UJI EFEKTIVITAS EKSTRAK ETANOL DAUN KLUWIH TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI TIKUS PUTIH HIPERKOLESTEROLEMIA DIABETES

Niluh Puspita Dewi[1], Ni Komang Astriani Astari[1], Muthmainah Tuldjanah[2]
[1]Program Studi S1 Farmasi, STIFA Pelita Mas Palu
[2]Program Studi D3 Farmasi, STIFA Pelita Mas Palu

Email : komangastri98@gmail.com

ABSTRACT

Hypercholesterolemia is an increase in cholesterol levels in the blood beyond the limits required by the body. Which can trigger complications in organ systems in the body, one of which is the liver. This study aims to determine the content of secondary metabolites of alkaloids, flavonoids, saponins and tannins in the ethanolic extract of kluwih leaves, and to determine the effect and effective dose of the extract on the histopathological picture of the liver of diabetic hypercholesterolemic male white rats. This study used a laboratory experimental study with a modified pretest and posttest randomized controlled group design using 30 test animals which were divided into 6 treatment groups, each group consisting of 5 test animals namely normal control, negative control, positive control, a dose of 300 mg/kg BW, a dose of 350 mg/kg BW, and a dose of 400 mg/kg BW. The results showed that the ethanol extract of kluwih leaves was positive for secondary metabolites of alkaloids, flavonoids, saponins, and tannins. The histologic picture of the liver showed changes in the form of hydropic degeneration, necrotic, and increased in the negative control group, the dose group was 300 mg/kg BW, 350 mg/kg BW, and 400 mg/kg BW dose with an average damage score of each. respectively 0.2, 2, 1.8 and 1.2 of the highest average damage score is 2. The results of this study showed that the administration of ethanol extract of kluwih leaves did not give maximum results in improving the liver picture of male white rats.

Keywords*: Breadnut leaves, liver histopathology, diabetic hypercholesterolemia, male white rat*

ABSTRAK

Hiperkolesterolemia adalah peningkatan kadar kolesterol di dalam darah melebihi batas yang diperlukan oleh tubuh. Dimana dapat memicu terjadinya komplikasi pada sistem organ didalam tubuh salah satunya yaitu hati. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kandungan senyawa metabolit sekunder alkaloid, flavonoid, saponin dan tanin pada ekstrak etanol daun kluwih, serta mengetahui efek serta dosis efektif ekstrak terhadap gambaran histopatologi hati tikus putih jantan hiprkolesterolemia diabetes. Penelitian ini menggunakan penelitian eksperimen laboratorium dengan rancangan modifikasi *pretest and posttest randomized controlled group design* dengan menggunakan 30 ekor hewan uji yang hewan uji yang dibagi dalam 6 kelompok perlakuan, tiap kelompok terdiri dari 5 ekor hewan uji yaitu kontrol normal, kontrol negatif, kontrol positif, dosis 300 mg/kg BB, dosis 350 mg/kg BB, dan dosis 400 mg/kg BB. Hasil penelitian menunjukkan ekstrak etanol daun kluwih positif mengandung senyawa metabolit sekunder alkaloid, flavonoid, saponin, dan tanin. Pada gambaran histotolgi hati mununjukkan perubahan berupa degenerasi hidropik, nekrotik, dan apoptosis yang meningkat pada kontrol negatif, kelompok dosis 300 mg/kg BB, dosis 350 mg/kg BB, dan dosis 400 mg/kg BB dengan skor rata-rata kerusakan masing-masing 2, 1,8 dan 1,2 dari skor tertinggi rata-rata kerusakan adalah 2. Pada hasil penelitian ini menunjukan pemberian ekstrak etanol daun kluwih belum memberikan hasil yang maksimal terhadap perbaikan gambaran hati tikus putih jantan.

Kata Kunci : Daun Kluwih, Histopatologi Hati, Hiperkolesterolemia Diabetes, Tikus Putih Jantan.

PENDAHULUAN

Kemajuan dibidang ekonomi pada saat ini terutama diperkotaan menyebabkan perubahan gaya hidup dimasyarakat. Perubahan gaya hidup terutama pola makan masyarakat modern pada saat ini menimbulkan berbagai macam masalah kesehatan. Pola makan di kota-kota besar telah bergeser dari pola makan tradisional ke pola makan barat (makanan siap saji) yang banyak mengandung kalori dan lemak. Peningkatan pola konsumsi makanan siap saji yang berkalori tinggi disertai kurangnya aktivitas fisik dianggap sebagai salah satu faktor pemicu timbulnya berbagai penyakit yang berkaitan dengan metabolisme salah satunya Hiperkolesterolemia (Tandi dkk, 2018).

Hiperkolesterolemia adalah peningkatan kadar kolesterol di dalam darah melebihi batas yang diperlukan oleh tubuh. Seseorang dikatakan menderita hiperkolesterolemia bila kadar kolesterol total plasma dalam darah melebihi keadaan normal, yaitu diatas 200 mg/dL. Akumulasi kolesterol dalam tubuh dapat menyebabkan terjadinya peningkatan asam lemak bebas dalam tubuh yang dapat mengakibatkan terjadinya resistensi insulin. Resistensi insulin merupakan ketidakmampuan sel untuk merespon hormon insulin sehingga terjadi peningkatan kadar glukosa darah yang memicu terjadinya Diabetes Melitus (DM) (Rachmawani dan Oktarlina, 2017).

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang mengalami peningkatan setiap tahun di seluruh dunia. Menurut organisasi *International Diabetes Federation* (IDF) bahwa pada tahun 2019 sekitar 463 juta orang di dunia dari usia 20-79 tahun menderita diabetes melitus dan Indonesia masuk kedalam urutan ke 7 diantara 10 negara dengan jumlah terbanyak yaitu sebesar 10,7 juta orang. Penyebab DM bervariasi seperti stres, gizi (hiperglikemia), radikal bebas, genetik, infeksi, dan lainnya yang berakibat pada kerusakan sel-sel beta pankreas. Akibat gangguan sekresi insulin ataupun gangguan kerja insulin (resistensi insulin) pada organ hati dan otot yang dapat memicu terjadinya kerusakan hati. (Pidada dkk, 2018)

Hati merupakan organ terbesar dan terpenting dalam tubuh yang terletak di rongga perut sebelah kanan tepatnya di bawah diafragma. Perlemakan hati pada diabetes melitus juga berhubungan dengan ketosis yang terjadi akibat tidak adanya insulin yang menyebabkan transport glukosa ke dalam sel, sehingga karbohidrat yang harusnya dimetabolisme dan disimpan dalam bentuk glikogen di hati akan dimetabolisme menjadi lemak. Gangguan metabolisme lipid pada diabetes melitus menyebabkan adanya kelainan pada sel-sel hati. Patogenesis kelainan pada sel hati ini muncul karena

adanya resistensi insulin yang dihasilkan oleh lipolisis. Lipolisis ini akan meningkatkan sirkulasi asam lemak bebas yang kemudian diambil oleh hati. Asam lemak di hati ini akan menyebabkan pembentukan radikal bebas yang menyebabkan peroksidasi lipid (Wijayanti dkk, 2017)

Hati memiliki fungsi sebagai tempat metabolisme, detoksifikasi, pembentukan dan ekskresi empedu. Proses metabolisme ini menyebabkan sel hati mudah mengalami kerusakan struktur pada sel maupun gangguan fungsi hati. Kerusakan hati pada penderita DM dapat dicegah oleh senyawa antioksidan (Polignano, 2019). Senyawa antioksidan dapat diberoleh dari berbagai jenis tanaman salah satunya tanaman yang dapat dimanfaatkan yaitu tanaman kluwih. Daun kluwih merupakan salah satu jenis tanaman herbal yang sering digunakan masyarakat untuk mengatasi diabetes (Amelia & Sogandi, 2020). Daun kluwih memiliki kandungan senyawa flavonoid pada kluwih juga diketahui memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi, antibakteri, antivirus, antioksidan yang mampu mengatasi penyakit degeneratif yang terjadi didalam tubuh (Sogandi, 2020)

Beberapa penelitian sebelumnya mengenai daun kluwih yang telah dilakukan oleh Agustikawati tahun 2017 mengenai ekstrak daun pakoasi dan daun kluwih memiliki kandungan senyawa saponin, tanin, fenol, flavonoid dan steroid. Penelitian ekstrak daun kluwih yang dilakukan oleh Rahmayani tahun 2020 didapatkan hasil ekstrak air daun kluwih dengan dosis 50 mg/kg bb dan 100 mg/kg bb dapat menurunkan kadar kolestrol, trigliserida, LDL, VLDL dan dapat meningkatkan kadar HDL yaitu 26,84 ± 0,91 dan menghambat radikal bebas sebesar 50,65%. Ekstrak buah kluwih dapat digolongkan sebagai antioksidan alami yang kuat berdasarkan nilai IC50 diperoleh sebesar 88,715 mg/L (Arif dkk, 2018)

Penelitian terdahulu menyatakan bahwa ekstrak etanol daun buas-buas (*Premna pubescens* Blume) pada dosis 450 mg/kg BB dengan rata-rata kerusakannya 4,3 dapat menurunkan kerusakan sel hati tikus yang diinduksi DMBA akibat kandungan antioksidannya (Restuati dkk, 2019). Ekstrak daun jamblang pada dosis 100 mg/kg BB dan 150 mg/kg BB dengan rata-rata kerusakan 2 dapat berpengaruh memperbaiki strukstur histopatologi hati tikus diabetes melitus (Ningrum dkk, 2017). Ekstrak etanol daun labu kuning pada dosis 150 mg/kg BB dapat berpengaruh terhadap regenerasi sel tikus dengan skor kerusakan 1,4 (Dewi dkk, 2021)

Berdasarkan latar belakang diatas peneliti tertarik untuk melakukan penelitian menggunakan ekstrak etanol daun kluwih (*Artocarpus camansi* Blanco) terhadap gambaran histopatologi hati

tikus putih jantan *(Rattus norvegicus)* yang diberikan dosis 300 mg/kg BB, 350 mg/kg BB dan 400 mg/kg BB. Penelitian ini juga bertujuan untuk melihat pada dosis berapa ekstrak daun kluwih (*Artocarpus camansi* Blanco) dapat memberikan efek hepatoprotektor terhadap gambaran histopatologi hati tikus putih jantan *(Rattus norvegicus)* hiperkolesterolemia diabetes.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat

Aluminium foil, ayakan nomor 40 mesh, bejana maserasi, blender, botol minum hewan uji, cawan porselin, corong kaca, cover glass, Erlenmeyer, gelas kimia, gelas ukur, gegep kayu, gunting bedah, kandang hewan uji, kain/lap, kertas saring, labu ukur, mikroskop cahaya, mortal dan stemper, objek glass, piper tetes, pisau bedah, pinset bedah, *rotary vacum evaporator*, sonde oral, spuit injeksi 1 ml, 3 ml, spoit oral, tabung reaksi, tabung vakum 3 ml (vacutainer EDTA), timbangan analitik, timbangan gram, *tissue processing* dan waterbath.

Bahan

Aquadest, asam klorida, asam sulfat, asam asetat anhidrat (Merck), asam sitrat, besi (lll) klorida, daun kluwih, etanol, eter, kertas saring, kloroform, methanol, natrium klorida, Na. CMC 0,5%, pakan tinggi lemak (pig oil dan kuning telur puyuh), pereaksi dragendorff, pewarna HE, serbuk magnesium p, streptozotocin, metformin dan xylol.

Prosedur

Penyiapan Bahan Uji

Daun kluwih (*Artocarpus camansi* Blanco) diperoleh dari daerah balinggi kabupaten parigi mouton, daun kluwih dikumpulkan kemudian disortasi basah, lalu dibersihkan kotorannya dengan air mengalir, lalu ditiriskan agar terbebas dari kotoran yang menempel pada daun, setelah itu daun kluwih ditimbang kemudian dikeringkan dengan cara diangin-anginkan, setelah kering daun kluwih dihaluskan menjadi serbuk.

Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Kluwih

Pembuatan ekstrak etanol daun kluwih dilakukan dengan menggunakan metode maserasi dengan cara serbuk simplisia daun kluwih ditimbang sebanyak 1.000 gram dimasukan kedalam 4 bejana maserasi. Masing-masing bejana berisi serbuk simplisia sebanyak 250 gram. Simplisia diekstraksi menggunakan pelarut etanol 96% sebanyak 6 liter, dimana masing-masing bejana berisis 1,5 liter pelarut kemudian dibiarkan selama 3x24 jam terlindung dari cahaya matahari sambil sesekali diaduk. Ekstrak kemudian disaring menggunakan kertas saring

lalu filtrate yang diperoleh dievaporasi menggunakan *rotary evaporator* kemudian dilanjutkan menggunakan waterbath hingga diperoleh ekstrak kental daun kluwih kemudian dihitung rendemennya.

Uji Penapisan Fitokimia

Uji Penapisan fitokimia digunakan untuk mendeteksi adanya metabolit sekunder berdasarkan golongannya dan juga sebagai informasi awal untuk mengetahui golongan senyawa kimia yang mempunyai aktivitas biologis dari suatu tanaman dalam bentuk simplisia atau ekstrak. Pengujian dilakukan terhadap golongan senyawa alkaloid, flavonoid, tanin dan saponin yang dilakukan secara kualitatif dengan reaksi warna atau pengendapan.

Pembuatan Bahan Uji

Ekstrak etanol daun kluwih ditimbang dengan masing-masing 0,6 gram (dosis 300 mg/kg BB), 0,7 gram (350 mg/kg BB) dan 0,8 gram (400 mg/kg BB). Selanjutnya pada masing-masing ekstrak ditambahkan Na CMC 0,5% dan dicukupkan volumenya dengan aquadest hingga 100 ml kemudian dikocok hingga homogen.

Pembuatan larutan streptozotocin (STZ)

Streptozotocin (STZ) ditimbang sebanyak 0,32 gram dilarutkan dalam buffer sitrat dengan pH 4,5 hingga 100 ml, lalu diinduksikan pada tikus melalui intraperitoneal (ip). Dosis stroptozotocin yaitu 40 mg/kg BB (Tandi dkk, 2019)

Pembuatan pakan tinggi lemak

Pakan tinggi lemak yang digunakan yaitu lemak babi dan kuning telur puyuh. Pakan dibuat dengan cara memanaskan lemak babi hingga menjadi minyak dengan perbandingan masing-masing 50%. Memisahkan kuning telur puyuh dari putih telur. Pig oil dicampur dengan kuning telur hingga homogen. Pakan tinggi lemak diberikan selama 14 hari secara peroral (Tandi dkk, 2020).

Prosedur Perlakuan Terhadap Hewan Uji

Tikus putih jantan yang digunakan sebanyak 30 ekor, dibagi menjadi 6 kelompok dan masing-masing terdiri dari 5 ekor tikus yang diadaptasi selama 14 hari. Pada hari ke 0 tikus ditimbang bobot badan lalu tikus dipuasakan selama 16 jam dan diukur kadar glukosa darah awal kemudian diberikan pakan tinggi lemak selama 14 hari setelah itu diinduksikan streptozotocin dengan dosis 40 mg/kg BB kecuali pada kelompok kontrol normal. Pada kontrol positif hari ke 21 diberikan suspensi metformin, sedangkan pada kelompok IV,V,VI diberikan ekstrak etanol daun kluwih dengan dosis 300 mg/kg BB, 350 mg/kg BB dan 400 mg/kg BB. Selanjutnya kadar glukosa darah diukur pada hari ke 28 dan 35. Setelah

diberikan perlakuan pada hari ke-35 hewan uji dikorbankan untuk dilakukan pengamatan histopatologi pada organ hati.

Keterangan :

Kelompok I (kontrol normal)

Kelompok II (kontrol negatif)

Kelompok III (kontrol positif)

Kelompok IV (ekstrak etanol daun kluwih dengan dosis 300 mg/kg BB)

Kelompok V (ekstrak etanol daun kluwih dengan dosis 350 mg/kg BB)

Kelompok VI (ekstrak etanol daun kluwih dengan dosis 400 mg/kg BB)

ANALISIS DATA

Data yang diperoleh dari hasil pemeriksaan mikroskopis berupa data skoring kerusakan hati tikus putih jantan yang diamati menggunakan mikroskop cahaya. Data dianalisis menggunakan statistik non parametrik uji *Kruskall Wallis* pada taraf kepercayaan 95% kemudiaan dilanjutkan uji *Mann Whitney* untuk melihat perbedaan diantara perlakuan. Data dianalisis menggunakan program *software* SPSS 25.

Hasil Dan Pembahasan

Hasil

Tabel 1. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Kluwih

No.	Senyawa Metabolit Sekunder	Pereaksi	Hasil Ekstrak Etanol Daun Kluwih	Ket
1.	Alkaloid	Perekasi dragendrof	Terbentuknya endapan warna merah jingga	+
2.	Flavonoid	HCL Pekat dan Logam Magnesium	Terbentuknya warna merah ungu	+
3.	Tanin	FeCl3	Terbentuknya warna biru kehitaman	+
4.	Saponin	Dikocok + HCL 2N	Terbentuknya buih tidak kurang selama 10 menit	+

Keterangan : (+) mengandung golongan senyawa yang diuji

Tabel 2. Rerata Kadar Glukosa Darah Tikus Diabetes

Rerata ± SD Kadar Glukosa Darah (mg/dl)							
Hari Ke-	**Kontrol Normal**	**Kontrol Negatif**	**Kontrol Positif**	**Dosis 300 mg/kg BB**	**Dosis 350mg/kg BB**	**Dosis 400mg/kg BB**	**P**
0	107 ±8	106 ± 7	104 ± 8	104 ± 4	105 ± 7	101 ± 7	0,748
21	114 ± 15	362 ± 59	336 ± 68	384 ± 62	349 ± 88	409 ± 48	0,000
28	113 ± 17	402 ± 45	250 ± 49	294 ± 64	243 ± 73	293 ± 45	0,000
35	115 ± 16	427 ± 54	121 ± 17	227 ± 57	127 ± 21	210 ± 53	0,000

Ket : Nilai P < 0,05 = Berbeda Signifikan dan Nilai P > 0,05 = Berbeda Tidak Signifikan

Tabel 3. Rerata Kadar Glukosa Darah Tikus Kolesterol

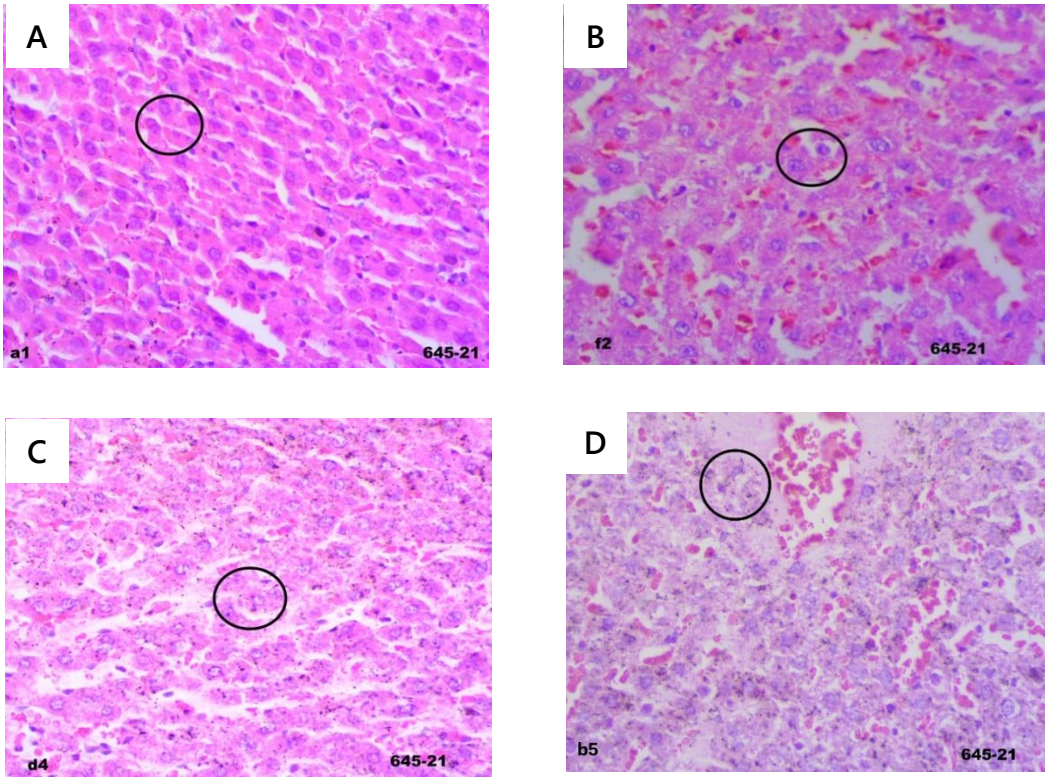
Hari Ke-	Rerata ± SD Kolesterol Total Darah (mg/dL)						
	Kontrol Normal	Kontrol Negatif	Kontrol Posistif	Dosis 300	Dosis 350	Dosis 400	P
0	43 ± 7	46 ± 6	43 ± 7	43 ± 8	47.52 ± 6	47 ± 6	0,743
14	44 ± 7	120 ± 17	127 ± 30	122 ± 28	121.85 ± 11	112 ± 28	0,000
21	44 ± 7	136 ± 10	141 ± 19	131 ± 28	127.02 ± 11	132 ± 22	0,000
28	47 ± 5	145 ± 22	79 ± 10	90 ± 3	90.6 ± 14.45	107 ± 20	0,000
35	46 ± 6	152 ± 17	49 ± 3	53 ± 5	65.64 ± 11.36	73.66 ± 9	0,000

Ket : Nilai P < 0,05 = Berbeda Signifikan dan Nilai P > 0,05 = Berbeda Tidak Signifikan

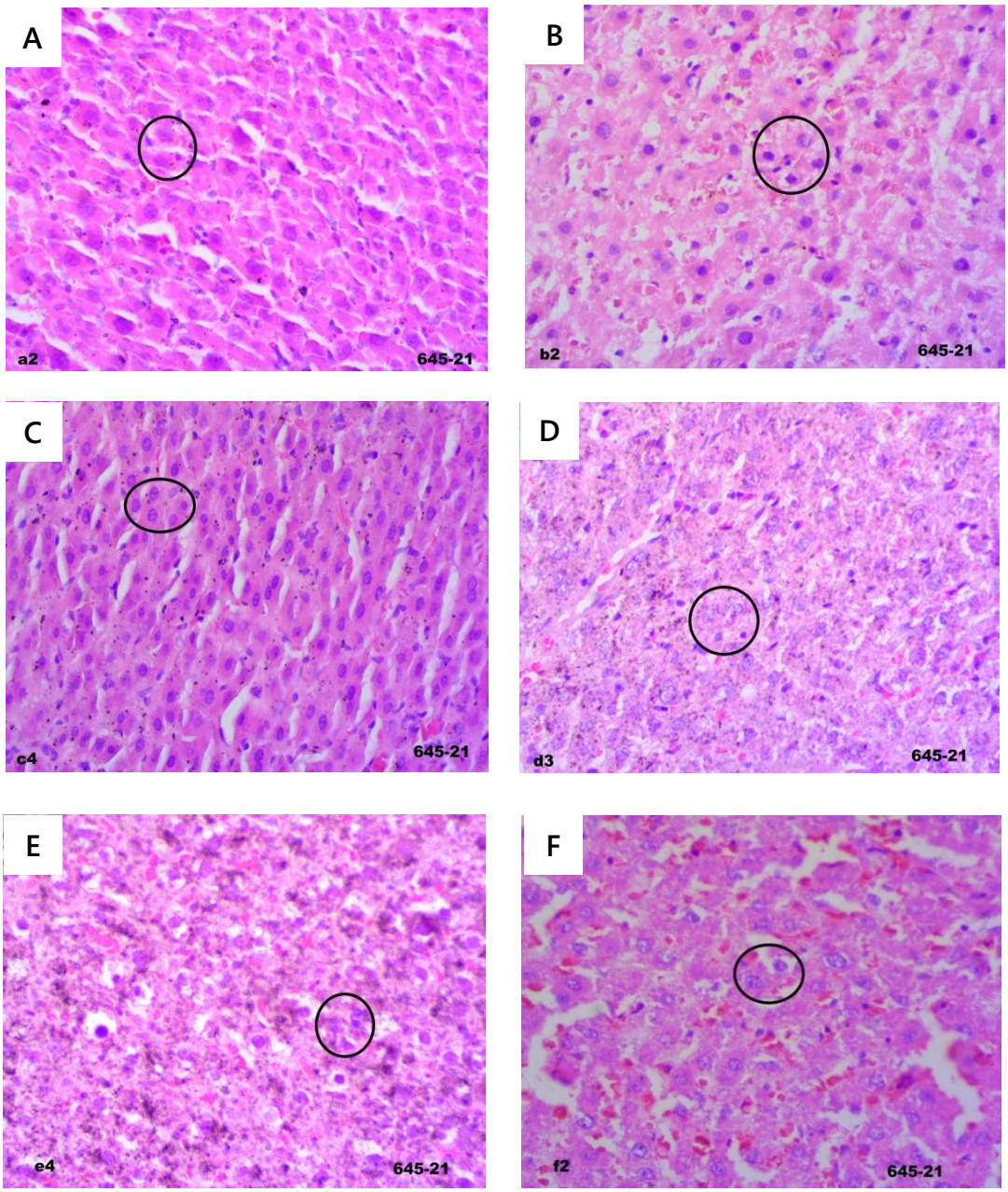
Tabel 4. Skoring Tingkat Kerusakan Hati Tikus (Mardiathi ,2019 dan Susetiyo, 2017)

Kelompok Perlakuan	Skor Kerusakan Hati Hewan Uji					Rerata ± SD
	1	2	3	4	5	
Kontrol Normal	0	0	0	0	0	0 ± 0^{a}
Kontrol Negatif	2	2	2	2	3	$2,2 \pm 0^{c}$
Kontrol Positif	0	1	0	0	0	$0,2 \pm 0,447^{a}$
Ekstrak Etanol Daun Kluwih Dosis 300 mg/kg BB	2	2	2	2	2	2 ± 0^{c}
Ekstrak Etanol Daun Kluwih Dosis 350 mg/kg BB	2	2	1	2	2	$1,8 \pm 0,447^{bc}$
Ekstrak Etanol Daun Kluwih Dosis 400 mg/kg BB	2	1	1	1	1	$1,2 \pm 0,447^{b}$

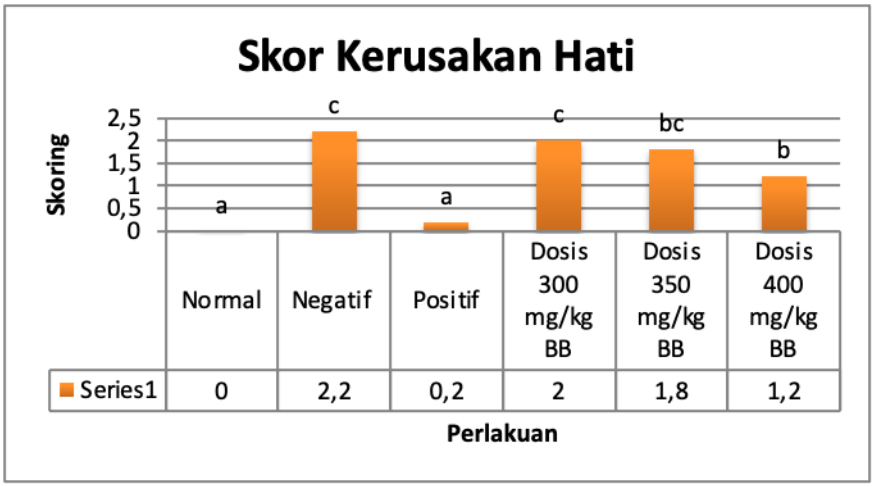
Sumber : Data Primer 2021
Keterangan : Skor 0 : tidak ada perubahan, sel hepatosit normal
Skor 1 : kerusakan ringan, degenerasi Hidropik
Skor 2 : kerusakan sedang,nekrotik apoptosis sel meningkat
Skor 3 : kerusakan berat, sel nekrotik menyeluruh dan degenerasi lemak



Gambar 1. Gambar Penilaian Histopatologis dengan Sistem Skoring pada sel hepatosid dengan Pewarnaan HE Model Tikus DM, Perbesaran 400 Kali dan Skala 100 µm (A=Skor 0 (tidak ada kerusakan, sel hepatosid semua normal), B=Skor 1 (kerusakan ringan, degenerasi hidropik), C=Skor 2 (kerusakan sedang, nekrotik apoptosis sel meningkat), D=Skor 3 (kerusakan berat, degenerasi lemak)).



Gambar 2. Gambar Histopatologis Sel Hati dengan Pewarnaan HE Model Tikus Hiperkoleterolemia Diabetes , Perbesaran 400 Kali dan Skala 100 µm. (A=Kelompok kontrol normal, B=Kelompok kontrol negatif, C=Kelompok kontrol positif, D=Kelompok terapi ekstrak etanol daun kluwih dosis 300 mg/kgBB, E=Kelompok terapi ekstrak etanol daun kluwih dosis 350 mg/kgBB, F=Kelompok terapi ekstrak etanol daun kluwih dosis 400 mg/kgBB)



Gambar 3. Grafik Skor Kerusakan Hati Tikus Putih Jantan

Pembahasan

Penelitian ini menggunakan daun kluwih (*Artocarpus camansi* Blanco) yang diperoleh dari Desa Jatiluwih Kecamatan Balinggi Kabupaten Parigi Mautong. Metode ekstraksi yang digunakan merupakan metode maserasi. Metode ini dipilih karena peralatan yang digunakan sederhana, tidak menggunakan pemanasan saat proses penyairan sehingga mencegah kemungkinan rusaknya senyawa yang terdapat pada sampel. Cairan penyari atau pelarut yang digunakan adalah etanol 96%. Pelarut ini dipilih karena tidak beracun, netral, dan absorsinya baik. Hasil yang diperoleh dari ekstraksi adalah ekstrak kental berwarna hijau pekat sebanyak 38 gram dengan nilai rendamen 4%. Berdasarkan hasil uji penapisan fitokimia ekstrak daun kluwih mengandung senyawa metabolit sekunder yaitu alkaloid, flavonoid, saponin dan tanin. Hal ini sesuai dengan literature oleh megawati pada tahun 2022.

Penelitian ini dilakukan menggunakan 30 ekor tikus putih jantan yang telah mendapatkan izin dari Komite Etik Universitas Tadulako dengan Nomor 523/UN 28.1.30/KL/2022. Tikus putih jantan yang digunakan sebanyak 30 ekor tikus, alasan pemilihan tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) sebagai hewan uji karena memiliki sistem hormonal yang stabil dibandingkan dengan tikus betina. Tikus putih jantan dibagi menjadi 6 kelompok dan masing-masing terdiri dari 5 ekor tikus yang diadaptasi selama 14 hari agar dapat menyesuaikan dengan lingkungan baru dan menggurangi stres pada tikus yang dapat menggaggu proses penelitian.

Pertama hewan uji dilakukan pengukuran kadar kolesterol dan glukosa darah awal kemudian diberikan pakan tinggi lemak selama 14 hari

sehingga dengan pemberian pakan tinggi kolesterol tersebut kadar kolesterol dalam darah meningkat. Hal ini dibuktikan dengan rata–rata kadar kolesterol tikus putih jantan setelah pemberian pakan tinggi lemak adalah 120-127 mg/dl. setelah itu diinduksikan streptozotocin dengan dosis 40 mg/kg BB untuk menaikan kadar kolesterol dan glukosa darah pada tikus kecuali pada kelompok kontrol normal. setelah diberikan perlakuan pada hari ke-35 hewan uji dikorbankan untuk dilakukan pengamatan histopatologi pada organ hati.

Hasil pengamatan preparat histopatologi hepar tikus jantan yang diinduksi streptozotocin dengan dosis 40 mg/kgBB dan pemberian variasi dosis ekstrak etanol daun kluwih dosis 300, 350 dan 400 mg/kg BB dilakukan dengan menggunakan mikroskop *Olympus Cx-21* perbesaran 400x. Dari data skoring tingkat kerusakan hepar tikus jantan diperoleh rata- rata tingkat kerusakan yaitu kontrol normal (0), kontrol negatif (2,2), kontrol positif (0,2), kelompok perlakuan dosis 300 mg/kg BB (2,0), kelompok perlakuan dosis 350 mg/kg BB (1,8) dan kelompok perlakuan dosis 400 mg/kg BB (1,2).

Pada hasil analisis statistik uji *Kruskal-Wallis*, penilitian yang diberikan ekstrak etanol daun kluwih menunjukan adanya perbedaan yang signifikan ($p<0,05$) dari tiap kelompok kemudian dilanjutkan dengan uji *Man-Whitney* untuk mengetahui lebih jelas perbedaan yang signifikan antara tiap kelompok perlakuan.

Berdasarkan hasil uji *Man-Whitney* didapatkan adanya perbedaan yang signifikan pada kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol normal dan kontrol negatif. Pada jaringan hati tikus kontrol negatif dengan skor kerusakan 3 yaitu terdapat sel nekrotik dan degenerasi lemak pada sel hepatosid. Hal ini membuktikan bahwa pemberian *streptozotocin* dan pakan tinggi lemak dapat menyebabkan kerusakan pada sel hati. Kondisi hiperkolesterolemia yang diiringi hiperglikemik dengan defisiensi insulin sesuai dengan literature yang menyatakan peningkatan kadar gula darah yang terjadi sebagai indikasi DM tipe 2 diperoleh melalui kombinasi pemberian tinggi lemak dan injeksi STZ pemeberian ini dimaksudkan agar tercapai keadaan hiperglikemia dan hyperlipidemia, dimana pada fase ini resistensi insulin akan terjadi sebagaimana keadaan awal penderita DM tipe 2 (Nugroho dkk, 2015). Akibat pakan tinggi lemak dan STZ memicu lipolisis sehingga terjadi peningkatan asam lemak bebas didarah yang kemudian dikirim ke hati (Anugrah, 2019). Selain itu, Nampak terjadi

perlemakan hati (steatosis) yaitu akumulasi lemak dalam sel hati. Steatosis secara umum disebabkan oleh toksin, malnutrisis protein, diabetes mellitus (DM), obesitas dan anoksia. Penyebab terbanyak perlemakan hati ialah karena alkohol dan non alkohol (DM dan obesitas). Pada penelitiaan ini perlemakan hati diduga disebabkan toksin akibat pemberian streptozotocin (Dewi, 2021)

Streptozotocin mempunyai efek sitotoksik sehingga dapat merusak sel beta pankreas. Pada sel beta pankreas, streptozotocin merusak DNA melalui pembentukan NO (*nitric oxide*), radikal hidroksil dan hydrogen peroksida, yang semua zat ini merupakan senyawa radikal bebas yang sangat cepat merusak jaringan sel. Sel hati merupakan jaringan utama yang menjadi sasaran dari peningkatan konsentrasi radikal bebas karena hati merupakan tempat terjadinya metabolisme senyawa senobiotik (Dewi, 2021)

Pada kelompok perlakuan dosis 300 mg/kg BB menunjukan perbedaan yang tidak signifikan terhadap kontrol negatif dan kelompok dosis 350 mg/kg BB dengan rata-rata skor kerusakan 2. Skor ini lebih tinggi dibandingkan dengan skor pada dosis 300 mg/kg BB dan dosis 400 mg/kg BB. Sedangkan pada dosis 350 mg/kg BB menunjukan perbedaan yang tidak signifikan terhadap kontrol negatif, dosis 300 mg/kg BB dan dosis 400 mg/kg BB dengan rata-rata skor kerusakan 1,8. Pada perlakuan dosis 400 mg/kg BB menunjukan perbedaan yang tidak signifikan terhadap dosis 350 mg/kg BB dengan rata-rata skor kerusakan 1,2, skor ini paling rendah dibandikan dengan dosis 300 mg/kg BB dan dosis 350 mg/kg BB. Sehingga dosis 400 mg/kg BB memiliki aktifitas yang cukup baik dalam mengurangi kerusakan sel hati tikus putih jantan.

Pada penelitian ini, perubahan histopatologi tikus putih jantan pada kelompok dosis 400 mg/kg BB menunjukan berkurangnya kerusakan hepatosit walaupun belum mencapai seperti kontrol positif dan kontrol normal. Hal ini dapat disebebkan oleh rentan waktu pemberian yang kurang panjang, dosis yang kurang optimal atau adanya kelainan hati yang tidak terdekteksi sebelum perlakuan atau dapat dikarenakan oleh kerusakan hati yang diakibatkan zat toksik yang dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu seperti : jenis zat, dosis pemeberian dan lamanya paparan zat. Kerusakan hati dapat terjadi dalam jangka waktu cepat atau dalam waktu tertentu. Bentuk kerusakan berupa nekrosis hepatosit, kolestasis atau tidak

berfungs,einya hati secara perlahan (Tumbol dkk, 2018)

Kerusakan sel hati yang disebabkan oleh radikal bebas dapat diatasi oleh antioksidan. Antioksidan adalah senyawa yang mempunyai struktur molekul radikal bebas tanpa mengganggu fungsinya dan dapat memutus reaksi berantai dari radikal bebas. Secara umum antioksidan menghambat oksidasi lemak. Flavonoid merupakan salah satu contoh dari antioksidan alami (Dewi, 2021)

Dalam penelitian ini, dosis yang dapat mengurangi kerusakan sel hati tikus putih jantan adalah dosis 400 mg/kg BB. Hal ini dikarenakan kandungan senyawa metabolit sekunder yang terdapat dalam tanaman daun kluwih seperti alkaloid, flavonoid, saponin, dan tanin yang dapat meregenerasi kerusakan pada hepar tikus putih jantan. Terutama flavonoid sebagai antioksidan alami bekerja sebagai zat aktif dapat melindungi mukosa dengan mencegah pembentukan lesi oleh berbagai agen nekrotik (Agustikawati, 2017)

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian maka didapatkan kesimpulan bahwa :

1. Ekstrak etanol daun kluwih (*Artocarpus camansi* Blanco) mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, tanin, saponin.
2. Ekstrak etanol daun kluwih (*Artocarpus camansi* Blanco) dosis 300 mg/kg BB, dosis 350 mg/kg BB dan dosis 400 mg/kg BB memberikan efek terhadap sel hati tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) hiperkolesterolemia diabetes.
3. Ekstrak etanol daun kluwih (*Artocarpus camansi* Blanco) dosis 400 mg/kg BB belum memberikan pengaruh maksimal terhadap gambaran histopatologi hati pada tikus putih jantan hiperkolesterolemia diabetes.

SARAN

1. Perlu dilakukan uji untuk mlihat profil farmakokinetika ekstrak etanol daun kluwih (*Artocarpos camansi* Blanco)
2. Perlu dilakukan penelitian mengenai pengujian toksisitas dari ekstrak etanol daun kluwih (*Artocarpus camansi* Blanco) untuk menentukan tingkat keamanan dari ekstrak.

DAFTAR PUSTAKA

Agustikawati, N. (2017). Uji Aktivitas Antioksidan Dan Penapisan Fitokimia Dari Ekstrak Daun Pakoasi Dan Kluwih Sebagai Sumber Antioksidan Alami.

Amelia, & Sogandi. (2020). *Antibacterial Potency from Ethanol Extract Leaves of Kluwih (Artocarpus camansi Blanco) against Shigella dysenteriae and Bacillus subtilis Potensi Antibakteri Ekstrak Daun Kluwih (*

Artocarpus camansi Blanco) terhadap Shigella dysenteriae dan Bacillus s. *21*(2), 105–114.

Arif, M., Rahman, N., & Supriadi, S. (2018). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Buah Kluwih (*Artocarpus communis*). *Jurnal Akademika Kimia*, *7*(2), 85.

Dewi N, P. (2021). Histopathological Study of StreptozotocinInduced Liver Regeneration of Wistar Mice after Administration of Pumpkin Leaf Ethanol Extract. *Farmakologi, Farmasi Klinik Dan Komunitas*, *4*, 2.

Pidada, I. A. A., Setiasih, N. L. E., & Winaya, I. B. O. (2018). Daun Kelor Memperbaiki Histopatologi Hati Tikus Putih yang Mengalami Diabetes Melitus. *Buletin Veteriner Udayana*, *10*(1), 50.

Polignano, M. V. (2019). Efek Hepatoprotektor Ekstrak Etanol Rimpang Dringo (Acorus calamus L.) Terhadap Peningkatan Kadar Sgpt Tikus Putih (Rattus norvegicus). *Journal of Chemical Information and Modeling*, *53*(9), 1689–1699.

Rahmayani, A. (2020). *Efek Ekstrak Air Daun Kluwih (Artocarpus Camansi Blanco) Terhadap Profil Lipid Tikus Diabetes*. 4–16.

Rachmawani, N. R., & Oktarlina, R. Z. (2017). Khasiat Pemberian Buncis (Phaseolus vulgaris L.) sebagai Terapi Alternatif Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Majority*, *6*(1), 71-76.

Sogandi, S., & Amelia, A. (2020). Antibacterial Potency from Ethanol Extract Leaves of Kluwih (Artocarpus camansi Blanco) against Shigella dysenteriae and Bacillus subtilis. *Jurnal ILMU DASAR*, *21*(2), 105.

Tandi, Joni, Mariani, N. M. I., & Setiawati, N. P. (2019). Potensi Ekstrak Etanol Daun Afrika (Gymnanthemum amygdalinum (Delile) Sch. Bip, Ex walp) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Histopatologi Pankreas Tikus Putih Jantan (Rattus norvegicus) yang Diinduksi Streptocotocin dan Pakan Tinggi Lemak. *Majalah Farmasetika.*, *4*(Suppl 1), 66–77.

Tandi, Joni, Melinda, B., Purwantari, A., & Widodo, A. (2020). *Analisis Kualitatif dan Kuantitatif Metabolit Sekunder Ekstrak Etanol Buah Okra (Abelmoschus esculentus L . Moench) dengan Metode Spektrofotometri UV-Vis [Qualitative and Quantitative Analysis of Secondary Metabolites in Ethanol Extract of Okra (Abelm*. *6*(April), 74–80.

Tandi, J., Dewi, Niluh P., & Kristianto, A. (2018). Uji Efek EKstrak Etanol Daun Ceremai Terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Total Tikus Putih Jantan. *Farmakologika Jurnal Farmasi*. 15(2), 90-97

Wijayanti, F., & Ramadhian, M. R. (2016). Efek Rambut Jagung (Zea mays) Terhadap Penurunan Kadar Kolesterol dalam Darah. *Jurnal Majority*. 5(3), 91-95.