, 2021).

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Setelah dilakukan perlakuan dan pengamatan pengaruh ekstrak daun krisan terhadap derajat displasia pada tikus model *Oral Squamous Cell Carcinoma* (OSCC), maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Gambaran klinis lidah tikus yang diinduksi DMBA menghasilkan lesi pada lidah berupa plak berwarna putih bulat dengan batas yang tegas. Plak tersebut berjumlah 1 terletak pada sisi lateral atas bagian lidah. Plak putih tersebut terlihat tebal dan lebih menonjol daripada daerah sekitarnya. Karakteristik lesi yang ditemukan menunjukkan karakteristik salah satu bentuk lesi premalignansi OSCC, yaitu leukoplakia.
2. Terdapat perbedaan gambaran klinis lidah antara kelompok kontrol positif (kelompok yang diinduksi DMBA) dan kelompok kontrol negatif (kelompok yang tidak diinduksi DMBA). Pada kelompok kontrol positif, ditemukan adanya lesi premalignansi berupa leukoplakia, sedangkan pada kelompok kontrol negatif tidak ditemukan adanya lesi. Pada penilaian derajat displasia, dominasi gambaran sampel kelompok kontrol positif, kontrol negatif, dosis 1, dosis 2, dan dosis 3 berturut-turut adalah displasia berat, tanpa displasia, displasia sedang, displasia ringan, tanpa displasia.
3. Pemberian ekstrak daun krisan dengan dosis 50 mg/kgBB tidak memiliki pengaruh signifikan terhadap penurunan derajat

keratinisasi, sementara pemberian ekstrak daun krisan dengan dosis 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB pada tikus model OSCC memiliki pengaruh signifikan terhadap penurunan derajat keratinisasi. Dalam penelitian ini menunjukkan pemberian ekstrak daun krisan dengan dosis 200 mg/kgBB merupakan dosis optimum yang tidak bersifat toksik untuk menurunkan derajat displasia.

7.2 Saran

Penelitian ini memiliki beberapa kekurangan dan keterbatasan dalam pelaksanaan penelitian. Beberapa saran yang diharapkan dapat diperbaiki dan dikembangkan di masa yang akan datang :

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai jenis makanan yang cocok diberikan pada tikus model OSCC untuk mencegah stres dan penurunan nafsu makan tikus model OSCC.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait dosis yang lebih sempit (rentang dosis 50-100 mg/kgBB) untuk mengetahui dosis minimal ekstrak daun krisan yang efektif menurunkan derajat keratinisasi pada tikus model OSCC.
3. Perlu dilakukan penelitian lanjutan terkait efek ekstrak daun krisan sebagai terapi preventif tikus model OSCC.

DAFTAR PUSTAKA

- Alviana, N., Sidharta, B. R. dan Martini, T. 2016. Uji Efektivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Krisan (*Chrysanthemum morifolium* Syn. *Dendrathera grandiflora*) Terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. Yogyakarta: Universitas Atma Jaya Yogyakarta.
- Andiani, Y. 2013. *Budidaya Bunga Krisan Potensi Besar Sebagai Komoditas Ekspor*. Pertama penyunt. Yogyakarta: Pustaka Baru Press.
- B. Kocic, D. Kitic, S. Brankovic. 2013. Dietary flavonoid intake and colorectal cancer risk: evidence from human population studies. *J. Buon* 1. 34–43.
- Balachandran S, Kentish SE, Mawson R, Ashokkumar M. 2006. *Ultrasonic enhancement of the supercritical extraction from ginger*. *Ultrason Sonochem.* 13:471-479.
- Balis FM, Holcenberg JS, Blaney SM. 2002. *General Principles of Chemotherapy*. Dalam: Pizzo PA, Poplack DG, penyunting. *Principles and practice of pediatric oncology*. Edisi ke-4. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins h. 237-308.
- Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. 2005. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours. Lyon: IARC Press.
- Barroso, P., Verli, F., Rocha, R., Lima, N., Avelar, B.A. and Melo, G.E.B. 2017. Effect of crude latex from *Euphorbia tirucalli* on DMBA-induced carcinogenesis. *J. Histol. Histopathol.* 4, 3.
- Bettendorf O, Piffko J and Bankfalvi A. 2004. Prognostic and predictive factors in oral squamous cell cancer: important tools for planning individual therapy?. *Oral Oncol* 40: 110-119.
- Bishayee A, Ahmed S, Brankov N, and Perloff M. 2011. *Triterpenoids as Potential agents for the Chemoprevention and Therapy of Breast Cancer*. NIH Public Acces, Vol. 12, 980-996.
- Bishayee A., Ahmed S., Brankov N., Perloff M. 2011. Triterpenoids as Potential agents for the Chemoprevention and Therapy of Breast Cancer. *Front Biosci.* 16: 980-996.
- Blackadar, C.B. 2016. *Historical review of the causes of cancer*. *World J. Clin. Oncol.* 7, 54–86.
- Bouquot JE, Speight PM, Farthing PM. 2006. *Epithelial dysplasia of the oral mucosa-Diagnostic problems and prognostic features*. *Current Diagnostic Pathology.* 12:11-21.
- Boutaghane N, Voutquenne-Nazabadioko L, Simon A, et al. 2013. *A New Triterpenic Diester from the Aerial Parts of Chrysanthemum macrocarpum*. *Phytochemistry Letters*, 1-7.
- Breitmaier E. 2008. In: *Terpenes: Flavors, Fragrances, Pharmaca, Pheromones*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. Germany: KGaA. 1st Edition.
- C. Scully and J. Bagan. 2009. *Oral Squamous Cell Carcinoma Overview*. *Oral Oncology*. Vol. 45. No. 4. pp. 301- 308.
- Califano J, van der Riet P, Westra W, et al. 1996. Genetic progression model for head and neck cancer: implications for field cancerization. *Cancer Res* 56: 2488-92.

- Castro AJA, Sanchez EO, Regalado AG, Ruiz G, Martinez JMN, Sanchez IG et al. 2013. *Kaempferitrin Induces Apoptosis via Intrinsic Pathway In Hela Cells And Exerts Antitumor Effects*. Journal of Ethnopharmacology. Vol. 145. pp. 476-489.
- Centelles PV, Seoane-Romero JM, Gómez I, Diz-Dios P, de Melo NS, Seoane J, 2012, *Timing of Oral Cancer Diagnosis: Implications for Prognosis and Survival*. In: Oral Cancer. Ogbureke KUE (ed). InTech, pp173-188.
- Chae HS, Xu R, Won JY, Chin YW, Yim H, 2019, *Molecular Targets of Genistein and Its Related Flavonoids to Exert Anticancer Effects*, International Journal of Molecular Sciences.
- Chen, Y., Hsieh, M., Chen, P., Weng, C., Yang, S and Lin, C. 2020. Erianin induces apoptosis and autophagy in oral squamous cell carcinoma cells. Am. J. Chin. Med. 48, 183-200.
- Chirumbolo, S.; Bjorklund, G.; Lysiuk, R.; Vella, A.; Lenchyk, L.; Upyr, T. 2018. *Targeting Cancer with Phytochemicals via Their Fine Tuning of the Cell Survival Signaling Pathways*. Int. J. Mol. Sci. 19, 3568, doi:10.3390/ijms19113568.
- Connolly JD, Hill RA. 2010. *Triterpenoids*. Natural Product Reports. 27, 79-132.
- de Araújo RF, Barboza Jr CA, Clebis NK, de Moura SA, Lopes Costa Ade L. 2008. *Prognostic significance of the anatomical location and TNM clinical classification in oral squamous cell carcinoma*. Med Oral Pathol Oral Cir Bucal 13: E344-7.
- Dahlan MS, 2011, *Statistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan Edisi 5*, Jakarta: Salemba Medika.
- Díez-Pérez R, Campo-Trapero J, Cano-Sánchez J, et al. 2011. *Methylation in oral cancer and pre-cancerous lesions (Review)*. Oncol Rep 25(5): 1203-9.
- Ditjen Pom. 2000. *Paramter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Jakarta; Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dost, F., Lê Cao K., Ford P.J., Ades C. and Farah, C.S. 2014. Malignant transformation of oral epithelial dysplasia: a real-world evaluation of histopathologic grading. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. 117, 343-352.
- Driemel, O., Kunkel, M., Hullmann, M., Eggeling, F., Müller-Richter, U., Kosmehl, H. and Reichert, T. 2007. *Diagnosis of oral squamous cell carcinoma and its precursor lesions*. JDDG, [online] 5(12), pp.1096-1100.
- Fraga BM. 2008. *Natural sesquiterpenoids*. Natural Product Reports. 25, 1180-1209.
- Franceschi S, Bidoli P, Herrero R, Munoz N. 2000. Comparison of cancers of the oral cavity and pharynx world wide:etiological clues. Oral Oncol ;36:106-15.
- Fuentes B, Duaso J, Droguett D, et al. 2012. Progressive extracellular matrix disorganization in chemically induced murine oral squamous cell carcinoma. ISRN Pathology.
- Fuentes, B., Duaso J., Droguett D., Castillo C., Donoso W., Rivera C., Venegas B. and Kemmerling U. 2012. Progressive extracellular matrix disorganization in chemically induced murine oral squamous cell carcinoma. ISRN Pathol. 2012, 1-7.
- Georgian DC, Ramadoss N, Dona C, Basu C, 2019, *Therapeutic and Medicinal Uses of Terpenes*, Medicinal Plants Springer Nature.

- Georgian DC, Ramadoss N, Dona C, Basu C. 2019. *Therapeutic and Medicinal Uses of Terpenes*, Medicinal Plants Springer Nature.
- Grayson DH. 2000. *Monoterpenoids*. Natural Product Reports. 17, 385-419.
- Grdisa M, Carovicstanko K, Kolak I, Satovic Z. 2009. *Morphological and Biochemical Diversity of Dalmatian Pyrethrum (Tanacetum cine rariifolium (Trevir.) Sch. Bip.)*. Agriculturae Conspectus Scientificus. Vol. 74 No. 2 (73-80).
- Hanahan D and Weinberg RA. 2000. *The hallmarks of cancer*. Cell 100: 57-70.
- Huang M, Spitz MR, Gu J, et al. 2006. Cyclin D1 gene polymorphism is a risk factor for oral premalignant lesions. Carcinogenesis 27: 2034-7.
- J. Bagan, G. Sarrion and Y. Jimenez. 2010. *Oral Cancer: Clinical Features*. Oral Oncology. Vol. 46. No. 6. pp. 414-417.
- Jain A, Chandurkar K, Umale V, Srivastava R. 2016. *Displasia in Oral Cavity: A Review*. International Journal of Oral health and Medical Research. 2(6). pp.107-109.
- Jain A. 2019. Molecular Pathogenesis of Oral Squamous Cell Carcinoma. IntechOpen.
- Jo E, Park SJ, Choi YS, Jeon WK, Kim BC. 2015. Kaempferol Suppresses Transforming Growth Factor- β 1-Induced Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Migration of A549 Lung Cancer Cells by Inhibiting Akt1-Mediated Phosphorylation of Smad3 at Threonine-179. J. Neo. pp. 525-537.
- Kalia R, Katnoria JK, and Nagpal AK. 2016. Antitumor Activity of Aqueous Leaf Ekstracts of Different Cultivars of Chrysanthemum morifolium R. Using Potato Disc Tumor Assay. Journal of Pharmaceutical Science and Research, Vol 8 No. 11, 1262-1265.
- Kanaco, Megawati., Pontoh, Victor., Sunaryo, Haryanto. 2016. *Pola tumor rongga mulut di Rsup Prof.Dr.R.D Kandou Manado periode 2014-2016*. Jurnal e-Clinic (eCl), Volume 4, Nomor 2.
- Kaplan, Warren. 2013. *Background Paper 6.5 Cancer and Cancer Therapeutics*. Priority Medicines for Europe and the World "A Public Health Approach to Innovation".
- Kementerian Agama Republik Indonesia. *Tafsir Ar-Ra'du Ayat 4*. <https://risalahmuslim.id/quran/ar-rad/13-4/>
- Kim JW, Han JY, Hong JT, Li R., Eun JS, Oh KW, 2011, *Ethanol Extract the Flower Chrysanthemum morifolium Augments Pentobarbital Induce Sleep Behavior: Involvement of Cl-Chanel Activation*, Evidence Based Complementary and Alternative Medicine, pp. 42-47.
- King RJ, Robins MW. 2006. *Cancer Biology*, 3rd ed. England. Pearson Education Limited.
- Krishna A, Singh S, Kumar V, et al. *Molecular concept in human oral cancer*. Natl J Maxillofac Surg. 6(1): 9-15.
- Kumcuoghu, S., Yilmaz, T., dan Tavman, S. 2014. *Ultrasound Assisted Extraction of Lycopene from Tomato Processing Wastes*. J. Food Sci. Technol., 4102-4107.
- Lee JY, Kim HS, Song YS. 2012. *Genistein as a Potential Anticancer Agent against Ovarian Cancer*. J Tradit Complement Med. pp. 96-104.
- Lee SB, Shin JS, Han HS, Lee HH, Park JC, Lee KT. 2018. Kaempferol 7-O-B-D-Glucoside Isolated from The Leaves Of Cudrania Tricuspidata Inhibits LPS-

- Induced Expression Of Pro-Inflammatory Mediators Through Inactivation Of NF-Kb, AP-1, And JAK-STAT In RAW 264.7 Macrophages. *Chemo-Biological Interactions* Vol. 284. pp. 101-111.
- Li L, Gu L, Chen Z, Wang R, Ye J, Jiang H, 2010, *Toxicity Study of Ethanolic Extract of Chrysanthemum morifolium in Rats*, *Journal of Food Science*, vol. 75 no. 6.
- Liao CY, Lee CC, Tsai CC, et al. 2015. Novel Investigations of Flavonoids as Chemopreventive Agents for Hepatocellular Carcinoma. *BioMed Research International*.
- Listiyana A, Annisa R, Suryadinata A. 2018. *Efek Antikanker dan Induksi Apoptosis bunga krisan (Chrsantemum indicum) Herbal Tea terhadap Sel Kanker Payudara*. Laporan Penelitian Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat.
- Listiyana A, Lestari NA, Irawati S, Indrawijaya YYS, Annisa R, Bhagawan WS et al. 2019. *Anticancer Activities And Metabolite Fingerprinting Of UPLCQToF-MS/MS Method From Chrysanthemum Cinerariifolium (Trev)*. *J. Islamic Pharm.* pp. 19-39.
- Liu W, Bao ZX, Shi LJ, Tang GY, Zhou ZT. 2011. Malignant transformation of oral epithelial dysplasia: Clinicopathological risk factors and outcome analysis in a retrospective cohort of 138 cases. *Histopathology*. 59:733–40.
- Maggioni D, Gaini R, Nicolini G, Tredici G, Garavello W. 2011. *MAPKs Activation In Head And Neck Squamous Cell Carcinomas*. *Oncol Rev* 5:223–231.
- Markopoulos A, Albanidou-Farmaki E, Kayavis I. 2004. *Actinic cheilitis: clinical and pathologic characteristics in 65 cases*. *Oral Diseases* 10: 212-6.
- Markopoulos A. 2012. *Current Aspects on Oral Squamous Cell Carcinoma*. *The Open Dentistry Journal* Vol 6, 126-130.
- Marsh D, Suchak K, Moutasim KA, et al. 2011. Stromal features are predictive of disease mortality in oral cancer patients. *J Pathol* 223: 470-81.
- Mehanna HM, Rattay T, Smith J, McConkey CC. 2009. Treatment and follow-up of oral dysplasia - a systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 31:1600–9.
- Miryanti A, Sapei L, Budiono K, Indra S. 2011. *Ekstraksi antioksidan dari kulit manggis (Garcinia mangostana L.)*. Bandung (ID): LPPM Universitas Katolik Parahyangan.
- Mishra M, Mohanty J, Sengupta S, Tripathy S. *Epidemiological and clinicopathological study of oral leukoplakia*. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 71:161-5. PubMed PMID: 16394403.
- Mohan, S., Chitturi, R., Rangunathan, Y., Lakshmi, S Nallusamy, J. and Joseph I. 2016. Minor salivary gland changes in oral epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma-a histopathological study. *J. Clin. Diagn. Res.* 10, ZC12-ZC15.
- Mutiah, Roihatul., Inyatain, Alfiyah L., Annisa, Rahmi., Indrawijaya, Yen Yen A., Listiyana, Anik. 2020. Inhibition of Cell Cycle and Induction of Apoptosis y Ethanol Leaves Extract of Chrysanthemum cinerariifolium (Trev.) In T47D Breast Cancer Cells. *Indonesian Journal of Pharmacy* Vol. 31 (1): 1-10.
- Muzakki NA, 2017, *Book of Life: Chrysanthemum X Morifolium*, Universitas Pendidikan Indonesia.

- Nandini, D.B. and Subramanyam, R. V. 2011. Nuclear features in oral squamous cell carcinoma: a computer-assisted microscopic study. *J. Oral Maxillofac. Pathol.* 15, 177-181.
- Neville B, Damm D, Allen C and Bouquot J. 2009. *Oral and Maxillofacial Pathology, 3rd edition*. Saunders Elsevier, Philadelphia, PA, pp 356-367.
- Neville BW, Damm DD, Allen CM, et al. 2009. *Oral and maxillofacial pathology*. St. Louis, Mo: Saunders/Elsevier.
- Neville BW, Day TA. 2002. *Oral Cancer and Precancerous Lesions*. *CA Cancer J Clin.* 52:195-215.
- Ningsih, Indah Yulia. 2016. Ethnopharmacy Study Of Medicinal Plants Used By Tengger Tribe In Lumajang And Malang District, East Java. *Bagian Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Jember*.
- Panche AN, Diwan AD, Chandra. 2016. *Flavonoids: an Overview*. *J Nutr Sci.* 5: e47.
- Park SE, Sapkota K, Kim S, Kim H, Kim SJ. 2011. Kaempferol Acts Through Mitogen-Activated Protein Kinases and Protein Kinase B/AKT To Elicit Protection in A Model of Neuroinflammation in BV2 Microglial Cells. *Br J Phafmacol.* pp. 1008-1025.
- Parkin D, Bray F, Ferlay J and Pisani P. 2005. *Global cancer statistics, 2002*. *CA Cancer J Clin* 55: 74-108.
- Perez-Vizcaino, F.; Fraga, C.G. 2018. *Research trends in flavonoids and health*. *Arch. Biochem. Biophys.* 646, 107–112.
- Perveen S. 2018. Introductory Chapter: Terpenes and Terpenoids. Licensee IntechOpen
- Preston DL, Ron E, Tokuoka S, et al. 2007. Solid cancer incidence inatomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat Res* 168: 1-64.
- Ram H, Konwar R, Sarkar J, Bhatt MLB. 2011. *Oral cancer: Risk factor and molecular pathogenesis*. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery.* 10(2):132-137.
- Rastogi V, Naveen P, Satyaranjan M, Swati A. 2015. *An Insight to Oral Epithelial Dysplasia*. *International Journal of Head and Neck Surgery.* 4(2):pp74-82.
- Rathore, K., Alexander, M. and Cekanova, M. 2014. Piroxicam inhibits Masitinib-induced cyclooxygenase 2 expression in oral squamous cell carcinoma cells in vitro. *Transl. Res.* 164, 158-168.
- Ribeiro, D.R., Alves, Â. V.F., Dos Santos, E.P., Padilha, FF., Gomes M.Z., Rabelo, A.S., Cardoso, J.C. Massarioli A., De Alencar, S. and De Albuquerque JúniorR.L. 2015. Inhibition of DMBA-induced oral squamous cells carcinoma growth by Brazilian Red Propolis in rodent model. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 117, 85-95.
- Rivera C. 2015. *Essentials of oral cancer*. *Int J Clin Exp Pathol.*;8(9):11884–94.
- Rivera MCA. 2012. 4NQO carcinogenesis: A model of oral squamous cell carcinoma. *Int J Morphol* 30: 309-314.
- Rivera, César. Venegas, Bernardo. 2014. Histological and molecular aspects of oral squamous cell carcinoma (Review). *Oncology Letters* 8: 7-11.
- Rivlin N, Brosh R, Oren M, Rotter V. 2011. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: Important milestones at the various steps of tumorigenesis. *Genes & Cancer.* 2(4):466-474.

- Rodriguez-Garcia, C.; Sanchez-Quesada, C. **2019**. *Dietary Flavonoids as Cancer Chemopreventive Agents: An Updated Review of Human Studies*. *Antioxidants*. 8, E137, doi:10.3390/antiox8050137.
- Rosati, D.2008. *Morfologi Tumbuhan*. Jakarta: Erlangga.
- Shah S, Pathak P, Gulati N. 2015. Cell signaling pathways in oral cancer: A review. *Journal of Applied Dental and Medical Sciences*. **1**(1):69-75.
- Sharma, S., Boston, S.E., Skinner, O., Perry, J.A Verstraete, F.J.M., Lee, D., Van Stee, L.L.L
- Singh RP, Agarwal R, 2006, *Natural Flavonoids Targeting Deregulated Cell Cycle Progression In Cancer Cells*, *Curr Drug Targets*, pp. 345–354.
- Speight, P.M. 2007. Update on oral epithelial dysplasia and progression to cancer. *Head Neck Pathol*. 1,61-66.
- Sun J. 2007. D-Limonene: safety and clinical applications. *Altern Med Rev* 12:259-64.
- Takkem, A., Barakat, C., Zakaraia, S., Zaid, K Le. Najmeh, J., Ayoub, M. and Seirawan M. 2018. Ki-67 prognostic value in different histological grades of oral epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 19, 3279-3286.
- Thompson, C., Boylan, M., McKee, T. and Bergman P.J. 2021. Survival time of juvenile dogs with oral squamous cell carcinoma treated with surgery alone: a veterinary society of surgical oncology retrospective study. *Vet. Surg*. 50, 740-747.
- Thoppil RJ, Bishayee A. 2011. Terpenoids as Potential Chemopreventive and Therapeutic Agents in Liver Cancer. *World J Hepatol*. 27; 3(9): 228–249.
- Tumuluri V, Thomas GA, Fraser IS. 2002. Analysis of the Ki-67 antigen at the invasive tumour front of human oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 31: 598-604.
- Ukiya M, Akihisa T, Tokuda H, Suziki H, et al. 2002. Constituents of Compositae Plants III Anti-tumor Promoting Effects and Cytotoxic Activity against Human Cancer Cell Lines of Triterpenoid Diols and Triols from Edible *Chrysanthemum* Flowers. *Cancer Letters*, 177, 7-12.
- Vaghefi N, Hay FS, Pethybridge SJ, Ford R, Taylor PWJ. 2016. Development Of A Multiplex PCR Diagnostic Assay For The Detection of Stagonosporpsis Species Associated With Ray Blight of Asteraceae. *European Journal of Plant Pathology*.
- Vrhovsek, U.; Rigo, A.; Tonon, D.; Mattivi, F. 2004. *Quantitation of polyphenols in different apple varieties*. *J. Agric. Food Chem*. 52, 6532–6538.
- Wang RWY, 2011, *Pharmacokinetics Of Luteolin And Apigenin In Rats After Single Oral Administration Of Chrysanthemum Morifolium Extract At The Dose Of Effectiveness And Approximating To The Maximal Tolerance*, *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences*, pp. 214-218.
- Wang Z, Zhang B, Jiang L, et al. 2009. RACK1, an excellent predictor for poor clinical outcome in oral squamous carcinoma, similar to Ki67. *Eur J Cancer* 45: 490-496.
- Wang, C., Liang, H. and Zen, K. 2014. Molecular mechanisms that influence the macrophage M1-M2 polarization balance. *Front. Immunol*. 5, 614.

- Wangsa D, Ryott M, Avall-Lundqvist E, et al. 2008. Ki-67 Expression Predicts Locoregional Recurrence In Stage I Oral Tongue Carcinoma. *Br J Cancer* 99: 1121-1128.
- Weeb MR, Ebeler SE. 2004. Comparative Analysis of Topoisomerase IB Inhibition and DNA Intercalation by Flavonoids and Similiar Compounds: Structural Determinates of Activity. *Biochem J.* 527-541.
- WHO. *Cancer*, Newsroom, WHO, 12 September 2018, Office of Information, n.p.
- Williams HK. 2000. *Molecular pathogenesis of oral squamous carcinoma*. *Journal of Clinical and Molecular Pathology.* 53:165-172.
- World Cancer Research Fund. 2018. Mouth, Mouth, Pharynx & Larynx Cancers: How Diet, Nutrition and Physical Activity Affect Mouth and Throat Cancer Risk, World Cancer Research Fund International, London, n.p.
- World Cancer Research Fund. 2018. *Mouth, Pharynx & Larynx Cancer Statistics*, World Cancer Research Fund International, London, n.p.
- Xie, Y.-Y., Yuan, D., Yang, J.-Y., Wang, L.-H., dan Wu, C.-F. 2009. *Cytotoxic Activity of Flavonoids from the Flowers of Chrysan themum morifolium on Human Colon Cancer Colon Cells*. *Journal of Asian Natural Products Research*, 771-778.
- Yahfoufi, N.; Alsadi, N.; Jambi, M.; Matar, C. 2018. *The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols*. *Nutrients* 10, E1618, doi:10.3390/nu10111618.
- Yakob, M., Fuentes, L., Wang, M.B., Abemayor, E and Wong, D.W. 2014. Salivary biomarkers for detection of oral squamous cell carcinoma: current state and recent advances. *Curr. Oral Heal. Rep.* 1,133-141.
- Yang K, Lamprecht SA, Liu Y, Shinozaki H, Fan K, et al. 2000. Chemoprevention studies of the flavonoids quercetin and rutin in normal and azoxymethane-treated mouse colon. *Carcinogenesis* 21, 1655–1660.
- Zhang BY, Wang YM, Gong H, Zhao H, Lv XY, Yuan GH et al. 2015. Isorhamnetin Flavonoid Synergistically Enhances The Anticancer Activity And Apoptosis Induction By Cis-Platin And Carboplatin In Non-Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC). *Int J Clin Exp Pathol.* pp. 25-37.
- Zhang, W., Yin, G., Dai, J., Sun, Y., Hoffman, R., Yang, Z. and Fan Y. 2017. Chemoprevention by quercetin of oral squamous cell carcinoma by suppression of the NF-B signaling pathway in DMBA-treated hamsters. *Anticancer Res.* 37, 4041-4050

LAMPIRAN

Lampiran 1. Keterangan *Ethical Clearance*

	FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN Kampus 3 FKIK Gedung Ibnu Thufail Lantai 2 Jalan Locari, Tlekung Kota Batu E-mail: kepk.fkik@uin-malang.ac.id - Website : http://www.kepk.fkik.uin-malang.ac.id
	KETERANGAN KELAIKAN ETIK (ETHICAL CLEARANCE) No. 001/EC/KEPK-FKIK/2021

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN(KEPK) FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN UIN MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG TELAH MEMPELAJARI DENGAN SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN :

Judul	Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Krisan (<i>Chrysanthemum Cinerariiforium</i>) Sebagai Antikanker Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC) Secara In Vivo
Sub Judul	Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Krisan (<i>Chrysanthemum Cinerariiforium</i>) Sebagai Antikanker Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC) Secara In Vivo
Peneliti	- drg. Anik Listiyana, M.Biomed - drg. Risma Aprinda K., M.Si - Nadya Dharmayanti - Al Mazida Fauzil Aishaqena - Anggun Putri Maulana Ahmad - Rizkia Milladina Hidayatullah
Unit / Lembaga	Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang
Tempat Penelitian	UIN Maulana Malik Ibrahim Malang

DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN TERSEBUT TELAH MEMENUHI SYARAT ATAU LAIK ETIK.

Malang, 11 Januari 2021
Ketua


Dr. Vin Ainur F, M.Biomed
NIP. 19800203200912 2 002

Keterangan :

- Keterangan Laik Etik Ini berlaku 1 (satu) tahun sejak tanggal dikeluarkan.
- Pada akhir penelitian, laporan Pelaksanaan Penelitian harus diserahkan kepada KEPK-FKIK dalam bentuk *soft copy*.
- Apabila ada perubahan protokol dan/atau Perpanjangan penelitian, harus mengajukan kembali permohonan Kajian Etik Penelitian (Amendemen Protokol).

Lampiran 2. Surat Determinasi Daun Krisan



PEMERINTAH PROVINSI JAWA TIMUR
DINAS KESEHATAN
UPT LABORATORIUM HERBAL MATERIA MEDICA BATU
 Jalan Lahor No.87 Telp. (0341) 593396
KOTA BATU 65313

Nomor : 074/093A/102.7/2020
 Sifat : Biasa
 Perihal : **Determinasi Tanaman Krisan**

Memenuhi permohonan saudara :

Nama : FARIDA RAHMA SALSABILA
 NIM : 16670011
 Fakultas : FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
 UIN MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG

1. Perihal determinasi tanaman bunga krisan/ piretrum

Kingdom : Plantae
 Sub Kingdom : Tracheobionta (berpembuluh)
 Divisi : Spermatophyta
 Sub divisi : Angiospermae
 Kelas : Dicotyledonae
 Bangsa : Asterales
 Suku : Asteraceae
 Marga : Tanacetum
 Jenis : *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trevir.) Vis.
 Sinonim : *Chrysanthemum cinerariaefolium* Vis.; *Tanacetum cinerariifolium* (Trevir.) Sch. Bip.; *Pyrethrum cinerariifolium* Trevir

Nama Umum : Bunga piretrum, krisan, seruni.

Kunci Determinasi : 1b-2b-3b-4b-12b-13b-14b-17b-18b-19b-20b-21b-22b-23a-1b-6b-7b-9b-10b.

2. Morfologi : Habitus: Terna, tinggi 0,5-1 m. Batang: Tegak, bulat, sedikit bercabang, permukaan kasar, hijau. Daun: Tunggal, berseling, lonjong, ujung runcing, pangkal membulat, tepi bertoreh, panjang 7-13 cm, lebar 3-6 cm pertulangan menyirip, tebal, permukaan kasar, hijau. Bunga: Majemuk, bentuk cawan, di ketiak daun atau di ujung batang, garis tengah 3-5 cm, kelopak bentuk cawan, ujung runcing, hijau, benang sari dan putik halus, berkumpul di tengah bunga, mahkota lonjong, lepas, panjang 3-8 mm, putih. Buah: Lonjong, kecil, ditutupi selaput buah, masih muda putih setelah tua hitam. Biji: Lonjong, kecil, hitam. Akar: Tunggang, putih.

3. Bagian yang digunakan : Daun.

4. Penggunaan : Penelitian.

5. Daftar Pustaka

- Backer, C.A. & Bakhuizen Van Den Brink, R.C. 1963. *Flora of Java (Spermatophytes Only)*, Vol I. N.V.P. Noordhoff, Groningen.
- Backer, C.A. & Bakhuizen Van Den Brink, R.C. 1965. *Flora of Java (Spermatophytes Only)*, Vol. II. N.V.P. Noordhoff, Groningen.

Demikian surat keterangan determinasi ini kami buat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Batu, 22 Januari 2020

An. Kepala UPT Lab. Herbal Materia Medica Batu

Kepala Seksi Pelayanan Laboratorium Herbal,



Fitria Rahmawati, S.Farm., Apt.
 NIP. 19900430 201403 2 002

Lampiran 3. Berat Badan Tikus Selama Perlakuan

Minggu	Berat Badan (gram)				
	(K+)	(K-)	P1	P2	P3
Minggu 1	174,10	192,20	179,90	175,40	180,90
Minggu 2	167,80	208,60	190,20	168,80	186,60
Minggu 3	172,30	215,60	199,20	174,90	199,20
Minggu 4	180,30	222,80	206,93	174,73	198,00
Minggu 5	193,20	231,06	218,14	184,91	207,66
Minggu 6	199,37	240,26	228,89	195,57	217,14
Minggu 7	209,31	242,86	235,63	202,77	224,06
Minggu 8	223,97	250,17	240,66	205,60	232,14

Lampiran 4. Hasil Pengamatan Derajat Displasia

Penilaian derajat displasia:

0: tidak ada displasia

1: displasia ringan

2: displasia sedang

3: displasia berat

Hewan coba	K-	K+	P1	P2	P3
1	0	3	2	1	0
2	0	3	2	2	1
3	0	3	2	2	0
4	0	3	3	1	0
5	0	2	3	2	0

Lampiran 5. Analisis Statistik Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Krisan Terhadap Derajat Displasia

1. Analisis Chi-Square

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	136.74 6 ^a	8	.000
Likelihood Ratio	169.55 1	8	.000
Linear-by-Linear Association	.110	1	.740
N of Valid Cases	500		

a. 5 cells (33.3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.20.

2. Hasil Uji Kruskal-Wallis

Test Statistics^{a,b}

	Kelompok
Kruskal-Wallis H	8.949
df	2
Asymp. Sig.	.011

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:
Derajat_Displasia

3. Hasil Uji Post Hoc Mann-Whitney

a. (K-) dengan (K+)

Test Statistics^a

	Derajat_Displasia
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.887

Asymp. Sig. (2-tailed)	.004
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok_Perlakuan

b. Not corrected for ties.

b. (K-) dengan P1

Test Statistics^a

	Derajat_Displasia
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.835
Asymp. Sig. (2-tailed)	.005
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok_Perlakuan

b. Not corrected for ties.

c. (K-) dengan P2

Test Statistics^a

	Derajat_Displasia
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.835
Asymp. Sig. (2-tailed)	.005
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok_Perlakuan

b. Not corrected for ties.

d. (K-) dengan P3

Test Statistics^a

	Derajat_Displasia
Mann-Whitney U	10.000
Wilcoxon W	25.000
Z	-1.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	.317
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.690 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok_Perlakuan

b. Not corrected for ties.

e. (K+) dengan P1

Test Statistics^a

	Derajat_Displasia
Mann-Whitney U	7.500
Wilcoxon W	22.500
Z	-1.225
Asymp. Sig. (2-tailed)	.221
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.310 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok_Perlakuan

b. Not corrected for ties.

f. (K+) dengan P2

Test Statistics^a

Derajat_Displa
sia

Mann-Whitney U	1.500
Wilcoxon W	16.500
Z	-2.460
Asymp. Sig. (2-tailed)	.014
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.016 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok_Perlakuan

b. Not corrected for ties.

g. (K+) dengan P3

Test Statistics^a

Derajat_Displa
sia

Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.785
Asymp. Sig. (2-tailed)	.005
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok_Perlakuan

b. Not corrected for ties.

h. P1 dengan P2

Test Statistics^a

Derajat_Displa
sia

Mann-Whitney U	4.500
Wilcoxon W	19.500
Z	-1.897

Asymp. Sig. (2-tailed)	.058
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.095 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok_Perlakuan

b. Not corrected for ties.

i. P1 dengan P3

Test Statistics^a

	Derajat_Displasia
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.739
Asymp. Sig. (2-tailed)	.006
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok_Perlakuan

b. Not corrected for ties.

j. P2 dengan P3

Test Statistics^a

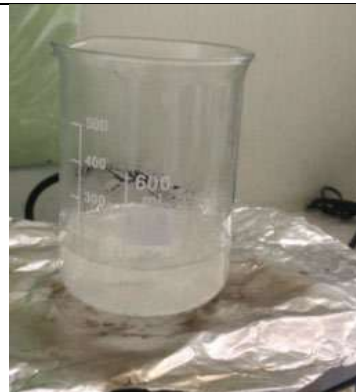
	Derajat_Displasia
Mann-Whitney U	1.000
Wilcoxon W	16.000
Z	-2.545
Asymp. Sig. (2-tailed)	.011
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.016 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok_Perlakuan

b. Not corrected for ties.

Lampiran 6. Dokumentasi Penelitian

Proses Aklimatisasi

Hasil Ekstrak Kental Daun
KrisanPenimbangan dan Pembuatan
Larutan Na-CMC 0,5%

Larutan Na-CMC 0,5%

Ekstrak Daun Krisan yang
Dilarutkan Na-CMC 0,5%Proses Penyondean Ekstrak
Daun Krisan yang Dilarutkan
Na-CMC 0,5%



Pembedahan Organ Lidah



Organ Lidah Tikus