

EFEK KOMBINASI EKSTRAK ETANOL MESOKARP SEMANGKA (*Citrullus lanatus* T.) DAN BAWANG PUTIH (*Allium sativum* L.) TERHADAP HISTOPATOLOGI HEPAR TIKUS DIABETES

Tian Day Rantika¹, Ikhwan Yuda Kusuma², Dina Febrina³

tiandayrantika987@gmail.com¹, ikhwanyudakusuma@uhb.ac.id², dinafebrina@uhb.ac.id³

Universitas Harapan Bangsa

ABSTRAK

Mesokarp semangka (*Citrullus lanatus* T) mengandung senyawa fenolik dan bawang putih (*Allium Sativum* L) mengandung *allicin* yang dinilai memiliki potensi menurunkan gula darah dan memperbaiki kerusakan hepar pada gambaran histopatologi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektifitas kombinasi mesokarp semangka (*Citrullus lanatus* T) dan bawang putih (*Allium sativum* L) terhadap gambaran histopatologi hepar tikus diabetes. Hewan percobaan yang digunakan yaitu 30 tikus jantan dengan perlakuan uji selama 14 hari. Penelitian ini merupakan penelitian *true experimental laboratories* yang dibagi menjadi 6 kelompok dimana kelompok N merupakan kelompok normal, kelompok K- sebagai kontrol negatif yang diberi Na- CMC 0,5%, kelompok K+ sebagai kontrol positif yang diberikan glibenklamid 0,09 mg/200 gram BB tikus, kelompok P1 sebagai perlakuan pertama yang diberikan kombinasi ekstrak mesokarp semangka dosis 300 mg/KgBB dan bawang putih dosis 600 mg/KgBB, kelompok P2 sebagai perlakuan kedua yang diberikan kombinasi ekstrak mesokarp semangka dosis 400 mg/KgBB dan bawang putih dosis 500 mg/KgBB, kelompok P3 sebagai perlakuan ketiga yang diberikan kombinasi ekstrak mesokarp semangka dosis 500 mg/KgBB dan bawang putih dosis 400 mg/KgBB. Pengambilan organ dilakukan pada hari ke 15 yang kemudian dilanjutkan pembuatan preparat dengan pewarnaan menggunakan *Hematoxylin Eosin* (HE) dan dilanjutkan pemeriksaan menggunakan mikroskop cahaya dengan pembesaran lemah, pembesaran sedang, dan pembesaran kuat. Berdasarkan analisis hasil pengujian menggunakan uji *Kruskal Wallis* terjadi perbedaan signifikan ($p < 0,005$) yaitu pada kombinasi dosis 500:400 dimana dosis tersebut efektif dalam perbaikan kerusakan histopatologi hepar tikus diabetes yang diinduksi aloksan.

Kata Kunci : Diabetes, Mesokarp Semangka, Bawang Putih, Histopatologi Hepar, Aloksan.

PENDAHULUAN

Diabetes melitus yaitu penyakit degeneratif terbesar kedua di Indonesia dengan faktor terbesar disebabkan oleh obesitas, dan aktivitas fisik yang rendah (Istianah et al., 2020). Kondisi diabetes yang serius dan kronis dapat mengakibatkan hiperglikemia dimana tubuh tidak bisa memproduksi hormon insulin atau tidak bisa menggunakan insulin yang dihasilkannya secara efektif (IDF, 2019). Hiperglikemia dapat memicu terjadinya stres oksidatif, dimana stres oksidatif merupakan kondisi oksidan dengan antioksidan tidak seimbang, sehingga menyebabkan pembentukan radikal bebas dalam tubuh (Mohamed et al., 2016). Kondisi ini dapat memicu kerusakan pada hepar (Manna et al., 2010).

Kerusakan hepar secara histologi ditandai adanya perubahan seluler, yaitu berupa perubahan reversibel dan ireversibel (Maulina, 2018). Pola kerusakan sel reversibel diamati dengan pemeriksaan mikroskopik berupa pembengkakan sel (degenerasi hidropik) dan perlemakan (steatosis), jika kerusakan yang terjadi cukup berat dan kronis, maka sel tidak bisa lagi mengkompensasi dan melangsungkan metabolisme, sehingga terjadi perubahan

ireversibel berupa nekrosis (Maulina, 2018). Penilaian nekrosis jaringan hepar, suatu preparat dikatakan normal bila terdapat sel yang nekrosis sebesar 0-10% dari seluruh sel dalam daerah sentrilobuler (Maulina, 2018).

Penggunaan obat-obat antidiabetes bisa menyebabkan terjadinya efek samping yang tidak diinginkan seperti sakit kepala, pusing, dan mual (Prameswari dan Widjanarko, 2014). Sehingga perlu adanya alternatif lain yaitu menggunakan bahan alam yang mengandung antioksidan. Antioksidan adalah senyawa yang dapat menangkap radikal bebas, karena bisa menyumbangkan satu elektronnya (Rahmi, 2017). Mekanisme pemberian antioksidan yaitu menghambat produksi radikal bebas intraseluler atau meningkatkan kemampuan enzim pertahanan terhadap radikal bebas untuk mencegah munculnya stres oksidatif dan komplikasi vaskular terkait diabetes (Prawitasari, 2019).

Aktivitas antioksidan dapat ditimbulkan oleh berbagai macam senyawa salah satunya yaitu senyawa fenolik yang dibagi menjadi sub kelompok asam fenolat, flavonoid, tanin, dan stabilen berdasarkan jumlah gugus fenolik hidroksil yang melekat dan elemen struktural yang menghubungkan cincin benzen. Kulit semangka (*Citrullus lanatus* T.) memiliki senyawa fenolik yang bekerja dengan cara menghambat proses oksidasi oleh radikal bebas dengan menghambat inisiasi atau propagasi, sehingga dapat mencegah dua kerusakan oksidatif dalam tubuh manusia. Disisi lain, bawang putih memiliki antioksidan berupa senyawa allicin yang termasuk senyawa organosulfur bekerja dengan cara meningkatkan sekresi insulin dan menurunkan level glukosa plasma, memiliki aktivitas insulinotropik dibandingkan dengan hipoglikemik (Rohman et al., 2019).

Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa pada ekstrak kulit semangka pada dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB dinilai dapat memberikan efek antidiabetes dan dinilai efektif pada dosis 400 mg/kgBB. Kemudian penelitian lainnya menyatakan bahwa ekstrak bawang putih efektif pada dosis 0,5 gram/kgBB terjadi penurunan kadar glukosa tikus yang diinduksi STZ (Pambelo, 2021).

Berdasarkan uraian latar belakang diatas kedua tanaman memiliki aktivitas sebagai antidiabetes dengan dosis yang bervariasi sehingga diharapkan pemberian kombinasi ekstrak etanol mesokarp semangka dan ekstrak etanol bawang putih dapat membantu perbaikan kerusakan hepar. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian terhadap kombinasi kedua tanaman tersebut.

METODOLOGI

a. Pembuatan ekstrak etanol mesokarp semangka dan ekstrak etanol bawang putih

Kulit buah semangka bagian mesokarp yang segar dicuci sampai bersih, lalu di potong dan dikeringkan menggunakan oven, lalu dibuat serbuk dengan bantuan blender. Selanjutnya sebanyak 1 kg serbuk yang telah halus dan kering, dimaserasi dengan 10 liter etanol 70. Maserat disaring dengan kertas saring untuk memisahkan residu dan filtratnya. selanjutnya filtrat diuapkan pelarutnya dengan rotary evaporator pada suhu 50°C dan waterbath agar diperoleh ekstrak kental.

b. Penapisan senyawa flavonoid

Sebanyak 0,5 gram ekstrak kental dimasukkan kedalam tabung reaksi, ditambahkan 5 mL etanol lalu dipanaskan selama 5 menit. Tambahkan 10 tetes HCl pekat dan 0,2 gram serbuk Mg. Jika positif mengandung flavonoid warna berubah menjadi merah coklat (DepKes RI, 1989)

c. Penapisan senyawa fenolik

Sebanyak 1 gram ekstrak kental ditambahkan 10 mL etanol 70% lalu ditambahkan 2 tetes larutan FeCl₃ 5%. Jika positif mengandung fenolik larutan akan berwarna hijau atau biru tua. (DepKes RI, 1989).

d. Pembuatan larutan suspensi Na-CMC

Na-CMC 1%, ditimbang Na-CMC sebanyak 1 gram dimasukkan sedikit demi sedikit ke dalam 50 mL akuades panas (suhu 70 °C) sambil diaduk lalu dicukupkan dengan air hingga 100 mL (Djuwarno dan Abdulkadir, 2019).

e. Pembuatan larutan aloksan 150 mg/kgBB

Aloksan sebanyak 819 mg dilarutkan dalam 70 mL NaCl 0,9%. Larutan ini diinjeksikan secara intraperitoneal pada hewan uji.

f. Pembuatan larutan uspense glibenklamid

Glibenklamid 5 mg sebagai kontrol positif, dengan pemberian dosis pada tikus dikonversikan berdasarkan perhitungan konversi dosis. Glibenklamid diberikan dengan dosis untuk manusia yaitu 5 mg, untuk tikus konversi dosis adalah $0,018 \times 5 \text{ mg} = 0,09 \text{ mg}/200 \text{ gr BB tikus}$. Sehingga dosis yang diberikan sebanyak 0,09 mg (Pongoh et al., 2020)

g. Pembuatan suspensi ekstrak etanol mesokarp semangka

Ditimbang ekstrak kental sebanyak 0,5 gram lalu dimasukkan kedalam lumpang dan ditambahkan sedikit demi sedikit suspensi Na-CMC 0,5% sebanyak 100 mL

h. Pembuatan suspensi ekstrak etanol bawang putih

Ditimbang ekstrak kental 0,5 gram kemudian dimasukkan ke lumpang dengan ditambahkan sedikit demi sedikit suspensi Na-CMC 0,5% sebanyak 100 mL.

i. Pengelompokan hewan uji

Kelompok uji	Keterangan
Kelompok 1	Kontrol normal tanpa perlakuan
Kelompok 2	Kontrol negatif (tikus diberikan CMC Na 0,5%).
Kelompok 3	Kontrol positif (tikus diberikan glibenklamid 0,09 mg/200 gram BB tikus).
Kelompok 4	Tikus diberikan kombinasi ekstrak etanol mesokarp semangka dosis 300 mg/kg BB dan ekstrak etanol bawang putih dengan dosis 600 mg/kg BB tikus.
Kelompok 5	Tikus diberikan kombinasi ekstrak etanol mesokarp semangka dosis 400 mg/kg BB dan ekstrak etanol bawang putih dengan dosis 500 mg/kg BB tikus.
Kelompok 6	Tikus diberikan kombinasi ekstrak etanol mesokarp semangka dosis 500 mg/kg BB dan ekstrak etanol bawang putih dengan dosis 400 mg/kg BB tikus.

j. Uji histopatologi

Semua tikus dibedah pada hari ke-15 untuk pengambilan organ dan preparasi histopatologi. Hati tikus difiksasi dalam formalin minimal selama 12 jam, kemudian dimasukkan ke dalam larutan xylol selama kurang lebih 2 menit. Organ hepar kemudian direhidrasi dalam seri alkohol (70, 80, 90, 95, dan 100%) selama 30 menit lalu dibersihkan dengan xilena selama 1,5 jam sampai warna xilena pucat, kemudian dibersihkan dengan xilena/parafin pengganti (masing-masing 3:1, 1:1, dan 1:3, v/v) selama 30 menit dalam oven pada suhu 45-50 °C. Kemudian, organ hepar diinfiltirasi dengan parafin keras dua kali sehari dan dibenamkan dalam parafin. Bagian dari sampel tertanam ini dipotong dan diwarnai dengan eosin (Widyatmaka dan Ismail, 2020). Preparat dianalisis di bawah mikroskop cahaya.

Parameter	Skor Kerusakan				
	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)
Nekrosis	0	1			
Vakuolisasi	0	1			
Dilatasi sinusoid	0	1			
Jumlah sel inflamasi	0	1	2	3	4

Keterangan:

skor 0: tidak ada

skor 1: ada dan ringan

skor 2: sedang

skor 3: parah

skor 4: sangat parah

HASIL DAN PEMBAHASAN

a. Pembuatan ekstrak

Bagian semangka yang digunakan adalah mesokarp yang terdapat pada kulit buah semangka berwarna putih sedangkan bawang putih yang digunakan yaitu dagingnya. Sebanyak 1 kg mesokarp semangka dan 2 kg bawang putih masing-masing bagiannya dibersihkan, lalu di potong-potong diletakkan di atas tempat pengeringan dan ditutup menggunakan kain hitam dijemur pada panas matahari sambil dibalik hingga menjadi kering. Pengeringan dilakukan selama 5-6 hari, lalu dihancurkan menggunakan blender. Kemudian serbuk simplisia mesokarp semangka sebanyak 400 g dan bawang putih sebanyak 600 g dimaserasi dengan 2000 mL etanol 70%. Selama 6 jam pertama maserat sesekali diaduk, setelah itu didiamkan selama 18 jam. Maserat disaring dengan kertas saring untuk memisahkan endapan dan filtratnya. Kemudian residunya dimaserasi ulang dengan pelarut etanol 70% kemudian setiap filtrat hasil maserasi digabungkan kemudian diuapkan pelarutnya dengan rotary evaporator dan waterbath sehingga didapatkan ekstrak kental (Amin et al., 2021). Dihasilkan ekstrak kental mesokarp semangka sebanyak 65gram dari bahan baku simplisia kering 400gram dengan rendemen sebesar 16,25% dan bawang putih sebanyak 90gram dari bahan baku simplisia kering 600 dengan rendemen sebesar 15%.

b. Penapisan senyawa flavonoid dan senyawa fenolik

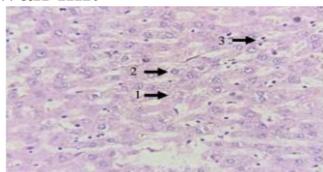
No	Pengujian fitokimia	Indikator	Hasil	Keterangan
1	Flavanoid	Merah Coklat	+	Merah coklat
2	Fenolik	Hijau atau biru tua	+	Biru tua

Hasil menunjukkan bahwa ekstrak mesokarp semangka mengandung senyawa flavanoid dengan terbentuknya warna merah setelah ditambahkan Mg dan HCl. Penambahan logam Mg dan HCl bertujuan untuk mereduksi inti benzopiron yang terdapat dalam struktur flavonoid (Ergina, 2014). Hasil menunjukkan bahwa ekstrak bawang putih mengandung senyawa fenolik yang ditandai dengan warna hijau sampai biru kehitaman setelah pemberian $FeCl_3$.

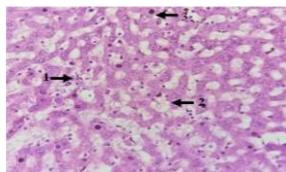
c. Uji histopatologi

1) Hasil gambaran histopatologi hepar

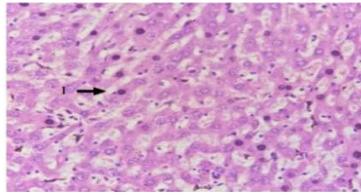
Gambaran histopatologi hepar dilihat melalui mikroskop cahaya dengan pembesaran lemah (40x), perbesaran sedang (100x) dan pembesaran kuat (400x). Hasil penelitian dari pemberian kombinasi ekstrak mesokarp semangka dan ekstrak bawang putih terhadap perubahan histopatologi hati tikus putih jantan yang diinduksi aloksan dapat dilihat pada gambar dibawah ini:



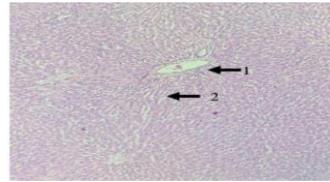
Gambar 1. Gambaran histopatologi hepar tikus kelompok 1



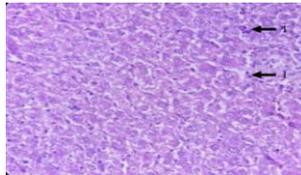
Gambar 2. Gambaran histopatologi hepar tikus kelompok 2



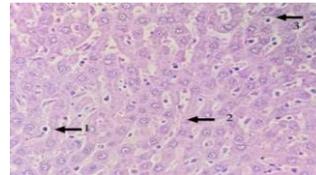
Gambar 3. Gambaran histopatologi hepar tikus kelompok 3



Gambar 4. Gambaran histopatologi hepar tikus kelompok 4



Gambar 5. Gambaran histopatologi hepar tikus kelompok 5



Gambar 6. Gambaran histopatologi hepar tikus kelompok 6

Keterangan:

1 : Nekrosis

2 : Vakuolisasi

3 : Peradangan atau inflamasi

Pada kelompok kontrol negative (K-) yang ditemukan nekrosis, vakuolisasi, dilatasi sinusoid dan sel inflamasi yang sedang. Hal ini disebabkan oleh penginduksian aloksan yang dapat menimbulkan keadaan diabetik pada hewan uji dan pada dosis tertentu aloksan sehingga menyebabkan kerusakan jaringan pada organ hati (Etuk, 2010)

Selanjutnya, parameter yang ada di penelitian ini yaitu adanya vakuolisasi terjadi karena kerusakan sel (nekrosis), vakuolisasi sendiri adalah kerusakan dari hepatosit yaitu inti sel dan sitoplasma yang tidak lagi terlihat Parameter gambaran histopatologi yang lain yaitu adanya dilatasi (pembesaran) sinusoid hepatic merupakan tanda kerusakan sinusoid hepatic. Pembesaran sinusoid dari hati tikus diduga karena adanya hepatosit yang mengalami nekrosis (Hayati et al., 2014).

Kemudian parameter yang terakhir pada penelitian ini yaitu adanya sel inflamasi dimana kelompok perlakuan 1 (P1) dan kelompok perlakuan 2 (P2) lebih baik dibandingkan pada kelompok perlakuan 3 (P3). Inflamasi merupakan mekanisme pertahanan tubuh disebabkan adanya respons jaringan terhadap pengaruh-pengaruh merusak baik bersifat lokal maupun yang masuk ke dalam tubuh (Wijaya et al., 2014).

2) Hasil skoring gambaran histopatologi hepar

Kerusakan hepar yang dinilai dari gambaran histopatologi dengan nilai skoring pada hewan uji coba dengan kelompok normal, kelompok Na CMC, kelompok glibenklamid dan kelompok perlakuan yang diberi kombinasi ekstrak semangka (*Citrullus lanatus* T) dan bawang putih (*Allium sativum* L) dapat dilihat pada Tabel di bawah.

Kelompok	Parameter Kerusakan Hati								
	Nekrosis		Vakuolisasi		Dilatasi Sinusoidal		Jumlah Sel Inflamasi		
	Ada	Tidak	Ada	Tidak	Ada	Tidak	Ringan	Sedang	Parah
N	0	5	0	5	0	5	5	0	0
K-	4	1	3	2	4	1	0	5	0

Kelompok	Parameter Kerusakan Hati								
	Nekrosis		Vakuolisasi		Dilatasi Sinusoidal		Jumlah Sel Inflamasi		
	Ada	Tidak	Ada	Tidak	Ada	Tidak	Ringan	Sedang	Parah
K+	2	3	1	4	1	4	2	3	0
P1	2	3	2	3	3	2	2	3	0
P2	4	1	1	4	3	2	2	3	0
P3	4	1	1	4	2	1	0	3	2

Keterangan:

N : Kontrol normal

K- : Kontrol negatif

K+ : Kontrol positif

P1 : Kombinasi ekstrak etanol mesokarp semangka dosis 300 mg/kgBB dan ekstrak etanol bawang putih dosis 600 mg/kgBB tikus

P2 : Kombinasi ekstrak etanol mesokarp semangka dosis 400 mg/kgBB dan ekstrak etanol bawang putih dosis 500 mg/kgBB tikus

P3 : Kombinasi ekstrak etanol mesokarp semangka dosis 500 mg/kgBB dan ekstrak etanol bawang putih dosis 400 mg/kgBB tikus

Hasil analisis histopatologi hepar tikus putih jantan didasarkan pada adanya nekrosis, vakuolisasi, dilatasi sinusoid, dan inflamasi. Nekrosis yaitu bentuk sel mati yang biasanya terjadi bersamaan dengan pecahnya membran plasma. Sel yang mengalami nekrosis dapat dikenali dari bentuk intinya yang mengecil (piknotik), membesar, kabur atau hilang (kariolisis) (Oktafa et al., 2017).

Kelompok perlakuan P1 yang diberikan kombinasi ekstrak etanol kulit semangka dosis 300 mg/kgBB dan ekstrak etanol bawang putih dosis 600 mg/kgBB tikus, menunjukkan 21,4% tikus tidak mengalami nekrosis parah sama dengan kelompok K+ yang digunakan sebagai pembandingan dalam penelitian ini. Sedangkan pada kelompok perlakuan K-, kelompok P2, dan kelompok P3 mengalami kerusakan yang sangat parah sebesar 25,0% tikus. Karakteristik jaringan nekrotik, yang memiliki warna lebih pucat daripada warna normal, kehilangan daya rentang (jaringan menjadi rapuh dan mudah robek), dan memiliki konsistensi yang buruk atau pucat.

Hasil analisis histopatologi hepar tikus pada kelompok normal tidak terjadi Vakuolisasi, pada kelompok kontrol negatif mengalami vakuolisasi pada 3 hewan uji, pada kelompok kontrol positif terdapat 1 hewan uji yang mengalami vakuolisasi, pada kelompok kombinasi ekstrak etanol mesokarp semangka dosis 300 mg/kgBB dan ekstrak etanol bawang putih dosis 600 mg/kgBB tikus terdapat 2 hewan uji yang mengalami vakuolisasi dan pada kelompok Kombinasi ekstrak etanol mesokarp semangka dosis 400 mg/kgBB dan ekstrak etanol bawang putih dosis 500 mg/kgBB tikus Serta kelompok Kombinasi ekstrak etanol mesokarp semangka dosis 500 mg/kgBB dan ekstrak etanol bawang putih dosis 400 mg/kgBB tikus terdapat 1 hewan uji yang mengalami vakuolisasi.

Dilatasi (pelebaran) sinusoid hepar merupakan tanda terjadinya kerusakan sinusoid hepar. Dilatasi sinusoid pada hepar mencit diduga disebabkan oleh adanya hepatosit yang mengalami nekrosis (Hayati et al., 2014). Hepatosit yang mengalami nekrosis memiliki bentuk yang tidak teratur, sehingga susunan hepatosit pada lobulus menjadi tidak teratur pula. Akibatnya, sinusoid yang berbatasan dengan hepatosit menjadi melebar. Pelebaran sinusoid juga dapat disebabkan oleh tingginya kadar toksikan dalam darah yang melalui sinusoid untuk menuju vena sentralis (Madidah, 2017). Sinusoid dapat dengan mudah

mengalami kontak dengan toksikan dari hepatosit. Dinding sinusoid terdiri dari sel-sel endotel. Sinusoid dan hepatosit hanya dibatasi oleh celah subendotel yang mengandung mikrovili dari hepatosit. Hal ini memudahkan kontak antara permukaan hepatosit dengan sinusoid, sehingga memudahkan terjadinya pertukaran senyawa termasuk toksikan.

Hasil analisis histopatologi hepar tikus pada kelompok normal tidak terjadi dilatasi, pada kelompok kontrol negatif mengalami dilatasi pada 4 hewan uji, pada kelompok kontrol positif terdapat 1 hewan uji yang mengalami dilatasi, pada kelompok kombinasi ekstrak etanol mesokarp semangka dosis 300 mg/kgBB dan ekstrak etanol bawang putih dosis 600 mg/kgBB serta kelompok kombinasi ekstrak etanol mesokarp semangka dosis 400 mg/kgBB dan ekstrak etanol bawang putih dosis 500 mg/kgBB tikus terdapat 3 hewan uji yang mengalami dilatasi dan pada kelompok Kombinasi ekstrak etanol mesokarp semangka dosis 500 mg/kgBB dan ekstrak etanol bawang putih dosis 400 mg/kgBB tikus terdapat 2 hewan uji yang mengalami dilatasi.

Radang adalah reaksi jaringan hidup terhadap semua bentuk jejas. Jejas pada proses toksik terjadi karena reaksi antara zat beracun dan molekul pada tubuh baik subseluler maupun seluler (Krysanti dan Widjanarko, 2014). Radang merupakan respon fisiologi lokal terhadap cedera jaringan. Infiltrasi sel radang limfosit pada venasentralis disebabkan karena rusaknya sel endotel yang sangat peka terhadap zat racun, peradangan pada hepar dimulai pada vena sentralis sebagai tempat penampungan darah yang berasal dari arteri hepatica dan vena porta. Semakin lama paparan toksik terjadi maka infiltrasi sel radang akan difusi dan menyebar dari daerah porta ke daerah sentralis (Makiyah dan Khumaisah, 2018).

Hasil analisis histopatologi diketahui berdasarkan parameter kerusakan hati bahwa kejadian nekrosis paling banyak terjadi pada kelompok K-, P2 dan P3 sebanyak 4 sampel (80%), kejadian vakuolisasi paling banyak terjadi pada kelompok K-, sebanyak 3 sampel (60%), kejadian dilatasi sinusoidal paling banyak terjadi pada kelompok K- sebanyak 4 sampel (80%) dan jumlah sel inflamasi paling parah terjadi pada kelompok P3 sebanyak 2 sampel (4%).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan bahwa Pemberian kombinasi ekstrak etanol mesokarp buah semangka dan ekstrak etanol bawang putih dapat dijadikan sebagai antidiabetes dilihat dari penurunan kerusakan pada gambaran histopatologi hepar tikus.

DAFTAR PUSTAKA

- Istianah, I., Septiani, & Dewi, G. K. (2020). Mengidentifikasi Faktor Gizi Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Kota Depok Tahun 2019. *Jurnal Kesehatan Indonesia (The Indonesian Journal Of Health)*, X(2), 72–78.
- Federation, I. D. (2015). *Idf Diabetes Atlas 6th*. In [Htp://Www. Idf.](http://www.idf.org)
- Mohamed, J., Nazratun Nafizah, A. H., Zariyantey, A. H., & Budin, S. B. (2016). Mechanisms Of Diabetes-Induced Liver Damage: The Role Of Oxidative Stress And Inflammation. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 16(2), E132–E141. [Htpps://Doi.Org/10.18295/Squmj.2016.16.02.002](https://doi.org/10.18295/Squmj.2016.16.02.002)
- Manna, P., Das, J., Ghosh, J., & Sil, P. C. (2010). Contribution Of Type 1 Diabetes To Rat Liver Dysfunction And Cellular Damage Via Activation Of Nos, Parp, Ikb α /Nf-Kb, Mapks, And Mitochondria-Dependent Pathways: Prophylactic Role Of Arjunolic Acid. *Free Radical Biology And Medicine*, 48(11), 1465–1484.

- <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.02.025>
- Maulina, M. (2018). Zat-Zat Yang Mempengaruhi Histopatologi Hepar. Unimal Press, 49, 1
- Prameswari, O. M., & Widjanarko, S. B. (2014). Uji Efek Ekstrak Air Daun Pandan Wangi Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Dan Histopatologi Tikus Diabetes Melitus. *Jurnal Pangan Dan Agroindustri*, 2(2), 16–27.
- Rahmi, H. (2017). Review: Aktivitas Antioksidan Dari Berbagai Sumber Buah-Buahan Di Indonesia. *Jurnal Agrotek Indonesia*, 2(1), 34–38. <https://doi.org/10.33661/jai.v2i1.721>
- Prawitasari, D. S. (2019). Diabetes Melitus Dan Antioksidan. *Keluwih: Jurnal Kesehatan Dan Kedokteran*, 1(1), 48–52. <https://doi.org/10.24123/kesdok.v1i1.2496>
- Rohman, D. F., Sri, S. Dan, & Wahjuningsih. (2019). Pengaruh Sari Bawang Putih (*Allium Sativum* L.) Dalam Pengencer Andromed Terhadap Kualitas Semen Kambing Boer Selama Penyimpanan Suhu Kamar.
- Pabelo, A. S. (2021). Pengaruh Ekstrak Bawang Putih (*Allium Sativum*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Dan Gambaran Histopatologi Ginjal Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Yang Diinduksi Streptozotocin. *Jmh Jurnal Medika Utama*, 03(01), 1728–1733.
- Depkes Ri. (1989). *Materia Medika Indonesia (Iv)*. Jilid 1.
- Widyatmaka, M. N., & Ismail, A. (2020). The Effect Of Antlion (*Myrmeleon Sp.*) Extract Towards Histopathology Image Of Pancreas In Diabetic Mice. 10(2), 48–53.
- Amin, A., Riski, R., & Sutamanggala, N. R. (2021). Antioxidant Activity Of Mesocarp Extract Of Watermelon (*Citrullus Lanatus* (Thunb) Matsun & Nakai) Using Abts Method. *Journal Of Pharmaceutical And Medicinal Sciences* 2021, 6(1), 1–5.
- Etuk, E. . (2010). Animals Models For Studying Diabetes Mellitus. *Electrophoresis*, 32(6–7), 782–783. <https://doi.org/10.1002/elps.201000583>
- Hayati, Sunaryo, H., & Syahbandono, T. (2014). Efek Hepatoprotektor Fraksi Etil Asetat Daun Sangitan (*Sambucus Canadensis* L.) Pada Tikus Sprague Dawley The Effect Of Ethyl Acetate Fraction Of The Sangitan Leaves (*Sambucus Canadensis* L.) As Hepatoprotective In Rat. 11(1), 55–61.
- Oktafa, Uswanul S, Heny G, Galih A. F., Nela M. Wahyudi, M., Farida, A., & Pratama, R. (2017). Pengaruh Pemberian Bakteri *Lactobacillus Plantarum* Terhadap Histopatologi Dan Hematologi Ikan Patin Jambal (*Pangasius Djambal*) Yang Diinfeksi Bakteri *Edwardsiella Tarda*. *Jfmr-Journal Of Fisheries And Marine Research*, 01(1), 31–38. <https://doi.org/10.21776/Ub.Jfmr.2017.001.01.6>
- Makiyah, A., & Khumaisah, L. L. (2018). Studi Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih Strain Wistar Yang Diinduksi Aspirin Pascapemberian Ekstrak Etanol Umbi Iles-Iles (*Amorphophallus Variabilis* Bl.) Selama 7 Hari. *Majalah Kedokteran Bandung*, 50(2), 93–101. <https://doi.org/10.15395/mkb.v50n2.1323>
- Wijaya, S. M., Lisdiana, M., & Setiati, N. (2014). Pemberian Ekstrak Benalu Mangga Terhadap Perubahan Histologis Hepar Tikus Yang Diinduksi Kodein. *Journal Of Biology & Biology Education*, 6(2), 105–110. <https://doi.org/10.15294/biosaintifika.v6i2.3103>