Journal of Comprehensive Science
p-ISSN: 2962-4738 e-ISSN: 2962-4584
Volume 5, Number 5, May, 2026

Histopatologi Hepar Tikus Wistar (Rattus Norvegicus) Model Hiperglikemia yang Diberi Ekstrak Daun Bidara (Ziziphus Mauritiana)

Reynaldy Ubu Anagoga*, Efrisca Meliyuita Br. Damanik, Rahel Rara Woda, Gottfrieda Patiencia Taeng-Ob Adang
Universitas Nusa Cendan, Indonesia
Email: ubualdiptn@gmail.com*, efriscadamanik@staf.undana.ac.id, rahelrarawoda@staf.undana.ac.id, doc.ida.obgyn@gmail.com

Abstrak

Diabetes melitus merupakan penyakit degeratif yang disebabkan oleh gangguan metabolisme berupa peningkatan gula darah atau disebut hiperglikemia dan salah satu organ yang terdampak penyakit ini adalah organ hepar. Mekanisme aloksan yang dapat menghasilkan radikal bebas atau *reactive oxygen species* (ROS) dan amiloid β dapat memberikan kerusakan pada hepar. Kandungan flavonoid, saponin, tanin, dan fenolat pada daun bidara mempunyai sifat antioksidan yang dapat menghambat produksi radikal bebas dalam organ hepar. Untuk mengetahui histopatologi hepar tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) model hiperglikemia yang diberi ekstrak daun bidara (*Ziziphus mauritiana*). Penelitian ini menggunakan penelitian eksperimental laboratorium dengan pendekatan *post test only control group design* dimana dalam penelitian ini menekankan dengan perbandingan antara dua kelompok uji yaitu kelompok yang diberi perlakuan khusus dan kelompok kontrol. Sampel dibagi menjadi 5 kelompok uji yaitu kontrol negatif, kontrol positif, perlakuan 1 (dosis 200 mg/kgBB), perlakuan 2 (dosis 400 mg/kgBB), dan perlakuan 3 (dosis 800 mg/kgBB). Penilaian kerusakan hepar dengan acuan skoring *Manja Roenigk Histopathology Scoring*. Hasil penilaian tersebut kemudian di analisis dengan jenis pengujian data uji *Kruskall-Wallis* dan dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Tukey*. Berdasarkan hasil analisis SPSS yaitu uji *Kruskall-Wallis* didapatkan hasil p=0,001 (p<0,05) dengan kesimpulan bahwa terdapat pengaruh yang signifikan dari ekstrak daun bidara terhadap gambaran histopatologi hepar tikus Wistar. Dosis paling efektif daun bidara yang dapat memperlihatkan gambaran normal sel hepar tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) adalah 800 mg/kgBB pada kelompok perlakuan 3.

Kata Kunci: daun bidara, diabetes melitus, aloksan, histopatologi hepar

Abstract

Diabetes mellitus is a degenerative disease caused by metabolic disorders in the form of increased blood sugar or called hyperglycemia and one of the organs affected by this disease is the liver. The mechanism of alloxan which can produce free radicals or reactive oxygen species (ROS) and amyloid β can cause damage to the liver. The flavonoids, saponins, tannins and phenolics in bidara leaves have antioxidant characteristics which can inhibit the production of free radicals in the liver. To identify the liver histopathology of Wistar rats (Rattus norvegicus) hyperglycemia model given bidara leaf extract (Ziziphus mauritiana). This research uses laboratory experimental research with a post test only control group design approach, where this research emphasizes the comparison between two test groups, namely the group that was given treatment and the control group. The samples were divided into 5 test groups, namely negative control, positive control, treatment 1 (dose 200 mg/kgBW), treatment 2 (dose 400 mg/kgBW), and treatment 3 (dose 800 mg/kgBW). Assessment of liver damage using the Manja Roenigk Histopathology Scoring as a reference. The results of the assessment were then analyzed using the Kruskall-Wallis test data type and continued with the Post Hoc Tukey test. Based on the results of SPSS analysis, namely the Kruskall-Wallis test, the result was p=0.001 (p<0.05) with the conclusion that there was a significant effect of bidara leaf extract on the histopathological image of Wistar rat liver. The most effective dose of bidara leaves which can show normal liver cells in Wistar rats (Rattus norvegicus) is 800 mg/kgBW in treatment group 3.

Keywords: *bidara leaves, diabetes mellitus, alloxan, liver histopathology*

Pendahuluan

Penyakit degeneratif adalah penyakit yang menyerang organ atau jaringan dan berlangsung dalam jangka waktu yang panjang, dengan perburukan yang bertambah secara

terus menerus (Hutajulu, 2013). Menurut *World Health Organization* (WHO) penyakit degeneratif menyebabkan kematian dini dengan persentase lebih dari 80% pada 4 kelompok penyakit. Penyakit kardiovaskular adalah penyebab utama kematian, terhitung 17,9 juta orang setiap tahun, diikuti oleh kanker (9,3 juta), penyakit pernapasan (4,1 juta) dan diabetes, yang menyebabkan 1,5 juta kematian setiap tahun.(Organization, 2022)

Diabetes melitus disebabkan oleh gangguan metabolisme pankreas yang ditandai dengan peningkatan gula darah atau sering disebut keadaan hiperglikemia akibat penurunan jumlah insulin di pankreas. DM dapat menimbulkan berbagai komplikasi, baik makrovaskuler maupun mikrovaskuler. Penyakit DM juga mengakibatkan kerusakan pada organ pencernaan tubuh seperti pankreas, kolon, usus halus, ginjal, lambung, dan hati.(Lestari et al., 2021)

Hati adalah salah satu organ yang terkena dampak DM. Hati merupakan organ dengan fungsi yang sangat penting dan kompleks, terutama dalam metabolisme lemak, penyimpanan glikogen, perlindungan tubuh, pemulihan sel darah merah tua, pembersihan limbah tubuh, hormon, obat-obatan dan senyawa asing lainnya.(Isdadiyanto et al., 2022)

Terdapat 10 negara penderita diabetes menurut proyeksi *International Diabetes Federation* (IDF), dimana 10 negara ini mempunyai pengidap diabetes dalam rentang usia 20-79 tahun. Dari 10 negara ini, Indonesia berada pada peringkat ke-5 dan menjadikan Indonesia adalah satu-satunya negara di Kawasan Asia Tenggara pada daftar tersebut.(*IDF Diabetes Atlas IDF Diabetes Atlas*, 2021) Pada tahun 2018, Riset Kesehatan Dasar Republik Indonesia (RISKESDAS) menyimpulkan bahwa prevalensi diabetes melitus di Indonesia adalah sebesar 2% dan banyak didominasi oleh penderita usia ≥ 15 tahun. Dari angka ini menunjukan adanya peningkatan prevalensi sebesar 0,5% dari tahun 2013 pada usia ≥ 15 tahun. Pada tahun yang sama juga, RISKESDAS menggambarkan data prevalensi diabetes melitus di Provinsi Nusa Tenggara Timur dengan persentase sebesar 0,9% dari 20,4 juta jiwa di Indonesia yang dimana menandakan bahwa Provinsi NTT menjadi provinsi dengan kejadian diabetes terendah di Indonesia.(RI, 2020)

Pengobatan utama yang dapat dilakukan untuk penderita diabetes melitus yaitu dengan memperbaiki *life style* (pola hidup sehat). Penderita diabetes melitus yang tidak dapat mencapai sasaran dalam tata laksana pola hidup tersebut akan diberikan terapi pengganti yaitu pemberian obat antihiperglikemia.(Khairinnisa & Yusmaini, 2020) Di masa sekarang penderita DM banyak menggunakan alternatif herbal yang dipercaya secara empiris telah digunakan sebagai obat untuk DM.(Putri, 2015) Penggunaan herbal tersebut dijadikan alternatif tambahan pengobatan yang mudah dijangkau bersamaan dengan OAH. Hal ini didasarkan pada pengetahuan umum masyarakat tentang tumbuhan merupakan alternatif pengobatan yang sesuai karena diyakini tidak ada efek samping dan sudah digunakan secara turun-temurun.(Hamzah, 2019)

Lebih dari 400 spesies tanaman telah terbukti memiliki efek hipoglikemik karena tanaman tersebut mengandung senyawa dengan sifat antidiabetes. Tanaman herbal yang telah dibuktikan kandungannya seperti sambiloto (*Andographis paniculata*), brotowali (*Tinospora crispa*), daun sirih merah (*Piper crocatum*), dan bidara (*Ziziphus mauritiana*) mempunyai kandungan senyawa-senyawa utama yaitu alkaloid, saponin, tanin, dan flavonoid yang dimana senyawa alkaloid dan flavonoidnya terbukti mempunyai aktivitas hipoglikemik.(Dewi et al., 2014; Parisa, 2016)

Salah satu tanaman herbal yang dipercaya berkhasiat sebagai obat penyakit DM oleh masyarakat adalah daun bidara (*Ziziphus mauritiana L.*). Tanaman ini mempunyai multi manfaat karena selain sebagai antidiabetes juga sebagai antiinflamasi, antimikroba, antioksidan, antikanker, hemolitik, dan obat penenang.(Akhtar et al., 2016) Penelitian oleh Bintoro dkk (2017) menjelaskan bahwa daun bidara mengandung berbagai senyawa seperti alkaloid, fenol, flavonoid, saponin, kuercetin, dan terpenoid.(Bintoro et al., 2017)

Dalam penelitian Dubey dkk (2018) mendapatkan hasil ekstrak saponin daun bidara (*Ziziphus mauritiana*) pada uji absorbansi campuran reaksi untuk melihat potensial reduksi menunjukkan terjadi peningkatan daya reduksi dan secara jelas menyimpulkan potensi antioksidan dari ekstrak.(Dubey et al., 2018) Penelitian lain yang dilakukan oleh Rashid dkk (2018) menyimpulkan bahwa ekstrak air dan polisakarida pada daun bidara menunjukan mekanisme penghambatan α-glukosidase, yang dimana enzim ini berperan penting terjadinya mekanisme peningkatan gula darah.(Rashid et al., 2018)

Penelitian terkait pengaruh ekstrak bidara dengan pelarut etanol pada 25 ekor mencit yang dilakukan oleh Rudini dkk (2021) dengan 5 kelompok percobaan yang terdiri dari kontrol negatif, kontrol positif, dan 3 kelompok perlakuan. Efek penyembuhan kerusakan organ hepar yaitu sebesar 38% terjadi pada perlakuan III yang diberikan dosis ekstrak bidara 200 mg/kgBB.(Rudini et al., 2021) Uji hipoglikemik yang dilakukan oleh Abubakar dkk (2018) pada 7 kelompok perlakuan tikus albino mendapatkan bahwa pada pemberian dosis hidro-metanolik bidara 200 dan 400 mg/kgBB menghasilkan kadar serum glukosa yang rendah.(Abubakar et al., 2018)

Berdasarkan latar belakang tersebut dan bagaimana mekanisme ekstrak dalam daun bidara bekerja pada proses pengobatan diabetes melitus, maka tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui histopatologi hepar tikus Wistar (Rattus norvegicus) model hiperglikemia yang diberi ekstrak daun bidara (Ziziphus mauritiana). Adapun manfaat penelitian ini terdiri atas manfaat teoritis dan manfaat praktis. Secara teoritis, penelitian ini diharapkan dapat memperkaya khazanah keilmuan dalam bidang biomedik, khususnya mengenai efek hepatoprotektif ekstrak daun bidara pada kondisi hiperglikemia, serta dapat menjadi referensi bagi peneliti selanjutnya yang mengkaji topik serupa terkait potensi tanaman herbal sebagai alternatif pengobatan diabetes melitus. Secara praktis, penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah yang bermanfaat bagi masyarakat mengenai efektivitas ekstrak daun bidara dalam memperbaiki kerusakan organ hepar akibat diabetes melitus, serta dapat menjadi dasar bagi pengembangan fitofarmaka atau obat herbal terstandar yang lebih mudah dijangkau oleh masyarakat dibandingkan obat antihiperglikemia konvensional. Selain itu, hasil penelitian ini juga diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan bagi tenaga kesehatan dalam memberikan rekomendasi terapi komplementer bagi penderita diabetes melitus. Dengan demikian, penelitian ini secara holistik berkontribusi pada pengembangan pengobatan berbasis bahan alam yang lebih aman, terjangkau, dan efektif dalam mengatasi komplikasi diabetes melitus pada organ hepar.

Metode Penelitian

Jenis penelitian ini menggunakan penelitian eksperimental laboratorium dengan pendekatan *post test only control group design* dimana dalam penelitian ini menekankan dengan perbandingan antara dua kelompok eksperimen yaitu kelompok yang diberi perlakuan khusus dan kelompok kontrol merupakan kelompok yang tidak mendapatkan perlakuan khusus. Sampel pada penelitian ini menggunakan rumus *Federer* yang digunakan pada penelitian eksperimental dengan menggunakan hewan uji, dengan hasil perhitungan sebanyak 5 ekor tiap kelompok uji dan untuk mencegah *drop out* ditambah dengan 1 ekor sampel tiap kelompok uji. Maka, terdapat 6 ekor hewan uji dalam 1 kelompok percobaan yang akan digunakan dalam penelitian ini.

Sampel dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar 8-12 minggu dengan berat badan 150-200 gram yang terbagi dalam 5 kelompok uji. Pada kelompok kontrol negatif (K-) tikus diberikan pakan pelet BR-1 dan *aquades*. Dan kelompok kontrol positif (K+) tikus diberikan pakan pelet BR-1, *aquades*, dan diinduksi aloksan dengan dosis 150 mg/kgBB. Sedangkan pada kelompok perlakuan 1 (P1) tikus diberikan pakan pelet BR-1, *aquades*, diinduksi aloksan dengan dosis 150 mg/kgBB dan diberikan ekstrak daun

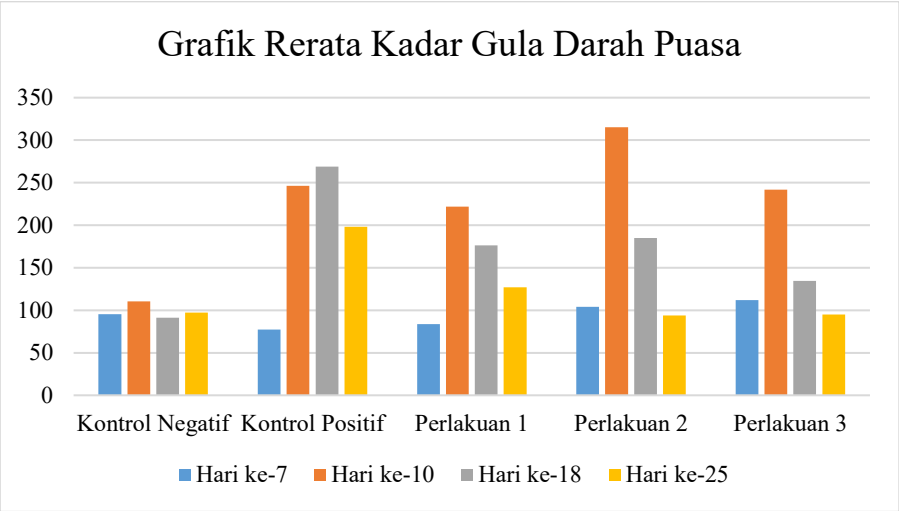
bidara 200 mg/kgBB. Pada kelompok perlakuan 2 (P2) tikus diberikan pakan pelet BR-1, *aquades*, diinduksi aloksan dengan dosis 150 mg/kgBB dan diberikan ekstrak daun bidara 400 mg/kgBB. kelompok perlakuan 3 (P3) tikus diberikan pakan pelet BR-1, *aquades*, diinduksi aloksan dengan dosis 150 mg/kgBB dan diberikan ekstrak daun bidara 800 mg/kgBB. Intervensi menggunakan ekstrak daun bidara diberikan selama 14 hari pada kelompok perlakuan 1, perlakuan 2, dan perlakuan 3. Pemeriksaan kadar glukosa darah tikus akan dilakukan sebanyak 4 kali yaitu pada hari ke 7, 10, 18 dan 25. Kadar glukosa diukur dengan glukometer dan diperoleh dengan cara mengambil darah pada bagian ekor secara *rat tail flick* yang dimana tikus sebelumnya telah dipuasakan selama 10-12 jam.

Setelah pengukuran kadar gula darah puasa pada hari ke-25, dilakukan pembedahan pada tikus yang sebelumnya telah dilakukan pembiusan secara inhalasi menggunakan *eter*. Kemudian dilakukan pembedahan pada abdomen dan dilakukan pemilahan organ hepar. Organ hepar kemudian diproses untuk dijadikan preparat dengan menggunakan metode pewarnaan *Hematoxylin-Eosin* (HE).

Kemudian dilakukan pengamatan dibawah mikroskop dengan pembesaran 40X dan 10X. Kerusakan sel hepar ditentukan menggunakan *Manja Roenigk Histopathology Scoring*. Hasil interpretasi histopatologi diolah secara statistik menggunakan SPSS dengan uji *Kruskall-Wallis*, yang dimana uji ini dipilih karena data tidak terdistribusi normal pada uji *Shapiro-Wilk*. Selanjut dilanjutkan dengan uji *Pos Hoc*, yaitu uji *Pos Hoc Tukey*.

Hasil dan Pembahasan

Nilai signifikansi yang didapatkan dari pengolahan data adalah p=0,001 (p<0,05) dengan menggunakan uji non-parametrik, memberikan kesimpulan bahwa ekstrak daun bidara berpengaruh signifikan terhadap histopatologi hepar tikus Wistar model hiperglikemia.



Gambar 1. Grafik Rerata Kadar Gula Darah Puasa
Sumber: Hasil penelitian primer, 2025

Keterangan, Hari ke-7 dan hari ke-10: Sebelum diberikan ekstrak daun bidara; Hari ke-18: Setelah diberikan ekstrak daun bidara selama satu minggu; Hari ke-25: Setelah diberikan ekstrak daun bidara selama dua minggu.

Kadar gula darah puasa tikus diukur pada hari ke-7, dimana tikus telah selesai dalam masa adaptasi. Dan pada hari ke-10, dilakukan lagi pengukuran gula darah dengan langkah yang sama pada pengukuran pertama dan didapatkan pada kelompok kontrol negatif berada pada rentang normal, sedangkan terjadi peningkatan gula darah yang signifikan pada kelompok kontrol positif, perlakuan 1, perlakuan 2, dan perlakuan 3 yang dimana sudah dikategorikan diabetik ringan hingga sedang. Variansi peningkatan kadar gula darah pada hari ke-10 ini

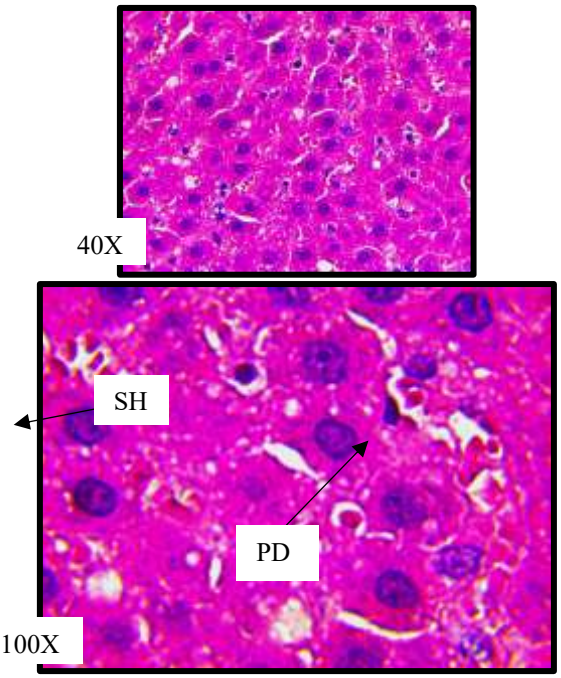
diakibatkan oleh efek diabetigonik aloksan yang tergolong tidak stabil dan faktor *intake* nutrisi dari hewan uji. Selain itu, akibat sifat aloksan yang tidak stabil ini mengakibatkan metabolisme senyawa aloksan berbeda antara hewan uji. Perbedaan kadar gula darah ini, tetap akan menimbulkan efek kerusakan organ pada hewan uji, dikarenakan kerusakan organ hepar pada tikus dapat terjadi jika telah melewati indeks diabetik gula darah tikus yaitu >150 mg/dL.[18]

Kemudian pada hari ke-18, tepat 7 hari pemberian ekstrak, gula darah tikus kembali diukur dan didapatkan perubahan kadar gula darah hewan uji masih berada dalam indeks diabetik ringan (150-200 mg/dL). Dan Pada hari ke-25, dimana tikus telah diberikan ekstrak selama 14 hari diukur kembali gula darahnya dan didapatkan hasil akhir berupa penurunan gula darah yang signifikan pada kelompok perlakuan 1 dengan dosis 200 mg/kgBB, perlakuan 2 dengan dosis 400 mg/kgBB, dan perlakuan 3 dengan dosis 800 mg/kgBB. Untuk kelompok kontrol negatif berada pada indeks gula darah normal (75-150 mg/dL). Dan pada kelompok kontrol positif berada dalam keadaan hiperglikemik karena tidak berikan perlakuan dengan ekstrak daun bidara.

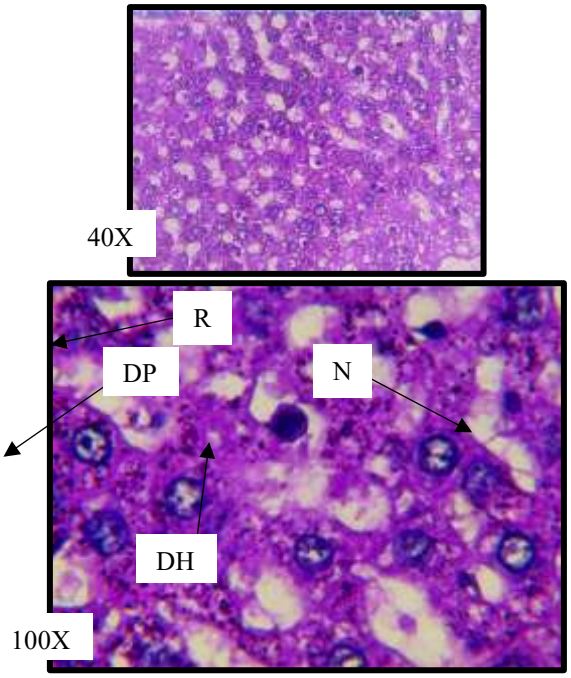
Tabel 1. Hasil Interpertasi Kerusakan Sel Hepar Tiap Kelompok

Kelompok Hewan Uji	Jumlah Sampel	Klasifikasi Perubahan Sel			
		Normal	Deg. Parenkimatosa	Deg. Hidropik	Nekrosis
Kontrol Negatif	5	5	-	-	-
Kontrol Positif	6	-	-	5	1
Perlakuan 1	5	-	2	3	-
Perlakuan 2	6	1	5	-	-
Perlakuan 3	6	6	-	-	-

Sumber: Hasil pengamatan preparat histopatologi hepar pewarnaan Hematoxylin-Eosin (HE) di bawah mikroskop, 2025



Gambar 2. Histopatologi Hepar Kelompok Kontrol Negatif
Sumber: Dokumentasi pribadi peneliti, 2025.
Keterangan, SH: Sel hepatosit sehat; PD: Pembuluh darah



Gambar 3. Histopatologi Hepar Kelompok Kontrol Positif

Sumber: Dokumentasi pribadi peneliti, 2025.

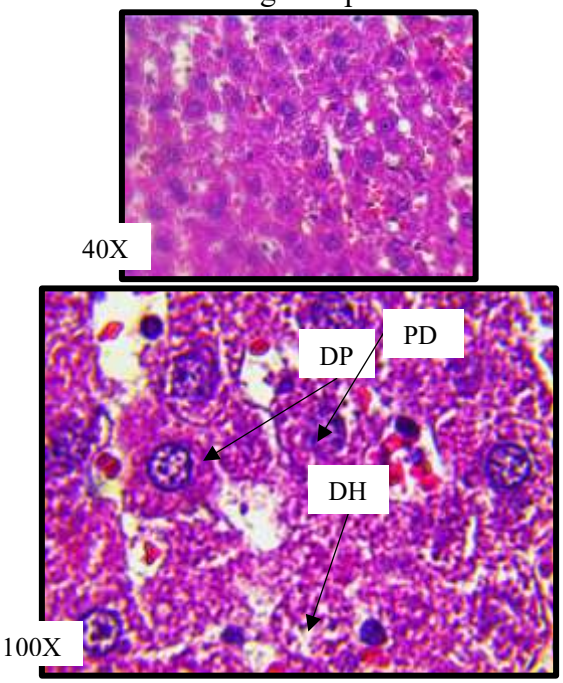
Keterangan, DP: Degenerasi parenkimatosa; DH: Degenerasi hidropik; N: Nekrosis; R: Sel radang

Pada kelompok kontrol negatif yang ditunjukkan oleh Gambar 1, tikus putih tidak diberikan perlakuan dan hanya diberi pakan BR-1 dan *aquades* selama masa penelitian dan didapatkan pada gambaran histopatologi hepar sampel menunjukan sel hepatosit sehat dengan berbentuk bulat hingga oval dan inti yang memadat serta zat kromatin yang masih tampak tebal, ditemukan juga adanya sinusoid yang ditunjukan oleh gambaran lempeng-lempeng kapiler.[19]

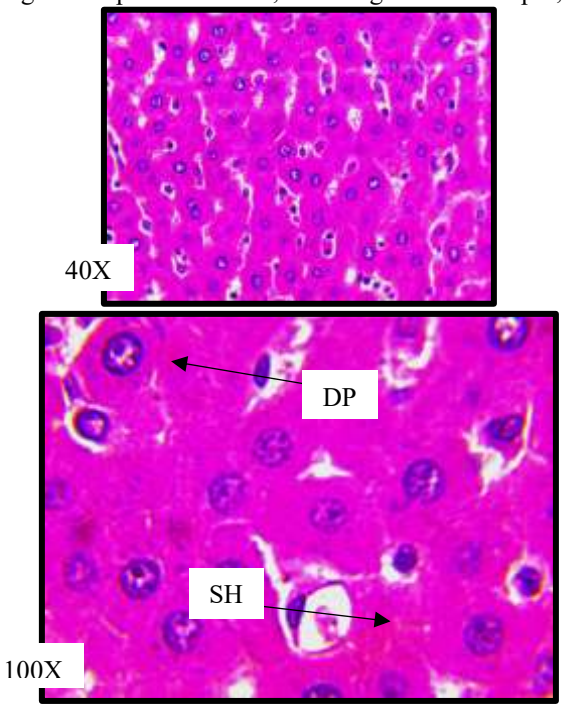
Kelompok kontrol positif yang diinduksi aloksan dosis 150 mg/kgBB dengan parameter glukosa darah puasa yang mengalami hiperglikemia didapatkan gambaran histopatologi kerusakan pada Gambar 2 berupa degenerasi hidropik dan nekrosis. Gambaran histopatologi hepar ini juga menunjukan adanya perbedaan yang signifikan dengan kelompok-kelompok sampel lain dengan hasil $p<0,05$, hal ini membuktikan bahwa kerusakan terberat terjadi pada kelompok kontrol positif. Penampakan degenerasi hidropik digambarkan sebagai manifestasi awal pada kerusakan hepatosit. Degenerasi hidropik menunjukkan adanya vakuola-vakuola jernih kecil dalam sitoplasma yang memucat dan terjadi pembengkakan sel akibat akumulasi cairan berlebih dalam hepatosit.[19] Gambaran nekrosis adalah perubahan morfologi sebagai akibat degradasi progresif oleh enzim-enzim pada sel-sel yang mengalami jejas. Nekrosis pada sel hepar terjadi pada saat jaringan mengalami hipoksia atau masuknya benda asing yang dianggap racun. Adanya racun ini, membentuk reaksi ROS (*reactive oxygen species*) dan menyebabkan stres oksidatif.[20,21]

Pemberian ekstrak daun bidara pada kelompok perlakuan 1 dengan dosis 200 mg/kgBB memperlihatkan gambaran kerusakan pada Gambar 3 nekrosis terhitung dalam jumlah yang sedikit. Pada kelompok perlakuan 2 yang diberi ekstrak daun bidara 400 mg/kgBB mendapatkan gambaran histopatologi hepar pada Gambar 4 yang berbeda secara signifikan dengan kelompok kontrol negatif. Gambaran perbedaan histopatologi kelompok perlakuan 2 jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan 1 tidak memperlihatkan adanya perbedaan yang signifikan. Pada tampilan histopatologi didapatkan juga adanya sel-sel hepatosit normal dan terdapat gambaran sel yang mengalami degenerasi hidropik. Penggunaan dosis 1 (200 mg/kgBB) dan dosis 2 (400 mg/kgBB) ini juga digunankan pada penelitian terdahulu oleh Abubakar dkk (2018), dengan menggunakan hewan coba tikus yang diinduksi aloksan,

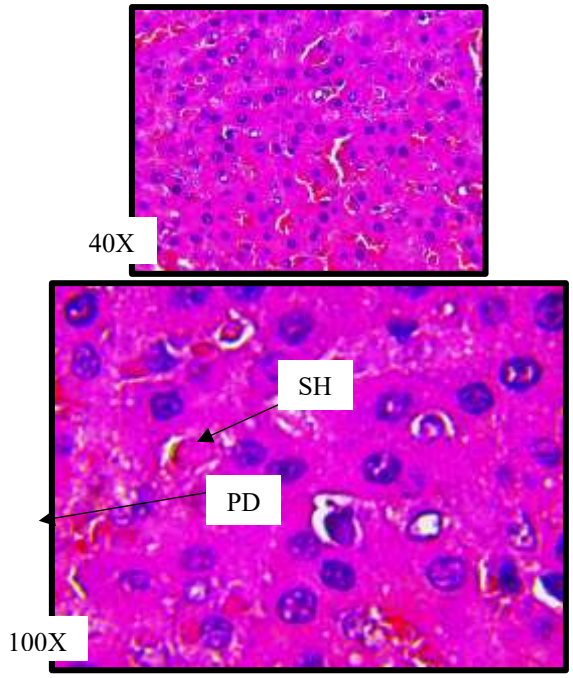
mengemukakan bahwa kandungan dalam daun bidara dapat memberikan efek hepatoprotektif terhadap kerusakan jaringan hepar akibat diabetes.(Abubakar et al., 2018) Adanya kandungan fenolat dan flavonoid pada daun bidara, berperan penting saat terjadinya mekanisme hepatoprotektif pada kerusakan inflamasi organ hepar.[22,23]



Gambar 4. Histopatologi Hepar Kelompok Perlakuan 1
Sumber: Dokumentasi pribadi peneliti, 2025
Keterangan, DP: Degenerasi parenkimatosa; DH: Degenerasi hidropik; PD: Pembuluh darah



Gambar 5. Histopatologi Hepar Kelompok Perlakuan 2
Sumber: Dokumentasi pribadi peneliti, 2025.
Keterangan, SH: Sel hepatosit sehat; DP: Degenerasi parenkimatosa



Gambar 6. Histopatologi Hepar Kelompok Perlakuan 3

Sumber: Dokumentasi pribadi peneliti, 2025.

Keterangan, SH: Sel hepatosit sehat; PD: Pembuluh darah

Gambaran histopatologi sel hepar kelompok perlakuan 3 pada **Gambar 5** yang diberi ekstak daun bidara 800 mg/kgBB memperlihatkan tampilan seperti gambaran kelompok kontrol negatif. Hal ini dibuktikan juga pada pembuktian analisis *Post Hoc* dan didapatkan p=0,802 (p>0,05) untuk perbandingan kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan 3, dimana saat ditarik kesimpulannya bahwa hanya kelompok perlakuan 3 saja yang tidak mempunyai perbedaan signifikan dengan kelompok kontrol negatif. Pada histopatologi organ hepar, didapatkan bahwa sudah tidak ada gambaran degenerasi hidropik dan nekrosis pada lapang pandang preparat, serta gambaran degenerasi parenkimatosa sudah mulai jarang saat dilihat di preparat. Hal ini membuktikan bahwa dosis ekstrak daun bidara 800 mg/kgBB memberikan gambaran jaringan yang normal pada kerusakan histopatologi sel hepar akibat kondisi hiperglikmia. Kandungan dalam ekstrak daun bidara berperan sebagai antioksidan untuk menangkal radikal bebas yang dapat merusak jaringan organ hepar. Kerusakan yang ditimbulkan oleh zat aloksan, sebagai senyawa toksik, mengakibatkan kerusakan pada sel β pankreas yang dapat mengakibatkan komplikasi pada jaringan hepar dan mengakibatkan peradangan pada sel hepatosit hepar.[24,25] Penelitian terbaru oleh Mohammed (2023) dengan menggunakan tikus yang diinduksi aloksan dan diberi pengobatan ekstrak bidara arab (*Ziziphus spina-christi L.*) dosis tinggi, menyimpulkan bahwa kandungan dalam daun bidara arab mampu memperbaiki kerusakan jaringan organ hepar, selain itu pada penelitian ini pun memberikan hasil bahwa terjadi reduksi kadar gula darah pada tikus model diabetes.[26]

Penelitian oleh Javed dkk (2022), membuktikan bahwa terdapat potensi aktivitas antioksidan pada ekstrak daun bidara yang berguna untuk menangkal adanya radikal bebas pada kondisi kerusakan jaringan akibat penyakit metabolik.[25] Pernyataan ini didukung oleh studi literatur yang dilakukan oleh Wahyudi dkk (2022), dimana senyawa saponin, flavonoid, tanin, dan fenolat pada daun bidara berperan penting atas aksi antioksidan yang signifikan.[23]

Ekstrak daun bidara juga ditemukan mempunyai efek perbaikan pada kondisi hiperglikemia dengan terjadinya mekanisme penghambatan enzim di saluran pencernaan yang memecah karbohidrat menjadi glukosa, yaitu α-Glukosidase dan α-Amilase. Jika aktivitas enzim α-Amilase di blokir maka akan tercegah proses pencernaan karbohidrat dan sebagai

akibatnya mengurangi jumlah glukosa dalam plasma darah.[23] Mekanisme kerusakan hati pada diabetes melitus terjadi saat resistensi insulin menyebabkan adiposit perifer mengalami lipolisis. Asam lemak bebas kemudian dilepaskan ke aliran darah dan akhirnya terakumulasi di hati. Pada saat yang sama, adipositokin melepaskan *tumor necrosis factor-α* dan leptin, memperburuk kerusakan hepatosit dengan meningkatkan stres oksidatif di mitokondria. Aksi gabungan dari stres oksidatif mitokondria, hiperinsulinemia dan hiperglikemia menghasilkan radikal bebas atau *reactive oxygen species* (ROS) dan protein amiloid β yang menyebabkan terjadinya perlemakan hati non-alkohol atau *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD). Adanya senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid, fenolat, saponin, dan tanin pada daun bidara dapat menangkap radikal bebas dan protein amiloid β, sehingga terjadi regenerasi pada organ hepar yang mengalami kerusakan.[27, 23]

Kesimpulan

Adanya perbedaan histopatologi hepar tikus Wistar antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan 1 dan kelompok perlakuan 2. Serta, kelompok perlakuan 3 tidak memiliki perbedaan histopatologi hepar dengan kelompok kontrol negatif. Dosis paling efektif daun bidara yang dapat memperlihatkan gambaran normal sel hepar adalah 800 mg/kgBB pada kelompok perlakuan 3. Adanya perubahan kadar gula darah sebelum diberi aloksan dan setelah diberi aloksan, serta adanya perubahan kadar gula darah setelah diberi ekstrak daun bidara pada kelompok perlakuan 1 yang diberi dosis 200 mg/kgBB, kelompok perlakuan 2 yang diberi dosis 400 mg/kgBB, dan kelompok perlakuan 3 yang diberi dosis 800 mg/kgBB.

Bagi peneliti selanjutnya, disarankan untuk melakukan uji klinis pada manusia, memperbesar jumlah sampel, serta mengisolasi senyawa aktif utama dalam daun bidara untuk mengetahui mekanisme hepatoprotektif yang lebih spesifik. Bagi tenaga kesehatan, disarankan untuk mempertimbangkan ekstrak daun bidara sebagai terapi komplementer bagi penderita diabetes melitus dengan tetap melakukan pengawasan medis. Bagi masyarakat, disarankan untuk memanfaatkan daun bidara sebagai pengobatan tradisional yang relatif aman namun tetap diimbangi dengan pola hidup sehat dan tidak meninggalkan pengobatan konvensional. Bagi pemerintah, disarankan untuk mendukung pengembangan fitofarmaka berbasis daun bidara sebagai obat herbal terstandar serta memberikan edukasi kepada masyarakat tentang manfaat dan cara pengolahan tanaman herbal yang benar.

Referensi

Abubakar, S. M., Umar, S. A., Alexander, I., Abubakar, N., & Abdulazeez, M. A. (2018). Evaluation of Hypoglycaemic , Hypolipidaemic and Non Toxic Effect of Hydro-Methanolic Extracts Of Ziziphus Mauritiana , Ziziphus Spina Christi Fruit And Glibenclamide on Alloxan Induced Diabetic Rats. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, *8*(3), 82–92.

Akhtar, N., Ijaz, S., Khan, H. M. S., Uzair, B., Khan, B. A., & Khan, B. A. (2016). Ziziphus mauritiana Leaf Extract Emulsion for Skin Rejuvenation. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, *15*(5), 929–936. https://doi.org/10.4314/tjpr.v15i5.5

Ashri, N. H. (2016). *Uji Aktivitas dan Identifikasi Senyawa Kimia Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Bidara (Ziziphus spina-christi L) terhadap Beberapa Bakteri Patogen*. Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar.

Bintoro, A., Ibrahim, A. M., & Situmeang, B. (2017). Analisis Dan Identifikasi Senyawa Saponin Dari Daun Bidara (Ziziphus mauritania L.). *Jurnal ITEKIMA*, *2*(1), 84–94.

Dewi, Y. F., Anthara, M. S., & Dharmayudha, A. A. G. O. (2014). Efektifitas Ekstrak Daun Sirih Merah (Piper crocatum) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Jantan (Rattus novergicus) Yang Di Induksi Aloksan. *Buletin Veteriner Udayana*, *6*(1).

Dubey, K., Dubey, R., Gupta, R. A., & Gupta, A. K. (2018). Anti-Diabetic and Antioxidant Potential of Saponin Extract of Leaves of Ziziphus Mauritiana. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, *8*(6), 124–128.

Hamzah, D. F. (2019). Analisis Penggunaan Obat Herbal Pasien Diabetes Mellitus Tipe II di Kota Langsa. *JUMANTIK (Jurnal Ilmiah Penelitian Kesehatan)*, *4*(2), 168. https://doi.org/10.30829/jumantik.v4i2.5057

Hutajulu, P. J. V. (2013). *Pengaruh Intervensi Psikoedukasi Melalui Media Audio-Visual Terhadap Penurunan Derajat Kecemasan pada Pasien Penyakit Jantung Koroner (PJK) di Kota Bandung*. Universitas Kristen Maranatha.

IDF Diabetes Atlas IDF Diabetes Atlas. (2021).

Ighodaro, O. M., Adeosun, A. M., & Akinloye, O. A. (2017). Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies. *Medicina (Lithuania)*, *53*(6), 365–374. https://doi.org/10.1016/j.medici.2018.02.001

Isdadiyanto, S., Pratiwi, A. R., & Mardiati, S. M. (2022). Indeks Hepatosomatic Rattus norvegicus Hiperlipidemia Setelah Paparan Ekstrak Etanol Daun Azadirachta indica. *Buletin Anatomi Dan Fisiologi*, *7*, 11.

Javed, M., Bibi, R., Nazir, K., & Hussain, S. (2022). Phytochemistry of Ziziphus Mauritiana; its Antioxidant and Antimicrobial Potential. *Advancements in Life Sciences*, *9*(2), 157–162.

Khairinnisa, A., & Yusmaini, H. H. (2020). Perbandingan Penggunaan Glibenclamid-Metformin dan Glimepirid-Metformin Terhadap Efek Samping Hipoglikemia Pasien Diabetes Melitus Tipe-2 di Kota Tangerang Selatan Bulan Januari – Oktober Tahun 2019. *SENSORIK*, *DM*, 147–154.

Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2017). *Robbins Basic Pathology (Robbins Pathology)* (10th ed.). Elsevier.

Kumar, V., Abbas, A. K., Aster, J. C., & Deyrup, A. T. (2022). *Robbins & Kumar Basic Pathology (Robbins Pathology)* (11th ed.). Elsevier.

Lestari, Zulkarnain, & Sijid, S. A. (2021). Diabetes Melitus: Review Etiologi, Patofisiologi, Gejala, Penyebab, Cara Pemeriksaan, Cara Pengobatan dan Cara Pencegahan. *UIN Alauddin Makassar*, *November*, 237–241.

Maulina, M. (2018). Zat-Zat yang Mempengaruhi Histopatologi Hepar. In Eriyanto (Ed.), *Unimal Press* (1st ed., Vol. 1).

Mohammed, A., Abdulrasak, M. A., Musa, A. L., Liman, J. H., Israel, E., Harry, U., Ozisalami, I., Usman, D., & Dickson, O. (2023). Anti-hyperglycaemic and selected organ protective effects of Ziziphus spina-christi hydroethanol leaf extract in alloxan induced diabetic rats. *Gadau Journal of Pure and Allied Sciences*, *2*(2), 146–155. https://doi.org/10.54117/gjpas.v2i2.102

Nisa, N. F. (2018). *Pengaruh Kombinasi Ekstrak Daun Mangifera indica L. Dan Daun Syzygium polyanthum Terhadap Kadar Hdl Pada Rattus novergicus Diabetes*. University of Muhammadiyah Malang.

Organization, W. H. (2022). *Noncommunicable Diseases*. https://www.who.int/newsroom/factsheets/detail/noncommunicable-diseases

Parisa, N. (2016). Efek Ekstrak Daun Salam pada Kadar Glukosa Darah. *JK Unila*, *1*, 404–408.

Putri, R. I. (2015). Faktor Determinan Nefropati Diabetik pada Penderita Diabetes Melitus di RSUD DR. M. Soewandhie Surabaya. *Jurnal Berkala Epidemiologi*, *3*(1), 109–121.

Qaid, M. M., & Abdelrahman, M. M. (2016). Role of insulin and other related hormones in energy metabolism—A review. *Cogent Food and Agriculture*, *2*(1). https://doi.org/10.1080/23311932.2016.1267691

Rashid, Z. M., Nasir, N. A. M., & Aziz, N. (2018). Biochemical Analysis and α-Glucosidase

Inhibition of Ziziphus mauritiana (Bidara) Immature Leaves Extracts. *Universiti Sultan Zainal Abidin Malaysia*, *9*(1S), 43–53.

RI, K. K. (2020). Infodatin Tetap Produktif, Cegah, dan Atasi Diabetes Melitus 2020. In *Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI*. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI.

Rudini, M., Kuswanto, E., & Yudistiro, M. K. (2021). Pengaruh Ekstrak Daun Tanaman Bidara (Ziziphus mauritiana) Terhadap Hispatologi Hati Mencit (Mus musculus) Yang Diberi Alkohol. *Organisms: Journal Of Biosciences*, *1*(2), 107–114.

Wahyudi, W., Putri, H. L., Hasanah, N., & Sitorus, R. A. H. (2022). Studi Literatur: Daun Bidara (Ziziphus Mauritiana) Sebagai Herbal Indonesia Dengan Berbagai Kandungan Dan Efektivitas Farmakologi. *FARMANESIA*, *9*(1), 22–27.