

Research Article

The Effect Of Red Betel Leaf Extract (*Piper Crocatum*) On The Liver Histopathology Of White Rats (*Rattus Norvegicus*) Induced By Alloxan

Pengaruh Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper Crocatum*) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Yang Diinduksi Aloksan

Esther Daniella Pidu Dimu^{1*}, Efrisca Meliyuita Br. Damanik², Kristian Ratu³, Anita Lidesna Shinta Amat⁴

¹*Faculty of Medicine And Veterinary Medicine, Universitas Nusa Cendana*

²*Department of Radiology, Faculty of Medicine And Veterinary Medicine, Universitas Nusa Cendana,*

³*Department of Biochemistry, Faculty of Medicine And Veterinary Medicine,
Universitas Nusa Cendana*

⁴*Departement of Public Health Science and Community, Universitas Nusa Cendana*

*Penulis korespondensi
Estherelna03@gmail.com

Abstract

Introduction: Diabetes mellitus is a metabolic disease characterized by hyperglycemia, which results from decreased insulin secretion, impaired insulin action, or both. This condition can lead to the formation of Reactive Oxygen Species (ROS). Red betel leaf contains saponins, flavonoids, alkaloids, and tannins, which act as antioxidants.

Methods: This study was a laboratory experimental research using a true experimental design with a posttest-only control group approach. The samples were divided into five groups: negative control, positive control, treatment 1 (150 mg/kgBW), treatment 2 (250 mg/kgBW), and treatment 3 (350 mg/kgBW). Data were analyzed using the Kruskal-Wallis test followed by the Post Hoc Tukey HSD test.

Results: The Kruskal-Wallis test showed a significant difference in the liver histopathology of white rats induced with alloxan after administration of red betel leaf extract, with a p-value of 0.002 ($p < 0.05$).

Discussion: The administration of red betel leaf extract proved to have positive effect on improving liver histopathology in alloxan-induced rats, with the most effective result observed at a dose of 350 mg/kgBW, showing nearly normal liver cell structures.

Conclusion: Red betel leaf extract has significant effect on the liver histopathology of alloxan-induced white rats (*Rattus norvegicus*), with the most effective dose being 350 mg/kgBW.

Keywords: Red Betel Leaf, Diabetes Mellitus, Alloxan, Hepar Damage

How to Cite:

Nama author, berurutan dengan format Vancouver (contoh: Hidayat M, Asnar ESM, Dentakusuma. Judul Manuskrip. Journal of Medicine and Health. 2022; 5(1): 1-10. DOI: <https://doi.org/10.35508/cmj.v13i2.22029>

© 2022 The Authors. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License 

Research Article

Abstrak

Pendahuluan: Diabetes melitus merupakan penyakit metabolismik yang salah satu gejalanya adalah hiperglikemia yang diakibatkan karena menurunnya sekresi insulin, cara kerja insulin ataupun keduanya mengakibatkan pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang dapat merusak organ hepar. Daun sirih merah yang mengandung saponin, flavonoid, alkaloid dan tanin yang bersifat sebagai antioksidan.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan pendekatan *true experimental design posttest only with control group* pada kelompok perlakuan dan kontrol. Sampel terbagi menjadi 5 kelompok uji yaitu kelompok kontrol negatif, kontrol positif, perlakuan 1 (dosis 150 mg/kgBB), perlakuan 2 (dosis 250 mg/kgBB) dan perlakuan 3 (dosis 350 mg/kgBB). Analisis data menggunakan uji *Kruskal-Wallis* dan dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Tukey HSD*

Hasil: Hasil uji menggunakan *Kruskal-Wallis* terdapat perbedaan yang signifikan antara pemberian ekstrak daun sirih merah terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih yang diinduksi aloksan dengan nilai signifikan $p=0,002$ ($p<0,05$)

Pembahasan: Pemberian ekstrak daun sirih merah terbukti berpengaruh terhadap perbaikan histopatologi hepar tikus yang diinduksi aloksan, dengan hasil terbaik pada dosis 350 mg/kgBB yang menunjukkan gambaran sel hepar hampir normal.

Kesimpulan: Terdapat pengaruh pemberian ekstrak daun sirih merah gambaran histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan dengan dosis yang paling efektif yaitu 350 mg/kgBB.

Kata kunci: Daun Sirih Merah, Diabetes Melitus, Aloksan, Kerusakan Hepar

PENDAHULUAN

Definisi diabetes melitus menurut *American Diabetes Association* (ADA) merupakan penyakit metabolismik yang salah satu gejalanya adalah hiperglikemia yang diakibatkan karena menurunnya sekresi insulin, cara kerja insulin ataupun keduanya. Menurut *World Health Organization* (WHO) pengertian penyakit diabetes adalah suatu gangguan metabolisme kronis dengan multi etiologi yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein sebagai akibat dari insufisiensi fungsi insulin.¹

Prevalensi diabetes melitus mencapai urutan keenam terhadap penyebab kematian di dunia yang diungkapkan oleh *World Health Organization* (WHO) yang mencapai 1,3 juta orang serta yang meninggal sebelum memasuki usia 70 tahun sebanyak 4%. WHO mengatakan sekitar 150 juta orang di dunia menderita diabetes melitus dan akan terus bertambah.² *International Diabetes*

Federation (IDF) memperkirakan bahwa 463 juta orang dewasa berusia 20-79 saat ini menderita diabetes melitus (DM). Ini menyumbang 9,3% dari populasi orang dewasa global, proporsi yang diprediksi mencapai 10,2% pada tahun 2030.³

Diabetes melitus adalah salah satu penyakit dengan prevalensi terbanyak keempat di Indonesia yang terus meningkat dan diperkirakan hingga mencapai 21,3 juta jiwa dalam 10 tahun kedepan sehingga kualitas hidup penderita diabetes melitus dalam beberapa tahun yang akan datang akan sangat menurun.⁴ Menurut data Riskesdas 2018 bahwa prevalensi orang yang menderita diabetes melitus didasarkan oleh diagnosis dokter pada usia ≥ 15 tahun adalah 2% dan diabetes melitus melalui pemeriksaan gula darah adalah 8,5% atau sekitar 20,4 juta jiwa. Kemudian untuk gambaran prevalensi diabetes melitus menurut provinsi, Nusa Tenggara Timur mendapat presentasi sebesar 0,9% dari 20,4 juta jiwa di Indonesia pada tahun 2018.⁵ Menurut Schwartz (2016) menyampaikan, bahwa terdapat sebelas organ yang turut

Research Article

mengalami kerusakan yang diakibatkan oleh diabetes melitus yang disebut sebagai *the egregious eleven*. Organ tersebut adalah sel β pankreas, sel α pankreas, sel lemak, otot, hepar, otak, kolon, usus halus, ginjal, lambung, dan sistem imun.⁶ Selain itu diabetes melitus juga dapat menyerang organ secara mikrovaskular dan makrovaskular yaitu mempengaruhi jantung, arteri perifer, arteri otak, mata, ginjal dan saraf.⁷

Salah satu organ yang turut mengalami kerusakan yang diakibatkan oleh diabetes melitus adalah hepar. Hepar adalah organ yang berfungsi dalam metabolisme dan ekskresi tubuh dikarenakan makanan yang dikonsumsi oleh tubuh akan diabsorbsi dan dilanjutkan ke hati kemudian glikogen akan disimpan sebagian dan sebagiannya lagi akan dipecah menjadi glukosa di dalam hati. Sehingga apabila hati mengalami kerusakan maka akan mengakibatkan ketidakseimbangan glukosa di dalam tubuh dan terjadinya hiperglikemia ataupun hipoglikemia.⁸ Stres oksidatif pada penderita diabetes akan meningkatkan pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) di dalam mitokondria yang akan mengakibatkan berbagai kerusakan oksidatif berupa komplikasi diabetes pada hepar dan akan memperparah kondisi penderita diabetes.⁹

Untuk mencegah terjadinya kerusakan organ akibat diabetes melitus maka dapat diobati dengan terapi farmakologi yang terdiri dari oral maupun dalam bentuk suntikan, kedua sediaan ini berguna untuk memacu sekresi insulin, meningkatkan sensitivitas terhadap insulin, menghambat alfa glukosidase, menghambat enzim dipeptidil peptidase-4 dan menghambat enzim *sodium glucose co-transporter 2*. Penggunaan dari obat-obatan ini menimbulkan efek samping bagi tubuh penderita yaitu efek samping utama dari insulin yaitu dapat menyebabkan terjadinya hipoglikemia, infeksi pada saluran kencing dan genital, serta peningkatan berat badan.¹⁰

Mencegah terjadinya efek samping diakibatkan oleh obat-obatan, perlu dicari cara alternatif untuk mengobati diabetes melitus, contohnya dengan pengelolaan makan yang benar, olahraga dan selain itu obat-obatan herbal. Obat herbal memiliki efek samping yang lebih sedikit dibandingkan obat sintetis. Budaya bangsa Indonesia mewariskan

kebiasaan mengkonsumsi obat tradisional untuk kesehatan. Bahan alam juga murah, banyak tersedia di masyarakat dan mudah didapatkan. Beberapa tanaman tradisional diteliti memiliki potensi antioksidan sebagai anti diabetes. Saat ini telah dikembangkan berbagai tanaman tradisional untuk penyakit demi mengurangi efek samping obat-obatan^{11,12}

Daun sirih merah merupakan salah satu tanaman herbal di Indonesia yang dapat menurunkan kadar gula darah dalam tubuh yang dimanfaatkan daunnya dengan dikonsumsi dan diambil ekstraknya untuk dilihat kandungan apa yang terdapat didalamnya.¹³ Kandungan yang terdapat didalam daun sirih merah yang bermanfaat terhadap diabetes melitus adalah saponin, flavonoid, alkaloid dan tanin yang bersifat sebagai antioksidan. Antioksidan yang terdapat didalam daun sirih merah dapat menetralkan radikal bebas yang berlebihan yang berada pada sel β pankreas yaitu reaksi berantai akan diputus atau dengan cara menyumbangkan elektronnya dan radikal bebas yang berada di sel β akan menjadi stabil sehingga kandungan antioksidan di dalam daun sirih merah sehingga dapat menurunkan kadar gula darah dalam tubuh.¹⁴

Menurut penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Patala dkk (2021) menyatakan bahwa hasil dari ekstrak daun sirih merah positif mengandung senyawa metabolit sekunder antara lain adalah saponin, flavonoid, alkaloid dan tanin yang dapat menurunkan kadar gula darah dalam tubuh.¹⁵ Penelitian lain yang dilakukan oleh Afsari dkk (2016) mengenai ekstrak daun sirih merah yaitu secara efektif

Research Article

dengan dosis 0,078 g/20 g BB efektif menurunkan kadar gula darah.¹⁶ Pada penelitian yang dilakukan Sumarmin dkk (2018) dosis ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) dapat menurunkan glukosa darah mencit (*Mus musculus L.*) jantan yang diinduksi sukrosa dengan dosis yang paling tepat 2,8 g/kgBB mencit.¹³ Selain itu penelitian yang dilakukan oleh Siregar (2013) ekstrak etanol daun sirih merah dengan dosis 100 dan 200 mg/kgBB secara signifikan menurunkan kadar gula darah mendekati batas normal dibandingkan dengan obat hipoglikemi oral yaitu metformin.¹⁷

Penelitian terdahulu oleh Pidada (2018) mengenai gambaran histopatologi hepar pada ekstrak etanol daun kelor dosis 400mg/kgBB paling efektif memperbaiki kerusakan hati tikus putih diabetes melitus yang diinduksi aloksan.¹⁸ Penelitian lain yang dilakukan Ningrum dkk (2017) ekstrak daun jamblang dengan dosis 100 dan 150 mg/kg BB dapat berpengaruh memperbaiki struktur histopatologi hepar tikus diabetes melitus.¹⁹ Sedangkan penelitian oleh Hal ddk (2021) dosis ekstrak etanol bawang batak yang tepat adalah pada dosis 500mg/kgBB mampu memperbaiki morfologi dan histopatologi hepar yang mengalami diabetes melitus eksperimental dengan nilai rata-rata kerusakan 0,5.²⁰

Berdasarkan data di latar belakang tersebut dan kandungan yang dimiliki oleh daun sirih merah dalam proses pengobatan dari diabetes melitus maka perlu dilakukan penelitian untuk menguji pengaruh ekstrak etanol daun sirih merah terhadap kerusakan hepar diabetes melitus karena diinduksi aloksan dengan melihat gambaran histopatologinya sesuai dengan dosis yang tepat sesuai dengan yang telah ditentukan.

Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) terhadap kadar gula darah dan gambaran histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental pada laboratorium dengan pendekatan *true experimental design posttest only with control group* pada 2 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan. Penentuan jumlah sampel yang digunakan menggunakan rumus *Federer* yang didapatkan hasil 5 ekor kemudian ditambah dengan *drop out* 1 ekor sehingga jumlah sampel yang digunakan untuk setiap kelompok uji adalah 6 ekor tikus.

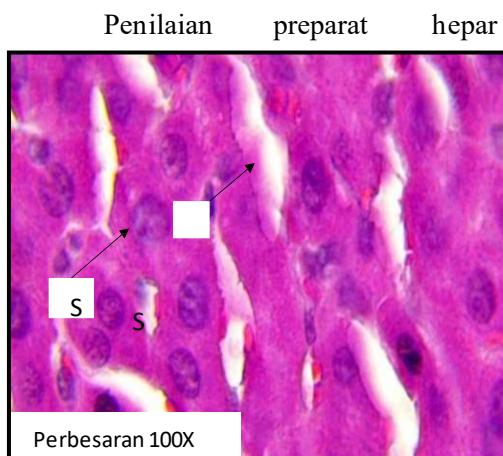
Tikus yang digunakan adalah tikus putih galur wistar yang terbagi dalam 5 kelompok uji. Pada kelompok kontrol negatif hanya diberikan pakan standar pellet BR dan *aquades* dan tidak diberi perlakuan. Kelompok kontrol positif diberikan pakan standar pellet BR, *aquades*, serta diinduksi aloksan sebanyak 3 kali dengan dosis 140 mg/kgBB. Kemudian untuk kelompok perlakuan 1 diberikan pakan standar pellet BR, *aquades*, diinduksi aloksan sebanyak 3 kali dengan dosis 140 mg/kgBB dan diberikan ekstrak daun sirih merah dengan dosis 150 mg/kgBB. Kelompok perlakuan 2 diberikan pakan standar pellet BR, *aquades*,

diinduksi aloksan sebanyak 3 kali dengan dosis 140 mg/kgBB dan diberikan ekstrak daun sirih merah dengan dosis 250 mg/kgBB. Selanjutnya, Kelompok perlakuan 2 diberikan pakan standar pellet BR, *aquades*, diinduksi aloksan sebanyak 3 kali dengan dosis 140 mg/kgBB dan diberikan ekstrak daun sirih merah dengan dosis 350 mg/kgBB. Pada kelompok perlakuan 1, 2 dan 3 diberikan perlakuan ekstrak daun sirih merah selama 28 hari. Pengukuran kadar gula darah puasa untuk memastikan tikus dalam keadaan hiperglikemia dilakukan pada hari ke-7, hari ke-11, hari ke-16, hari ke-22 dan hari ke-54. Metode yang dipakai untuk mengukur kadar gula darah adalah dengan mengambil darah pada pembuluh darah tikus di ekor tikus lalu menggunakan alat *Blood Glucose Test*

Research Article

Meter.

Pada hari ke-54 dilakukan pembedahan yang sebelumnya telah dilakukan anastesi secara inhalasi menggunakan eter. Kemudian dilakukan pembedahan pada bagian abdomen untuk pengambilan organ hepar. Organ hepar kemudian diproses untuk dijadikan preparat dengan menggunakan metode pewarnaan *Hematoxylin-Eosin* (HE).

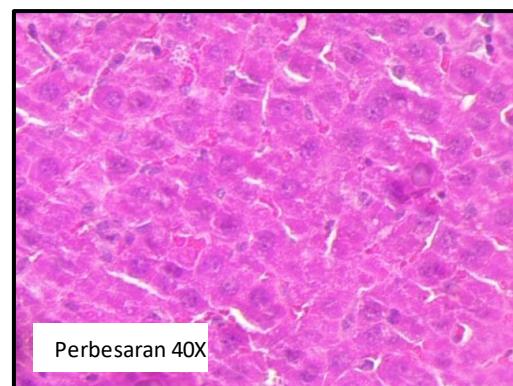


digunakan menggunakan kriteria penilaian derajat histopatologi sel hepar *Model Scoring Histopathology Manja Roenigk*. Analisis data yang digunakan uji non-parametrik yaitu Uji Kruskall-Wallis karena data tidak berdistribusi normal, dilanjutkan dengan uji *post hoc*. Uji *post hoc Tukey HSD (Honestly Significance Different)*

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil statistik menunjukkan adanya hasil yang signifikan dengan nilai $p = 0,002$. Pemberian aloksan diberikan sebanyak 3 kali dengan dosis 140 mg/kgBB dikarenakan belum terjadi kenaikan yang diakibatkan karena aloksan memiliki sifat yang *reversible* atau dapat kembali ke keadaan normal sehingga dilakukan induksi sebanyak 3 kali dengan dosis yang sama yaitu 140 mg/kgBB sehingga hasil yang didapatkan hiperglikemia *irreversible*.²¹

Pada kelompok kontrol negatif dimana hewan uji hanya diberikan pakan standar dan *aquades* menunjukkan gambaran histopatologi hepar normal yaitu sel hepatosit tersusun radier dengan vena sentralis sebagai pusatnya dan sinusoid tidak mengalami pelebaran dan teratur dikarenakan hepar tidak terkontaminasi dengan zat toksik.



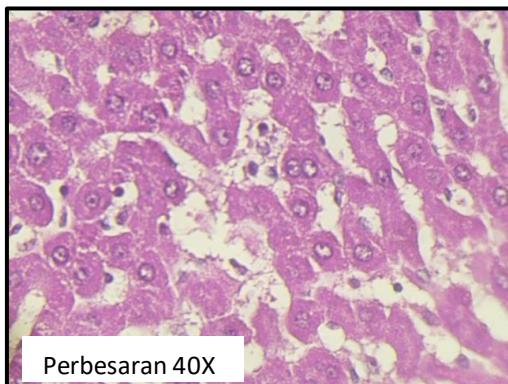
Gambar 1 Gambaran Histopatologi Hepar Kelompok Kontrol Negatif
Keterangan: SH: Sel hepatosit ; S: Sinusoid

Kelompok kontrol positif yang diberi pakan standar, *aquades* dan diinduksi aloksan sebanyak 3 kali dengan dosis yang sama yaitu

140 mg/kgBB menunjukkan gambaran histopatologi yang berbeda dengan kelompok kontrol negatif dimana hampir semua sel pada kelompok ini mengalami nekrosis. Nekrosis merupakan adanya sel radang di sekitar vena sentralis, nekrosis dengan nukleus piknotik, dan disorganisasi dimana susunan hepatosit tampak tidak beraturan dan sampai inti sel menghilang.²¹ Nekrosis terjadi akibat dari induksi aloksan sebagai senyawa yang membentuk ROS dan mengakibatkan terjadinya stress oksidatif pada sel hepar dan menjadi toksik bagi sel sehingga sel mengalami kerusakan. Aloksan sebagai senyawa diabetagonik merusak sel beta pankreas dan menyebabkan terjadinya kondisi hiperglikemia sehingga kondisi

Research Article

hiperglikemia ini mengakibatkan terjadinya stress oksidatif pada beberapa organ antara lain adalah hepar, jantung, otot, mata, serta otak. Stres oksidatif inilah yang menyebabkan terjadinya reaksi metabolisme lipid, protein, enzim, yang menyebabkan terjadinya kerusakan oksidatif dan apabila terus terus-menerus maka akan terjadi kerusakan dan kematian sel hepar.^{20,23}



Gambar 3 Gambaran Histopatologi Hepar
Kelompok Perlakuan 1

Pada kelompok perlakuan 2 yang diberikan ekstrak daun sirih merah dengan dosis 250 mg/kgBB didapatkan gambaran histologi hepar masih terdapat gambaran degenerasi parenkimatosa dimana degenerasi parenkimatosa merupakan degenerasi teringan, terjadi pembengkakan dan kekeruhan sitoplasma karena munculnya granula-granula dalam sitoplasma akibat endapan protein. Degenerasi ini bersifat reversibel karena hanya terjadi pada bagian mitokondria dan retikulum endoplasma akibat gangguan oksidasi, sehingga kemungkinan besar sel masih bisa kembali berfungsi normal, jika penyebab cedera ini bisa di hambat atau dihilangkan.²⁵ Namun rata-rata sel pada kelompok perlakuan 2 adalah normal, ini membuktikan bahwa daun sirih merah dengan kandungan flavonoid, saponin, tannin dan alkaloid sebagai antioksidan.

Antioksidan adalah senyawa kimia yang dapat menyumbangkan satu atau lebih elektron kepada radikal bebas, sehingga radikal bebas tersebut dapat direduksi.²⁶ Senyawa antioksidan ekstrak daun sirih merah mampu menetralkan radikal bebas berlebih di dalam sel β pankreas dengan cara menyumbangkan elektronnya atau memutus reaksi berantai dan menyebabkan radikal bebas menjadi stabil. Antioksidan pada flavonoid dapat menyumbangkan atom hidrogennya yang akan teroksidasi dan berikatan dengan radikal bebas sehingga radikal bebas menjadi senyawa lebih stabil. Kandungan yang dimiliki tanin yaitu menghambat penyerapan glukosa diintestinal dan menghambat adipogenesis. Selain itu tannin bertindak sebagai pemangsa radikal bebas dan mengaktifkan enzim antioksidan.²⁷ Kemudian saponin merupakan antioksidan sekunder, mampu menghambat peroksidasi lipid dengan cara membentuk hidroperokside dan juga ada alkaloid yang memiliki gugus indol yang mampu menghentikan reaksi berantai radikal bebas secara efisien.²⁸ Sehingga ekstrak daun sirih merah dengan dosis 250 mg/kgBB dapat secara efektif memperbaiki kerusakan yang dialami sebagai akibat dari kondisi diabetes dengan nilai signifikan $p=0,004$ ($p<0,05$)

Pada kelompok perlakuan 3 yang diinduksi aloksan dan diberikan perlakuan ekstrak daun sirih merah dengan dosis tertinggi 350 mg/kgBB menunjukkan hasil yang signifikan dengan nilai $p=0,000$ ($p<0,05$) dengan hasil gambaran histologi dari sel hepar adalah normal, masih terdapat degenerasi parenkimatosa namun dengan jumlah yang sangat sedikit dan tidak terdapat degenerasi hidropik maupun nekrosis. Hepar merupakan organ tubuh manusia yang berperan penting dalam

Research Article

proses metabolisme obat serta sebagai pusat disposisi metabolik dari semua obat dan bahan-bahan asing yang masuk ke tubuh. Hepar memiliki fungsi dan peran yang kompleks yaitu sebagai organ pencernaan, organ metabolisme, dan organ detoksifikasi berbagai zat yang masuk ke dalam tubuh. Hepar merupakan organ tubuh manusia yang berperan penting dalam proses metabolisme obat serta sebagai pusat disposisi metabolik dari semua obat dan bahan-bahan asing yang masuk ke tubuh.

Hepar memiliki fungsi dan peran yang kompleks yaitu sebagai organ pencernaan, organ metabolisme, dan organ detoksifikasi berbagai zat yang masuk ke dalam tubuh. Hepar dapat rusak oleh berbagai hal, seperti obat, mikroba dan berbagai senyawa kimia lain yang bersifat hepatotoksik.²⁹ Aloksan sebagai senyawa kimia yang toksik terhadap ROS meningkat di hepar dan terjadinya kerusakan oksidatif karena stress oksidatif. Antioksidan berperan penting untuk menangkal dan menetralkan adanya radikal bebas di dalam sel. Apabila antioksidan dalam tubuh tidak mencukupi, tubuh membutuhkan antioksidan dari luar. Aktivitas sebagai antioksidan dimiliki sebagian besar flavonoid dari tumbuhan salah satu contohnya daun sirih merah sebagai salah satu bahan kimia dengan kandungan antioksidan yang tinggi dapat menghambat terjadinya kerusakan oksidatif yang diakibatkan oleh kondisi diabetes.

Sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Patala dkk (2021) menyatakan bahwa hasil dari ekstrak daun sirih merah positif mengandung senyawa metabolit sekunder antara lain adalah saponin, flavonoid, alkaloid dan tanin yang dapat menurunkan kadar gula darah dalam tubuh¹⁵ dan peneltian oleh

Afsari dkk (2016) mengenai ekstrak daun sirih merah yaitu secara efektif dengan dosis 0.078 g/20 g BB efektif menurunkan kadar gula darah¹⁶

Oleh karena itu, kerusakan pada sel hepar yang terjadi dapat dicegah dan diperbaiki dengan adanya kandungan antioksidan yang terkandung dalam daun sirih merah yaitu, flavonoid, tanin, saponin, dan alkaloid.

KESIMPULAN

1. Terdapat pengaruh yang signifikan ekstrak daun sirih merah dalam perbaikan histopatologi hepar yang diinduksi aloksan
2. Ada perbedaan yang signifikan gambaran histopatologi hepar tikus putih antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan 2 dan perlakuan 3 namun tidak terdapat pengaruh yang signifikan ekstrak daun sirih merah terhadap gambaran histopatologi hepar tikus yang diinduksi aloksan pada perlakuan 1.
3. Dosis daun sirih merah yang paling efektif dalam memperbaiki kerusakan sel hepar yang diinduksi aloksan adalah 350 mg/kgBB.

Hepar merupakan organ tubuh manusia yang berperan penting dalam proses metabolisme obat serta sebagai pusat disposisi metabolik dari semua obat dan bahan-bahan asing yang masuk ke tubuh. Hepar memiliki fungsi dan peran yang kompleks yaitu sebagai organ pencernaan, organ metabolisme, dan organ detoksifikasi berbagai zat yang masuk ke dalam tubuh. Hepar dapat rusak oleh berbagai hal, seperti obat, mikroba dan berbagai senyawa kimia lain yang bersifat hepatotoksik.²⁹ Aloksan

Research Article

sebagai senyawa kimia yang toksik terhadap ROS meningkat di hepar dan terjadinya kerusakan oksidatif karena stress oksidatif. Antioksidan berperan penting untuk menangkal dan menetralkan adanya radikal bebas di dalam sel. Apabila antioksidan dalam tubuh tidak mencukupi, tubuh membutuhkan antioksidan dari luar. Aktivitas sebagai antioksidan dimiliki sebagian besar flavonoid dari tumbuhan salah satu contohnya daun sirih merah sebagai salah satu bahan kimia dengan kandungan antioksidan yang tinggi dapat menghambat terjadinya kerusakan oksidatif yang diakibatkan oleh kondisi diabetes.

Sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Patala dkk (2021) menyatakan bahwa hasil dari ekstrak daun sirih merah positif mengandung senyawa metabolit sekunder antara lain adalah saponin, flavonoid, alkaloid dan tanin yang dapat menurunkan kadar gula darah dalam tubuh¹⁵ dan peneltian oleh Afsari dkk (2016) mengenai ekstrak daun sirih merah yaitu secara efektif dengan dosis 0.078 g/20 g BB efektif menurunkan kadar gula darah¹⁶

Oleh karena itu, kerusakan pada sel hepar yang terjadi dapat dicegah dan diperbaiki dengan adanya kandungan antioksidan yang terkandung dalam daun sirih merah yaitu, flavonoid, tanin, saponin, dan alkaloid.

KESIMPULAN

1. Terdapat pengaruh yang signifikan ekstrak daun sirih merah dalam perbaikan histopatologi hepar yang diinduksi aloksan
2. Ada perbedaan yang signifikan gambaran histopatologi hepar tikus putih antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan 2 dan perlakuan 3 namun tidak terdapat pengaruh yang signifikan ekstrak daun sirih merah terhadap gambaran histopatologi hepar tikus yang diinduksi aloksan pada perlakuan 1.
3. Dosis daun sirih merah yang paling efektif dalam memperbaiki kerusakan sel hepar yang diinduksi aloksan adalah 350 mg/kgBB

Daftar Pustaka

1. Gayatri RW, Kistianita AN, Virrizqi VS, Sima AP. Diabetes Mellitus Dalam Era 4.0. 2019. 120 p.
2. Fitriani Nasution, Andilala AAS. Faktor Risiko Kejadian Diabetes Melitus (*Risk Factors for The Event of Diabetes Mellitus*) Fitriani. Sekolah Tinggi KesehatIndah Medan Email. 2021;9(2):9.
3. Thornton-Swan TD, Armitage LC, Curtis AM, Farmer AJ. *Assessment of glycaemic status in adult hospital patients for the detection of undiagnosed diabetes mellitus: A systematic review*. Diabet Med. 2021;
4. Tionando WA, Wulandari S, Doloksaribu GE, Yulizal OK. Pengaruh Ekstrak Daun Salam Terhadap Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Wistar Model Diabetes Melitus. Maj Kedokt Andalas. 2021;44(6):402–10.
5. Kementrian kesehatan republik indonesia. Tetap Produktif, Cegah Dan Atasi Diabetes Mellitus. pusat data dan informasi kementrian kesehatan RI. 2020.
6. Fitriana NUR, Pendidikan P, Spesialis D, Studi P, Gizi I, Kedokteran F, et al. Efek Ekstrak Channa Striata Terhadap Nilai Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) Pada Tikus Hiperglikemia Yang Mengalami Perlukaan Akut *The Effect Of Channa Striata Extract On The Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) Value In Hyperglycemic Rats With Acute Injury*. 2021;

Research Article

7. Erdana Putra S, Agusti Sholikah T, Gunawan H. Buku Saku Diabetes Melitus Untuk Awam. *Related papers* PC-DM. 2020;(November).
8. Sasmita Diana. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata L.*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Dan Gambaran Histologi Hati Pada Mencit (*Mus musculus L.*) Yang Diinduksi Diabetes Dengan Aloksan. Vol. 1, Universitas Sumatera Utara. 2017.
9. Erlidawati E, Safrida S, Mukhlis M. Potensi Antioksidan Sebagai Antidiabetes. Potensi Antioksidan Sebagai Antidiabetes. 2018;1–11.
10. Semakin tua usia seseorang maka Soelistijo SA, Lindarto D, Decroli E, Permana H, Sucipto KW, Kusnadi Y et. al. Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia 2021. 2021;46.
11. Hamzah DF. Analisis Penggunaan Obat Herbal Pasien Diabetes Mellitus Tipe Ii Di Kota Langsa. JUMANTIK (Jurnal Ilmu Peneliti Kesehatan). 2019;4(2):168.
12. Budiman A, Megantara S, Tajriyani A. Pengenalan Tanaman Obat Tradisional Penyakit Diabetes yang dapat Dibudidayakan. J Apl Ipteks untuk Masy. 2017;6(2):75–7.
13. Sumarmin R. Pengaruh Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) Terhadap Glukosa Darah Mencit (*Mus musculus L.*) Jantan Yang Diinduksi Sukrosa. Eksakta Berk Ilmu Bidang MIPA. 2018;19(1):43–55.
14. Wilayah DI, Puskesmas K. Efektifitas Air Rebusan Sirih Merah Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Pada Pasien Diabetes Melitus Di Wilayah Kerja Puskesmas Saling 2018. 2015;07(August 2018):559–67.
15. Patala R, Utami IK, Wahyuni S. Potensi Ekstrak Daun Sirih Merah Terhadap Histopatologi Pankreas Tikus Putih Jantan Yang Diinduksi Streptozotocin.
16. Rika Afsari, Kusmiyati IWM. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Mencit (*Mus musculus*). J Biol Trop. 2016;16(1):49–55.
17. Siregar AA. Efek Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah (EEDSM) Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Serta Gambaran Histologi Pankreas Mencit (*Mus musculus L.*). 2013.
18. Pidada IAA, Setiasih NLE, Winaya IBO. Daun Kelor Memperbaiki Histopatologi Hati Tikus Putih yang Mengalami Diabetes Melitus. Bul Vet Udayana. 2018;10(1):50.
19. Ningrum LP, Salim N, Balqis U. Pengaruh Ekstrak Daun Jamblang (*Syzygium cumini L.*) Terhadap Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Diabetes Melitus. Jimvet. 2017;01(4):695–701.
20. Hal VN, Rahmah F, Febriani H. Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Bawang Batak (*Allium chinense G.Don.*) Terhadap Histopatologi Hati Tikus Putih (*Rattus norvegicus L.*) Diabetes Melitus Rahmah F, Febriani H, Rasyidah 2021;4(2):7–13.
21. Kadek Evi D. P. Dewi. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Kulit Pisang Mas (*Musa acuminata* (AA group)) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Mencit (*Mus musculus*) Yang Diinduksi Aloksan. 2017;
22. Silvani FN, Sukohar A, Rudyanto W. Pengaruh Ekstrak Etanol Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi Linn*) Sebagai Antioksidan Terhadap Histopatologi Hepar Tikus Galur Sprague Dawley Yang Diinduksi Parasetamol. Majority. 2019;8(1):95–101.
23. Widi Suputri NKA. Pengaruh Pemberian Ekstrak Bawang Merah (*Allium ascalonicum L.*) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Aloksan. 2015;1–75.
24. Andreas H, Trianto HF, Ilmiawan MI. Gambaran Histologi Regenerasi Hati Pasca Penghentian Pajanan Monosodium Glutamat pada Tikus Wistar. eJournal Kedokt Indones. 2015;3(1):29–36.

Research Article

25. Ilmiah KT, Memenuhi U, Syarat S, Derajat M, Kedokteran S, Lesmana MA. Efek Ekstrak Etanol Kulit Rambutan (*Nephelium lappaceum L.*) Terhadap Kerusakan Hepar Yang Diinduksi Ccl 4 Pada Tikus. 2012;
26. Setyaningrum ND, Farmasi J, Matematika F, Ilmu DAN, Alam P, Indonesia UI. (*Piper crocatum Ruiz & Pav*) Terhadap Kadar Glukosa. 2012;
27. Ramadhan S, Sri Iswari R, Marianti A. Pengaruh Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum Ruiz & Pav.*) terhadap Kadar Glukosa Darah dan Kadar *Glutation Peroksidase* Tikus Jantan Hiperglikemik. Biotropika - J Trop Biol. 2019;7(1):1–10.
28. R. YUA, Susanti R, Retno. MetabolitSekunder Tanaman Aplikasi Dan Produksi. Semarang: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang; 2018. 34– 37 p.
29. Sari WN, Saebani, Dhanardhono T. Pengaruh Pemberian *Butylated Hydroxytoluene* (2,6- Di-Tert-Butyl-4-Methylphenol) Per Oral Dosis Bertingkat Terhadap Gambaran Histopatologis Hepar Tikus Wistar. Diponegoro Med J (Jurnal Kedokt Diponegoro). 2018;7(2):1154–