

## Efek Pemberian Ekstrak Etanol Daun Mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) Terhadap Struktur Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Jantan Hiperglikemia

### Effects of Neem (*Azadirachta indica* A. Juss) Leaves Ethanol Extract on the Histological Structure of Liver Tissue in Hyperglycemic Male White Rats (*Rattus norvegicus* L.)

Arthi Ridho Wicaksono, Siti Muflichatun Mardiaty\*, Sri Isdadiyanto

Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Matematika, Universitas Diponegoro, Semarang  
Jl. Prof. Jacob Rais, Tembalang, Semarang 50275

\*Email: sitimuflichatunmardiaty@gmail.com

Diterima 13 Januari 2023 / Disetujui 13 April 2023

#### ABSTRAK

Hiperglikemia dapat menyebabkan kondisi diabetes yang dapat merusak struktur histologis jaringan hepar. Mimba (*Azadirachta indica* A.Juss) merupakan tumbuhan obat yang populer di Indonesia. Ekstrak etanol daun mimba mengandung antioksidan flavonoid yang membantu dalam perbaikan jaringan hepar yang rusak. Penelitian ini bertujuan menganalisis efek ekstrak etanol daun mimba dalam perbaikan struktur histologis hepar. Penelitian ini menggunakan desain Rancangan Acak Lengkap (RAL). Tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) sebanyak 18 ekor dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan dan 3 kali perulangan. Penelitian dilaksanakan selama 27 hari. P0 (kontrol normal) tikus normal diberi akuades. P1 (kontrol negatif) tikus kondisi hiperglikemi diberi akuades. P2 (kontrol positif) tikus kondisi hiperglikemi diberi glibenklamid dosis 2.25 mg/kg BB. P3, P4, dan P5 merupakan kelompok tikus hiperglikemi yang diberi perlakuan ekstrak etanol daun mimba dengan dosis 100, 200, dan 400 mg/kg BB. Kondisi hiperglikemi tikus diinduksi dengan pemberian aloksan dosis 120 mg/kgBw. Data penelitian dianalisis menggunakan uji Anova pada signifikansi 95%. Hasil menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun mimba berpengaruh nyata pada diameter hepatosit dan skala kerusakan hepatosit ( $P < 0,05$ ), namun tidak memberikan pengaruh nyata pada hepatosomatik indeks ( $P > 0,05$ ). Kesimpulan penelitian ini adalah pemberian ekstrak etanol daun mimba (*Azadirachta indica* A.Juss) dosis 400mg/KgBB efektif melindungi jaringan hepar tikus putih jantan dari kondisi hiperglikemia akibat induksi aloksan.

*Kata kunci: Hiperglikemia; Azadirachta indica* A.Juss; Hepar; Hepatosit

#### ABSTRACT

Hyperglycemia usually leads to diabetes which is known to be capable of damaging the histological structures of liver tissues. Neem (*Azadirachta indica* A.Juss) is a well-known medicinal plant in various regions. Ethanolic extract of neem leaves contains the antioxidant flavonoid that can help repair damaged liver tissues. The aim of this research was to analyze the healing properties of the neem leaves ethanol extracts to the damaged liver tissues. This research used the Completely Randomized Design (CRD) model with a total of 18 male white rats which were divided into 6 treatment groups and 3 iterations. The research was carried out for 27 days. P0 (Normal control) the group of rats in normal condition were given distilled water. P1 (negative control) the group of rats in hyperglycemic condition were given distilled water. P2 (Positive control) the group of rats in hyperglycemic condition were given glibenclamide with the dose of 2.25 mg/kg Body Weight. P3, P4, and P5 were the group of rats in hyperglycemic conditions who were given neem leaves ethanol extract with doses 100, 200, and 400 mg/Kg Body Weight. The hyperglycemic condition in rats was induced by administration of 120 mg/kgBw of alloxan. The findings from the research were analyzed using the Anova test at a 95% significance rate. The results showed that the administration of neem leaves ethanol extract had a significant effect on hepatocyte diameter and the scale of hepatocyte damage ( $P < 0.05$ ), but did not significantly affect the hepatosomatic index ( $P > 0.05$ ). The conclusion of this study was that the ethanolic

extract of neem leaves with the dose of 400 mg/Kg body weight can indeed effectively protect and repair the damages induced by the alloxan-induced hyperglycemia in male white rats.

**Keywords:** *Hyperglycemia, Azadirachta indica A.Juss, Liver, Hepatocytes*

## PENDAHULUAN

Hiperglikemia adalah kondisi dimana kadar glukosa darah lebih tinggi dari keadaan normal. Status hiperglikemia diberikan saat kadar glukosa darah puasa >125 mg/dL, dan 180 mg/dL 2 jam postprandial (Michelle & Madhu, 2020). Kondisi hiperglikemia bersamaan dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein merupakan karakteristik dari diabetes mellitus. Diabetes mellitus merupakan kelainan metabolik yang sifatnya kompleks. Kondisi ini berasal dari kekurangan sekresi insulin, kurangnya kinerja insulin, atau keduanya. Diabetes mellitus dibagi menjadi dua kelas utama yaitu diabetes tipe satu, dan diabetes tipe dua (Holt, 2017). Diabetes dapat ditangani dengan pemberian obat baik oral maupun suntik. Glibenklamid adalah sulphonylureas generasi kedua yang digunakan untuk perawatan diabetes tipe dua (Laxmi *et al.*, 2009). Obat-obatan sintetik mayoritas memiliki potensi untuk menimbulkan efek samping yang dapat merugikan kesehatan pasien (Wulandari, 2017).

Mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) adalah tanaman obat yang dapat ditemukan di seluruh Indonesia (Endang *et al.*, 2010). Ekstrak daun *Azadirachta indica* dapat berpotensi memiliki peran besar dalam menangani diabetes mellitus tipe dua. Ekstrak daun mimba dapat meningkatkan reaksi molekul-molekul insulin dan protein GLUT4 yang selanjutnya dapat menurunkan tingkat glukosa darah (Satyanarayana, 2015). Daun mimba diketahui mengandung senyawa golongan terpenoid, flavonoid, alkaloid, saponin, tannin (Biu, 2009). Flavonoid memiliki sifat antidiabet dikarenakan perannya sebagai senyawa yang dapat menetralkan radikal bebas. Flavonoid bersifat antioksidan karena gugus hidroksil fenolik (-OH) pada struktur molekulnya. Gugus ini memiliki daya tangkap ROS yang tinggi, dan dapat mengubah ROS menjadi zat yang kurang reaktif, sehingga sel rusak dapat beregenerasi dan jaringan

kembali ke keadaan normal. Flavonoid memiliki kemampuan untuk berikatan dengan logam seperti besi dan tembaga yang dapat menjadi katalis produksi radikal bebas (Repetto & Llesuy, 2006).

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis struktur histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) jantan hiperglikemia setelah perlakuan ekstrak etanol daun mimba yang ditunjukkan dengan perubahan ukuran pada diameter hepatosit, bobot hepar, dan tingkat kerusakan hepatosit. Pemanfaatan Ekstrak etanol daun mimba diharapkan dapat menjadi alternatif untuk obat penyakit diabetes, dan penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan untuk penelitian di bidang obat diabetes berbahan herbal.

## METODE PENELITIAN

Penelitian dilaksanakan selama 6 bulan di Laboratorium Biologi Dasar, Departemen Biologi, Fakultas Sains dan Matematika, Universitas Diponegoro. Ekstrak etanol daun mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) diproses di Laboratorium Terpadu, Universitas Diponegoro, Semarang. Pembuatan preparat histologi organ hepar tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) jantan dilakukan di Laboratorium Riset Fakultas Kedokteran, Universitas Jendral Soedirman, Purwokerto. Pengamatan preparat histologis hepar dilakukan di Laboratorium Kesehatan Hewan, Semarang. Penelitian ini sudah diperiksa oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang dengan No. 101/EC/H/FK-UNDIP/X/2020.

## Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan pada penelitian kali ini meliputi oven, kandang tikus, tempat makan dan minum tikus, timbangan analitik, timbangan pakan tikus, timbangan tikus, gelas ukur, sarung tangan tebal, sarung tangan latex, masker, spuit 1 cc, spuit 3 cc, venoject, jarum gavage, gluco strip, auto-check glukosa darah,

pengukur temperatur dan kelembapan, bak paraffin, dissecting set, botol preparat, jas laboratorium, mikrotom, gelas benda, gelas penutup, mesin tissue processor, mikroskop cahaya, fotomikrograf, kamera, buku log, dan alat tulis.

Bahan yang digunakan pada penelitian ini meliputi daun mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) yang didapat dari lingkungan sekitar Fakultas Sains dan Matematika Universitas Diponegoro. Tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) sejumlah 24 ekor usia 4 minggu dengan bobot badan kisaran 200 gr yang berasal dari rumah percobaan hewan Fakultas Matematika dan MIPA Universitas Negeri Semarang, larutan garam fisiologis, aloksan monohidrat, pakan standar (HI-PRO-VITE A594K), air keran, aquades, alkohol 70%, sekam padi, tisu, kertas label, kapas, kloroform, BNF (buffered neutral formalin) 10%, xylo, toluol, paraffin, pewarna hematoksilin-eosin, dan kanada balsam.

### **Rancangan Penelitian**

Penelitian ini dilakukan dengan desain Rancangan Acak Lengkap (RAL). Total sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah 18 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) jantan. Tikus dibagi menjadi 6 kelompok yang terdiri atas 3 kelompok uji dan 3 kelompok kontrol. Rincian kelompok perlakuan adalah sebagai berikut:

P0: kontrol normal, tikus normal yang diberi akuades 2 ml

P1: kontrol negatif, tikus hiperglikemia yang diberi akuades 2 ml

P2: kontrol positif, tikus hiperglikemia yang diberi glibenklamid dosis 2,25 mg/kg BB

P3: tikus hiperglikemia yang diberi ekstrak etanol daun mimba dosis 100 mg/kg BB

P4: tikus hiperglikemia yang diberi ekstrak etanol daun mimba dosis 200 mg/kg BB

P5: tikus hiperglikemia yang diberi ekstrak etanol daun mimba dosis 400 mg/kg BB

### **Persiapan Ekstrak Daun Mimba (*Azadirachta indica* A. Juss)**

Daun mimba diambil dari lingkungan Fakultas Sains dan Matematika, Universitas Diponegoro. Daun yang diambil berada pada posisi nodus 4-20. Daun selanjutnya dicuci dengan air hingga bersih, lalu dikering-anginkan semalam. Oven digunakan untuk proses pengeringan daun mimba. Proses pengeringan dilakukan pada suhu 45°C selama 3 hari. Daun dibolak-balik di dalam oven setiap pagi dan sore selama 3 hari masa pengeringan. Proses pembuatan ekstrak diawali dengan serbuk daun dimaserasi dengan larutan etanol 70% selama 3x24 jam. Ekstrak kemudian disaring dan dipekatkan menggunakan *vacuum rotary evaporator* pada suhu 50°C (Yogi, 2018).

### **Persiapan Hewan Uji**

Tikus diaklimatisasi selama 8 hari agar dapat beradaptasi dengan lingkungan kandang. Tikus yang sudah diaklimatisasi dipuasakan selama 24 jam dengan tetap diberi air minum *ad libitum*. Pengukuran berat badan dan kadar glukosa darah dilakukan sebelum injeksi aloksan. Pengukuran berat badan dilakukan menggunakan timbangan. Kadar glukosa diukur dengan menggantung sedikit ujung ekor tikus untuk mendapatkan darahnya. Darah lalu diteteskan pada gluco strip dan selanjutnya diproses menggunakan alat *auto-check* glukosa darah.

### **Paparan bahan uji pada hewan**

Hewan uji diberi perlakuan ekstrak etanol daun mimba. Pemberian ekstrak dilakukan dengan cara pencekokan menggunakan jarum gavage setiap pagi hari selama waktu pemberian perlakuan. Suspensi ekstrak etanol daun mimba diberikan sesuai dengan dosis kelompok perlakuan, yaitu perlakuan P3, P4, dan P5 masing-masing 20 mg/200grBB; 40 mg/200grBB; dan 80 mg/200grBB. Perlakuan P0, dan P1 diberikan 2 ml aquades, sedangkan P2 diberikan suspensi glibenklamid 0,45 mg/200grBB. Pemberian aquades pada perlakuan P0, dan P1 serta pemberian suspensi glibenklamid pada perlakuan P2 juga menggunakan cara pencekokan menggunakan jarum gavage.

## Pembuatan Preparat Hepar

Pembuatan preparat dilakukan di Laboratorium Riset Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto. Organ hepar tikus diambil pada proses pembedahan. Pembedahan dilakukan dengan pertama menyayat abdomen bagian bawah tikus hingga kearah bagian toraks. Hepar selanjutnya dicuci dalam larutan garam fisiologis, lalu dikeringkan. Morfologi dan ukuran hepar diamati dengan cara meletakkan hepar diatas kertas millimeter block lalu difoto menggunakan kamera. Sampel hepar dipotong menjadi sebesar 1 cm x 1 cm, lalu dimasukkan kedalam botol yang berisi larutan BNF (*Buffered Neutral Formalin.*) Hepar difiksasi dalam larutan BNF 10% dengan pH berkisar antara 6.5 - 7.5. (Insani et al., 2015).

## Pengamatan mikroskopis

Pengamatan mikroskopis preparat hepar dilakukan di Laboratorium Kesehatan Hewan, Semarang. dengan menggunakan mikroskop cahaya LEICA dan fotomikrograf. Pengamatan diameter hepatosit dilakukan menggunakan fotomikrograf dengan perbesaran 400x pada 5 lapang pandang. Pengukuran diameter dilakukan dengan cara membagi penampang hepatosit secara tegak lurus berdasarkan jarak terdekat ( $y$ ) dan jarak terjauh ( $x$ ). Pengukuran diameter hepatosit menggunakan rumus  $x+y/2$  (Wahyuningtyas dkk., 2018). Gambaran kerusakan hepatosit diketahui dengan melakukan pengamatan sediaan histopatologi menggunakan mikroskop dengan perbesaran 400x pada 5 lapang pandang. Setiap lapang pandang dihitung 100 sel, dan diamati degenerasi bengkak keruh yang terjadi pada hepatosit. Penilaian menggunakan sistim skor sebagai berikut:

Skor 0: Hepatosit tidak ada yang mengalami bengkak keruh (gambar 3.2).

Skor 1: 1-10% hepatosit mengalami degenerasi bengkak keruh (gambar 3.3 A).

Skor 2: 11-33% hepaosit mengalami degenerasi bengkak keruh (Gambar 3.3 B).

Skor 3: 34-66% hepaosit mengalami degenerasi bengkak keruh (Gambar 3.3 C),

Skor 4: 67-100% hepaosit mengalami degenerasi bengkak keruh (Gambar 3.3 D).

## Analisis Data

Data diameter hepatosit, skala kerusakan hepatosit, dan nilai hepatosomatik indeks diuji statistik menggunakan SPSS ver. 23.0. Hasil yang diperoleh terlebih dahulu diuji normalitas menggunakan Test of Normality (Kolmogorov-Smirnov) dan homogenitas dengan Test of Homogeneity of Variances (Levene Statistic). Apabila data terdistribusi normal dan homogen, dilanjut dengan uji ANOVA pada taraf kepercayaan 95% dan dilanjut dengan uji Duncan.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil rata-rata pengaruh ekstrak etanol daun mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) terhadap Hepatosomatik Indeks, diameter hepatosit, dan kerusakan hepatosit tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) ditunjukkan pada Tabel 1. Parameter hepatosomatik indeks menggambarkan energi yang tersimpan di dalam hepar berdasarkan pengaruhnya terhadap bobot tubuh tikus dan hepar. Parameter diameter hepatosit menggambarkan ukuran diameter sel pada jaringan. Parameter kerusakan hepatosit menggambarkan banyaknya sel yang mengalami degenerasi pada jaringan dengan mengamati sel-sel yang mengalami pembengkakan dan sitoplasma yang keruh.

Hasil uji ANOVA menunjukkan pemberian ekstrak etanol daun mimba (*Azadriachta indica* A. Juss) tidak memberi pengaruh nyata terhadap Hepatosomatik Indeks ( $P>0.05$ ). Faktor yang menyebabkan tidak adanya pengaruh nyata pada Hepatosomatik Indeks diduga akibat pemberian pakan serta perlakuan yang tidak memberi efek bermakna kepada bobot hewan dan bobot hepar. Menurut Ashwini et al (2016) hepatosomatik Indeks (HSI) digunakan untuk mengetahui keadaan hepar hewan. Hepatosomatik Indeks berkaitan dengan fungsi hepar sebagai cadangan energi dan aktivitas metabolik. Perubahan bobot, fisiologis, dan morfologis hepar berkaitan dengan pakan yang dikonsumsi, kesehatan, serta keberadaan zat toksik di dalam tubuh hewan.

Kerusakan jaringan hepar yang diakibatkan pemberian aloksan diketahui tidak memiliki pengaruh nyata terhadap hepatosomatik indeks dikarenakan kerusakan jaringan yang diakibatkan

aloksan tidak mencapai tingkatan dimana bobot hepar dan bobot badan tikus terpengaruhi secara signifikan. Perubahan bobot tikus dan bobot hepar hanya bisa memberi pengaruh bermakna jika kerusakan yang ditimbulkan zat toksik lebih signifikan. Greaves (2011) menyatakan bahwa

kenaikan berat badan dapat terlihat jelas bila pada jaringan hepar terjadi akumulasi lipid, glikogen atau zat lain, serta akibat kerusakan sel, kongesti, hipertrofi atau hiperplasia hepatoseluler bersama dengan proliferasi retikulum endoplasma halus atau peroksisom.

Tabel 1. Rata-rata pengaruh ekstrak etanol daun mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) terhadap heptosomatik indeks, diameter hepatosit, & skor serta skala kerusakan hepatosit tikus putih (*Rattus norvegicus* L.)

Perlakuan	Hepatosomatik Indeks	Diameter Hepatosit (µm)	Skor kerusakan hepatosit	Skala kerusakan Hepatosit (%)
P0	3.620±0.08	14.766 <sup>c</sup> ±0.47	1.00 <sup>a</sup> ±0.00	3.647 <sup>a</sup> ±0.20
P1	3.894±0.23	17.871 <sup>d</sup> ±0.84	4.00 <sup>d</sup> ±0.00	8.821 <sup>c</sup> ±0.52
P2	3.883±0.52	12.765 <sup>ab</sup> ±0.82	1.66 <sup>bc</sup> ±0.57	3.542 <sup>a</sup> ±0.42
P3	4.183±0.51	14.003 <sup>bc</sup> ±1.37	2.00 <sup>c</sup> ±0.00	5.352 <sup>b</sup> ±0.14
P4	4.252±0.15	13.888 <sup>bc</sup> ±0.72	2.00 <sup>c</sup> ±0.00	4.687 <sup>b</sup> ±0.21
P5	4.037±0.49	11.581 <sup>a</sup> ±0.44	1.33 <sup>ab</sup> ±0.57	3.573 <sup>a</sup> ±0.58

Keterangan: Data yang disajikan berupa rata-rata (X) ± standar deviasi (SD). Angka yang memiliki superskrip sama pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan tidak nyata (P > 0.05). P0: kontrol normal (tikus diberi akuades), P1: kontrol negatif (tikus hiperqlikemia diberi akuades), P2: kontrol positif (tikus hiperqlikemia diberi glibenklamid), P3: Perlakuan 1 (tikus hiperqlikemia diberi ekstrak etanol daun mimba dosis 100 mg/kgBB), P4: perlakuan 2 (Tikus hiperqlikemia diberi ekstrak etanol daun mimba dosis 200mg/kgBB), P5: perlakuan 3 (tikus hiperqlikemia diberi ekstrak etanol daun mimba dosis 400 mg/kgBB).

Hasil analisis dengan uji non-parametrik Kruskal-wallis menunjukkan pemberian ekstrak etanol daun mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) memberi pengaruh nyata terhadap diameter hepatosit (P<0.05). Hasil uji statistik lanjut dengan uji Duncan pada signifikansi 5% menunjukkan tidak ada beda nyata antara P5 dengan P2, P2 dengan P4, P2 dengan P3, P3 dengan P0, dan P4 dengan P0. Uji Duncan menunjukkan ada beda nyata antara P5 dengan P4, P5 dengan P3, P5 dengan P0, P5 dengan P1, P2 dengan P0, P2 dengan P1, P4 dengan P1, P3 dengan P1, dan P0 dengan P1.

Kelompok P3, P4, dan P5 adalah kelompok tikus yang mendapatkan perlakuan ekstrak etanol daun mimba dengan dosis masing-masing 100, 200, dan 400 mg/KgBB. Uji Duncan menunjukkan bahwa kelompok P3 dan P4 tidak berbeda secara signifikan. Kelompok perlakuan P5 memiliki rata-rata diameter hepatosit paling kecil yaitu pada angka 11.581±0.44. Uji Duncan menunjukkan bahwa kelompok P5 memiliki perbedaan nyata dengan kelompok perlakuan ekstrak etanol daun mimba P3 dan P4, serta kelompok P1 yang

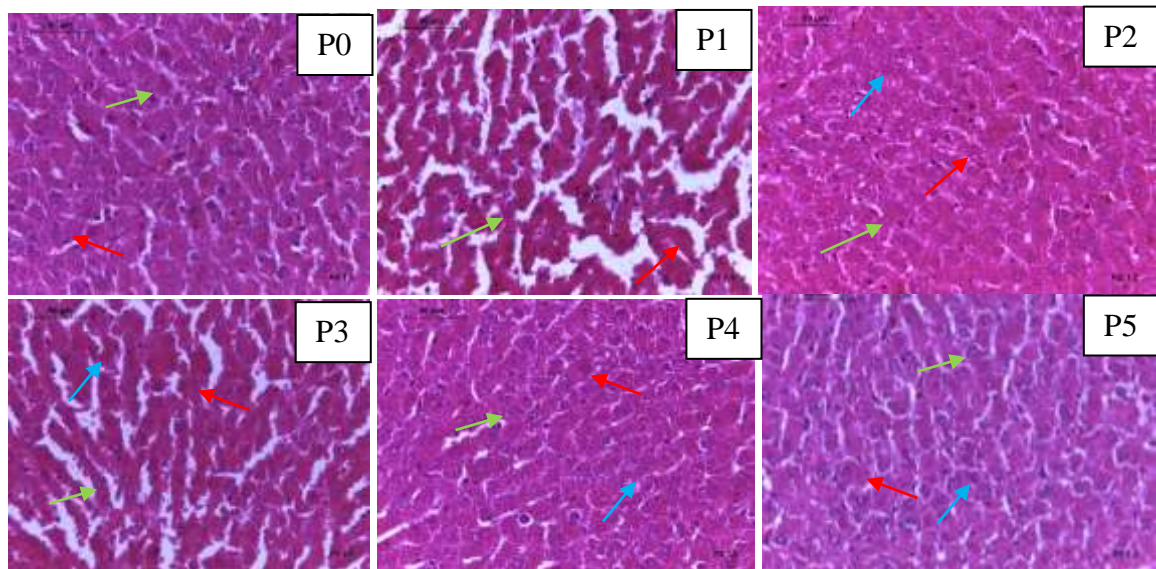
merupakan kontrol negatif. Hal ini menunjukkan bahwa dosis ekstrak etanol daun mimba yang diberikan pada kelompok P5 mampu mengobati kerusakan histologis yang disebabkan oleh pemberian aloksan. Sesuai dengan pernyataan Ezz-din et al. (2011) ekstrak daun *A. indica* memiliki potensi yang sangat besar untuk mengobati jaringan di dalam hepar serta membantu regenerasi sel-sel hepar kembali menjadi keadaan normal. Hepatosit serta sinusoid dapat beregenerasi kembali seperti pada keadaan sehat.

Kandungan senyawa flavonoid sebagai antioksidan, dapat melindungi sel-sel hepatosit dari ROS akibat kondisi hiperqlikemia yang disebabkan pemberian aloksan. Flavonoid dapat mencegah kerusakan yang diakibatkan radikal bebas, salah satunya dengan cara menangkap langsung radikal bebas. Flavonoid kemudian dioksidasi oleh radikal, dan menghasilkan radikal yang lebih stabil dan tidak reaktif. Zat aktif lain yang terkandung didalam ekstrak etanol daun mimba adalah terpenoid. Terpenoid memiliki efek antioksidan seperti flavonoid, dan beberapa anggota terpenoid mampu menurunkan tingkat

glukosa dalam darah. *Azadirachta indica* mengandung senyawa bioaktif berupa nimbin yang merupakan salah satu triterpenoid yang memiliki efek antioksidan. Efek antioksidan ini dapat mengurangi kerusakan sel dengan cara menghambat produksi ROS (Islas *et al.*, 2013).

Hasil analisis dengan menggunakan uji ANOVA menunjukkan pemberian ekstrak etanol daun mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) memberi pengaruh nyata terhadap skor kerusakan hepatosit ( $P < 0.05$ ). Hasil uji statistik lanjut dengan uji

Duncan pada signifikansi 5% menunjukkan tidak ada beda nyata antara P0 dengan P5, P5 dengan P2, P2 dengan P3, P2 dengan P4, dan P3 dengan P4. Uji Duncan menunjukkan ada beda nyata antara P0 dengan P2, P0 dengan P3, P0 dengan P4, P0 dengan P1, P5 dengan P3, P5 dengan P4, P5 dengan P1, P2 dengan P1, P3 dengan P1, dan P4 dengan P1. Gambaran perbandingan histologis jaringan hepar perbesaran 400x semua perlakuan dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Gambaran histologis jaringan hepar (HE, 400x). Panah Hijau: Sel hepatosit normal. Panah merah: Sel hepatosit bengkak keruh. Panah biru: Sel hepatosit binukleat

Degenerasi bengkak keruh dapat terjadi karena kerusakan membran sel dan deplesi ATP. Deplesi mengakibatkan ion  $\text{Na}^+$  dan  $\text{H}_2\text{O}$  masuk ke dalam sel dan ion  $\text{K}^+$  keluar dari sel, hal ini diikuti dengan peningkatan tekanan osmosis. Proses terus berlanjut dan menimbulkan gangguan sintesis protein membran oleh retikulum endoplasma. Sel yang tidak mampu mengeliminasi air membuat akumulasi air di dalam sel (Sari dkk., 2018). Kamarudin & Salim (2002) menyatakan bahwa degenerasi bengkak keruh dapat menimbulkan perubahan-perubahan pada hepatosit seperti pembengkakan sel, dan sitoplasma yang nampak keruh serta bergranula. Kondisi ini disebabkan oleh adanya pengendapan protein yang disebut juga degenerasi albumin.

Kelompok P3, P4, dan P5 memiliki rata-rata yang lebih kecil dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif P1. Rata-rata skala kerusakan hepatosit kelompok P3 adalah 5.352%. Rata-rata skor kerusakan hepatosit kelompok P3 adalah 2, yang berarti terdapat 11-33% sel hepatosit yang mengalami degenerasi. Rata-rata skala kerusakan hepatosit kelompok P4 adalah 4.687%. Rata-rata skor kerusakan hepatosit kelompok P4 adalah 2, yang berarti terdapat 11-33% sel hepatosit yang mengalami degenerasi. kelompok perlakuan P3 tidak berbeda secara signifikan dengan kelompok P4. Rata-rata skala kerusakan hepatosit kelompok P5 adalah 4.687 dengan rata-rata skor kerusakan hepatosit 1, yang berarti terdapat 1-10% sel hepatosit yang mengalami degenerasi. Struktur histologis jaringan hepar pada kelompok P5

menunjukkan keadaan jaringan yang telah berhasil melalui perbaikan dan regenerasi. Sel-sel hepatosit dan sinusoid telah kembali ke kondisi dan ukuran normal. Kelompok P5 yang diberi perlakuan ekstrak etanol daun mimba dengan dosis 400mg/KgBB berbeda signifikan dari kelompok Kontrol negatif (P1). Rata-rata skala kerusakan hepatosit kelompok P5 dengan P2 tidak berbeda secara signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa efektifitas pemulihan sel-sel hepatosit menggunakan ekstrak etanol daun mimba pada dosis 400mg/KgBB sama dengan menggunakan glibenklamid dosis 2.25 mg/kg BB karena kedua kelompok tidak berbeda secara signifikan. Kelompok P5 juga memiliki tingkat kesuksesan perbaikan histologis yang lebih baik dibandingkan kelompok P3, dan P4. Dapat disimpulkan ekstrak etanol daun mimba pada dosis P5 dapat dengan efektif memperbaiki jaringan hepar yang rusak akibat pemberian aloksan.

## **KESIMPULAN**

Hasil dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) dosis 400mg/KgBB efektif melindungi kerusakan jaringan hepar tikus putih jantan dari kondisi hiperglikemia akibat induksi aloksan.

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Penulis mengucapkan terima kasih sebanyak-banyaknya kepada Fakultas Sains dan Matematika Universitas Diponegoro yang telah mendanai penelitian ini dengan dana DIPA Fakultas Sains dan Matematika, Universitas Diponegoro No: 1970/UN.7.5.8/PP/2020.

## **DAFTAR PUSTAKA**

Ashwini, L., Benakappa, S., Anjanayappa, H.N., & Akshay, L. 2016. Observation on the Gonado-Somatic Index-GSI and Hepato-Somatic Index-HSI of *Decapterus russelli* Mangaluru Coast. *International Journal of Engineering Science and Computing*. 6(6) : 7396-7399.

Biu, A.A., Yusufu, S.D., & Rabo, J.S., 2009, Phytochemical screening of *Azadirachta*

*Indica* (Meliaceae) in Maiduguri, Nigeria. *Bioscience Research Communications*, vol. 21, pp. 6-10.

Endang, E., Ellya, R. D., & Andi, I. 2010. Pengaruh Ekstrak Etanol *Azadirachta indica* A. Juss Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Mencit Galur Swiss Webster Yang Di Induksi Aloksan. *Jurnal Medika Planta* 1(1): 75-80

Ezz-Din, D., M. S. Gabry, A. R. H. farrag, and A. E. A. Moneim. 2011. Physiological And Histological Impact Of *Azadirachta Indica* (Neem) Leaves Extract In A Rat Model Of Cisplatin-Induced Hepato And Nephrotoxicity. *Journal of medical plants research*. 5(23): 5499-5506

Greaves, P. 2011. *Histopathology of Preclinical Toxicity Studies 4th Edition*. Academic Press. University of Leicester.

Holt, R. I. G., Cockram, C. S., Flyvbjerg, A., & Goldstein, B. J. 2017. *Textbook of Diabetes*. John Wiley & Sons, Ltd.

Islas, J.F., Acosta, E., buentello, Z.G., Delgado-gallegos, J. L., Moreno-trevino, M. G., Escalante, B., & Moreno-cuevas, J. E. 2020. An Overview of Neem (*Azadirachta indica*) and Its Potential Impact on Health. *Journal of Functional Foods* 74: 1-13.

Kamarudin, M., & Nur, S. M. 2002. Pengaruh Pemberian Air Perasan Daun Pepaya Pada Ayam: II. Respon Patofisiologik Hepar. *Sain Vet*. 20(1):1-4

Laxmi, Sai., Allenki, Venkatesham., Rama, A., Reddy, N., Puligilla, Shankaraiah., Devarakonda, K., & Reddy, Y. 2009. Glibenclamide Therapy in Type 2 Diabetes. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*. 2. 10.37285/ijpsn.2009.2.1.11.

Michelle, Mouri., & Madhu, B. 2020. Hyperglycemia. *StatPearls Publishing* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430900/>

Repetto, M. G., & Llesuy, S. F. 2006. Antioxidant Properties of Natural Compounds Used in Popular Medicine for Gastric Ulcer. *Braz Journal Med Biol Res*. 35(5): 523-534.

Sari, Windi Novita., Saebani, S., & Dhanardhono, T. 2018. Pengaruh Pemberian Butylated Hydroxytoluene (2,6-di-tert-butyl-4-methylphenol) Per Oral Dosis Bertingkat terhadap Gambaran Histopatologis Hepar Tikus Wistar. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*. 7(2):1344-1357.

- Satyanarayana, K., Sravanthi, K., Anand, I., & Shaker, R. P. 2015. Molecular approach to identify antidiabetic potential of *Azadirachta indica*. *Journal of Ayurveda & Integrative Medicine*. 6(3): 165-174
- Wahyuningtyas, P., Agung, J. S., & Siti, M. M. 2018. Hepatosomatic Index (HSI) Dan Diameter Hepatosit Mencit (*Mus musculus L.*) Setelah Paparan Ekstrak Air Biji Pepaya (*Carica papaya L.*). *Jurnal Akademika Biologi*. 7(1): 8-17
- Wulandari, Z., Ugiarto, M., & Hairah, U. 2017. Sistem Informasi Obat-Obatan Herbal. *Prosiding Seminar Ilmu Komputer dan Teknologi Informasi*. Vol. 2, No. 1,
- Yogi, K. A., & Evy, D. W. S. 2018. Imunomodulator Ekstrak Etanol Daun Mimba (*Azadirachta indica*) terhadap Jumlah Sel Makrofag Peritoneal pada Mencit yang Diinduksi Vaksin BCG. *Jurnal Teknologi Laboratorium*. DD. Vol.8, No.1