



**PENGARUH ANTIHIPERGLIKEMIK EKSTRAK ETANOL DAUN RAMBUSA  
(*Passiflora foetida*L.) TERHADAP HISTOPATOLOGI HATI TIKUS PUTIH(*Rattus norvegicus*)  
YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

**THE ANTIHYPERGLYCEMIC EFFECT OF ETHANOLEXTRACT OF RAMBUSA LEAVES  
(*Passiflora foetida*L.) ON LIVER HISTOPATHOLOGY IN ALLOXAN-INDUCED  
WHITE RATS (*Rattus norvegicus*)**

**Masna Arnia Dejayanti Nababan <sup>1\*)</sup>, Adriana Yulinda D. Lbn Gaol<sup>2</sup>**

*\*)Corresponding Author*

<sup>1,2</sup>Program Studi Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Medan

\*Email: [masna.nababan16@gmail.com](mailto:masna.nababan16@gmail.com)

**ABSTRAK**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun rambusa (*Passiflora foetida* L.) terhadap kadar gula darah dan histopatologi hati tikus putih diabetes. Penelitian menggunakan metode rancangan acak lengkap (RAL) yang terdiri 6 kelompok perlakuan kelompok normal ( $P_1$ ), kelompok negatif/aloksan ( $P_2$ ), kelompok positif/metformin ( $P_3$ ), serta kelompok perlakuan ekstrak etanol daun rambusa (EEDR) dengan dosis 100 mg/kg BB ( $P_4$ ), 200 mg/kg BB ( $P_5$ ), dan 400 mg/kg BB ( $P_6$ ) diberikan selama 14 hari tiap kelompok terdapat 5 ulangan. Alokasan diberikan dengan dosis 120 mg/kg BB satu kali injeksi secara intraperitoneal. Tikus yang kadar gula darah  $>200$  mg/dL digunakan dalam penelitian ini. Pengukuran kadar gula darah dilakukan di hari ke-0,7 dan 14. Parameter penelitian ini yaitu kadar gula darah dan histopatologi hati tikus diabetes yang dianalisis dengan uji One Way ANOVA dan uji lanjutan DMRT. Hasil penelitian Pada hari ke-7 dan ke-14, kelompok  $P_6$  (EEDR 400 mg) menunjukkan efektivitas penurunan kadar gula darah yang mendekati kelompok  $P_3$  (metformin), lebih baik dibandingkan kelompok EEDR dosis lebih rendah. Kelompok  $P_6$  (EEDR 400 mg) dan  $P_5$  (EEDR 200 mg) menunjukkan efektivitas mendekati metformin dalam menurunkan kerusakan hepatosit, dengan hasil lebih baik dibandingkan  $P_4$  (EEDR 100 mg).

**Kata Kunci:** Diabetes, Flavonoid, Histopatologi, *Passiflora foetida*.

**ABSTRACT**

This study aims to determine the effect of ethanol extract of *Passiflora foetida* L. leaves (EEDR) on blood glucose levels and liver histopathology in diabetic white rats (*Rattus norvegicus*). The research employed a completely randomized design (CRD) consisting of six treatment groups: normal control ( $P_1$ ), negative control/alloxan-induced ( $P_2$ ), positive control/metformin ( $P_3$ ), and three groups treated with EEDR at doses of 100 mg/kg BW ( $P_4$ ), 200 mg/kg BW ( $P_5$ ), and 400 mg/kg BW ( $P_6$ ). Each group included five replications. Alloxan was administered intraperitoneally at a dose of 120 mg/kg BW as a single injection. Only rats with blood glucose levels  $>200$  mg/dL were included in the study. Blood glucose levels were measured on days 0, 7, and 14. The research parameters were blood glucose levels and liver histopathological changes in diabetic rats, analyzed using One-Way ANOVA followed by DMRT post hoc test. The results showed that on days 7 and 14, the  $P_6$  group (EEDR 400 mg) demonstrated a reduction in blood glucose levels comparable to the  $P_3$  group (metformin), and more effective than the lower EEDR doses. In terms of liver histopathology, groups  $P_6$  (400 mg) and  $P_5$  (200 mg) also showed hepatocyte protection comparable to metformin, with better outcomes than the  $P_4$  (100 mg) group.

**Keywords:** Diabetes, Flavonoids, Histopathology, *Passiflora foetida*.

## PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu penyakit degeneratif yang memiliki prevalensi tinggi di berbagai negara dan menjadi salah satu permasalahan kesehatan global. Berdasarkan laporan *International Diabetes Federation* (IDF) edisi ke-10 tahun 2021, terdapat 537 juta penduduk dunia yang menderita diabetes melitus, dengan Indonesia berada pada posisi kelima sebagai negara dengan jumlah penderita diabetes terbanyak, yaitu sebanyak 19,5 juta jiwa. Prevalensi diabetes di Indonesia juga menunjukkan tren peningkatan signifikan, dari 5,1% pada tahun 2011 menjadi 10,6% pada tahun 2021 (Kementerian Kesehatan RI, 2024). Kondisi ini menjadikan diabetes melitus sebagai masalah kesehatan masyarakat yang memerlukan perhatian khusus.

Diabetes melitus ditandai dengan hiperglikemia kronis yang dapat memicu komplikasi serius, termasuk kerusakan pada organ hati. Hiperglikemia memicu peningkatan lipolisis di jaringan adiposa, yang berkontribusi terhadap peningkatan kadar asam lemak bebas di hati. Ketidakseimbangan metabolisme lipid ini dapat menyebabkan akumulasi lipid, stres oksidatif, dan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang berpotensi merusak sel hepatosit (Jung dan Choi, 2014). Penelitian Suputri *et al.* (2020) menunjukkan bahwa pemberian aloksan dapat menyebabkan kerusakan struktur hati seperti degenerasi melemak, degenerasi hidropik, dan nekrosis pada tikus putih.

Pengobatan diabetes melitus secara konvensional umumnya menggunakan obat hipoglikemik oral dan injeksi insulin. Namun, penggunaan obat antidiabetes oral seperti metformin memiliki efek samping berupa gangguan gastrointestinal, sifat toksik, dan potensi karsinogenik (Panamuan *et al.*, 2021). Oleh karena itu, pencarian alternatif pengobatan berbasis bahan alami semakin berkembang, salah satunya adalah pemanfaatan tanaman rambusa (*Passiflora foetida L.*).

Tanaman rambusa telah diketahui mengandung berbagai metabolit sekunder, seperti flavonoid, tanin, alkaloid, saponin, dan terpenoid, yang memiliki potensi sebagai agen antidiabetes. Flavonoid dan tanin, misalnya, memiliki aktivitas antioksidan yang dapat mereduksi radikal bebas, sementara saponin dapat menurunkan kadar glukosa darah melalui penghambatan transportasi glukosa dan stimulasi sekresi insulin (Bisala *et al.*, 2019; Zakaria, 2007). Flavonoid, salah satu metabolit sekunder yang ditemukan dalam daun rambusa (*Passiflora foetida L.*), memiliki potensi sebagai agen antidiabetes sekaligus antioksidan. Senyawa ini mampu melindungi sel beta pankreas dengan cara meningkatkan sekresi insulin melalui aktivasi sinyal cAMP yang dipicu oleh glukosa (Bisala *et al.*, 2019). Turunan flavonoid seperti kuersetin dan apigenin telah diketahui dapat meningkatkan sensitivitas insulin serta melindungi sel beta pankreas dari kerusakan akibat hiperglikemia (Chiavaroli *et al.*, 2020).

Aktivitas antioksidan flavonoid disebabkan oleh gugus hidroksil ( $\text{OH}^-$ ) yang terikat pada karbon cincin aromatik, sehingga mampu menyumbangkan atom hidrogen untuk mereduksi radikal bebas menjadi bentuk yang lebih stabil (Zakaria, 2007).

Selain flavonoid, daun rambusa juga mengandung tanin yang berfungsi sebagai astringen. Tanin mampu mengecilkan epitel usus halus, sehingga menghambat penyerapan glukosa dan mencegah lonjakan kadar gula darah (Bisala *et al.*, 2019). Berdasarkan penelitian Asir *et al.* (2014), ekstrak daun rambusa efektif menurunkan kadar gula darah tikus diabetes yang diinduksi aloksan.

Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji pengaruh ekstrak etanol daun rambusa (*Passiflora foetida L.*) terhadap kadar gula darah dan histopatologi hati tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan bukti ilmiah tentang potensi bioaktif daun rambusa dalam mengatasi diabetes melitus dan mencegah kerusakan organ hati akibat hiperglikemia.

## METODE PENELITIAN

### Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Biologi dan Rumah Hewan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Medan, selama Agustus sampai November 2024.

### Alat dan Bahan

Alat yang dipergunakan dalam penelitian ini yaitu timbangan digital, pengaduk, pipet tes, botol sampel, gelas ukur, rotary evaporator, blender, sonde lambung, spuit, kandang tikus, wadah pakan, wadah minum, kawat untuk penutup kandang tikus, penangas air, wadah maserasi, kamera, *object glass*, *cover glass*, mikrotom, mikroskop, bak paraffin, satu set alat bedah, masker, sarung tangan, *Blood Glucose Test Meter*, strip glukometer (*Sinoheart accu 2*).

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun rambusa yang diambil dari Desa Hutatinggi, Kecamatan Pangururan, Kabupaten Samosir, Sumatera Utara. Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan Strain Wistar sebanyak 30 ekor. Untuk pembuatan preparat histologi bahan yang digunakan adalah larutan buffer formalin 10%, larutan hematoksilin, larutan eosin, alkohol 80%, 90%, 95%, 96%, dan absolut, larutan xylol, Canada balsam, albumen meyer, etanol 96 % dan paraffin. Bahan lain yang digunakan yaitu pakan tikus, sekam tikus, CMC 0,5%, aquades, aloksan dan metformin.

### Desain Penelitian

Hewan percobaan dibagi ke dalam enam kelompok perlakuan dengan masing-masing lima ekor, sesuai dengan rancangan acak lengkap (RAL). Kelompok perlakuan meliputi kontrol

normal ( $P_1$ ), kontrol negatif diinjeksi satu kali secara peritoneal ( $P_2$ ), kontrol positif menggunakan obat metformin ( $P_3$ ), serta perlakuan ekstrak etanol daun rambusa (*Passiflora foetida* L.) dengan dosis 100 mg/kg BB ( $P_4$ ), 200 mg/kg BB ( $P_5$ ), dan 400 mg/kg BB ( $P_6$ ). Ekstrak kental yang diperoleh digunakan untuk pembuatan larutan dengan CMC-Na 0,5%. Induksi diabetes melitus pada tikus dilakukan dengan injeksi intraperitoneal aloksan dosis 120 mg/kg BB. Tikus dengan kadar glukosa darah  $\geq 200$  mg/dL setelah 3x24 jam digunakan sebagai model diabetes. Kelompok kontrol positif diberi metformin 45 mg/kg BB, sedangkan kelompok perlakuan diberi ekstrak daun rambusa sesuai dosis perlakuan selama 14 hari secara oral.

### **Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Rambusa (*Passiflora foetida* L.)**

Daun rambusa (*Passiflora foetida* L.) yang digunakan dalam penelitian ini diambil dari Desa Hutatinggi, Kecamatan Pangururan, Kabupaten Samosir, Sumatera Utara, pada pagi hari untuk memastikan kandungan metabolit sekundernya optimal. Daun tua dipilih karena umumnya mengandung lebih banyak flavonoid dibandingkan daun muda. Sebanyak 6 kg daun segar dicuci dengan air mengalir, ditiriskan, dan dikeringkan di ruangan tertutup untuk menghindari paparan sinar matahari langsung sehingga kandungan antioksidan tetap terjaga. Daun yang telah kering diblender hingga menjadi serbuk, lalu dimasukkan ke dalam erlenmeyer dan diekstraksi menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96%. Sebanyak 500 gram serbuk daun dicampur dengan 5 liter etanol 96% dalam stoples kaca, yang ditutup rapat dan dilapisi aluminium foil, kemudian direndam selama tiga hari sambil diaduk setiap hari. Setelah penyaringan, maserasi diulang selama tiga hari, dan maserat yang diperoleh dievaporasi menggunakan rotary evaporator pada suhu 50°C hingga menghasilkan ekstrak kental (Saputri *et al.*, 2021).

### **Pengumpulan Data**

Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan tiga kali, yaitu sebelum induksi, pada hari ke-7, dan hari ke-14 menggunakan glucometer. Setelah masa perlakuan, organ hati tikus diambil melalui pembedahan, difiksasi dengan larutan buffer formalin 10%, dan diproses menjadi preparat histologi menggunakan pewarnaan *hematoksilin-eosin* (HE). Kerusakan hati dinilai Dengan menggunakan model *Skoring Histopathology Manja Roenigk*, bobot rata-rata dari skor penilaian histopatologi hati ditentukan di lima bidang pandang masing-masing tikus pada setiap kelompok perlakuan. Sel normal (A), degenerasi hidropik (B), degenerasi melemak (C) dan nekrosis (D) Data diperoleh dari lima bidang pandang acak per preparat dan dianalisis untuk menentukan efek ekstrak etanol daun rambusa terhadap kerusakan hati dan kadar glukosa darah tikus diabetes. Data kadar gula darah 3 kali pengecekan dan skor derajat kerusakan hati tikus putih dianalisis dengan menggunakan uji statistik one away ANOVA kemudian dilanjutkan dengan uji DMRT (*Duncan Multiple Range Test*) pada taraf signifikansi 0,05. Sebelum

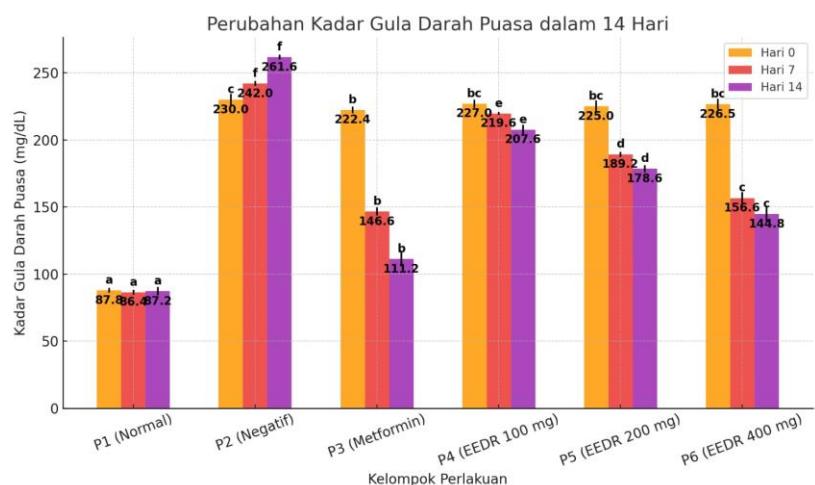
dilakukan uji ANOVA, terlebih dahulu dilakukan uji prasyarat data normalitas dan homogenitas. Data dianalisis dengan menggunakan software SPSS 25 (*Statistical Product and Service Solution*).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Penelitian ini menganalisis pengaruh ekstrak etanol daun rambusa (EEDR) terhadap kadar gula darah dan histopatologi hati tikus putih yang dinduksi aloksan. Pengamatan histopatologi hati dengan mengamati sel-sel yang mengalami degenerasi hidropik, degenerasi melemak dan nekrosis serta pengukuran kadar gula darah.

### Kadar Gula Darah

Data hasil pengukuran kadar gula darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) disajikan pada Gambar 1.



**Gambar 1.** Grafik rata-rata kadar gula darah puasa tikus putih (*Rattus norvegicus*)

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa uji normalitas dan homogenitas pada semua kelompok kadar gula darah memenuhi syarat ( $p \geq 0,05$ ). Berdasarkan uji ANOVA dan analisis DMRT. Penelitian ini menggunakan tikus putih sebagai hewan coba yang dibagi menjadi enam kelompok perlakuan, yaitu kelompok normal (P<sub>1</sub>), kelompok negatif tanpa pengobatan (P<sub>2</sub>), kelompok positif dengan metformin (P<sub>3</sub>), dan tiga kelompok yang diberi ekstrak etanol daun rambusa (EEDR) dengan dosis berbeda 100 mg/kgBB (P<sub>4</sub>), 200 mg/kgBB (P<sub>5</sub>), dan 400 mg/kgBB (P<sub>6</sub>). Induksi diabetes dilakukan menggunakan aloksan monohidrat dengan dosis 120 mg/kgBB secara intraperitoneal. Tikus dinyatakan mengalami diabetes apabila kadar gula darah mencapai  $\geq 200$  mg/dL dan menunjukkan gejala khas seperti poliuria, polidipsia, lemas, serta peningkatan nafsu makan (Swastini *et al.*, 2018).

Pada hari ke-0 setelah induksi, semua kelompok kecuali kelompok normal mengalami peningkatan kadar gula darah (222,4–230,0 mg/dL). Hal ini sesuai dengan temuan Swastini *et al.* (2018), yang menyatakan bahwa aloksan pada dosis tersebut mampu meningkatkan kadar

gula darah hingga 209–342 mg/dL. Aloksan bersifat diabetogenik karena menyebabkan kerusakan pada sel beta pankreas yang memproduksi insulin. Mekanisme ini terjadi melalui produksi radikal bebas, seperti superoksida dan hidroksil, yang memicu stres oksidatif dan mengganggu struktur DNA, protein, dan lipid sel beta pankreas (Szkudelski, 2001; Walde *et al.*, 2002).

Kelompok negatif ( $P_2$ ) menunjukkan peningkatan kadar gula darah dari hari ke-7 (242,0 mg/dL) ke hari ke-14 (261,6 mg/dL) karena tidak diberikan terapi. Hal ini menunjukkan bahwa tanpa pengobatan, tubuh tidak mampu mengendalikan kadar glukosa darah. Fenomena ini sejalan dengan Salistiyaningsih *et al.* (2011), yang menekankan pentingnya pemberian obat antidiabetes dalam pengelolaan hiperglikemia. Aloksan juga diketahui menghambat aktivitas glukokinase dan mengganggu metabolisme energi sel beta, memperburuk kondisi diabetes.

Sebaliknya, kelompok metformin ( $P_3$ ) menunjukkan penurunan kadar gula darah signifikan, dari 146,6 mg/dL (hari ke-7) menjadi 111,2 mg/dL (hari ke-14). Meskipun belum mencapai kadar normal, hasil ini mendukung efektivitas metformin sebagai obat lini pertama dalam penanganan hiperglikemia dan resistensi insulin (Mongi *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2018). Metformin bekerja dengan menghambat glukoneogenesis di hati melalui aktivasi AMPK, menurunkan produksi AMP siklik, menekan kompleks mitokondria I, serta memodulasi mikrobiota usus (Cheng *et al.*, 2024; Tola *et al.*, 2024). Di sisi lain, penggunaan metformin juga memiliki efek samping seperti gangguan gastrointestinal dan risiko asidosis laktat apabila terjadi akumulasi berlebih di plasma.

Kelompok yang diberi EEDR ( $P_4$ ,  $P_5$ , dan  $P_6$ ) menunjukkan penurunan kadar gula darah secara bertahap tergantung dosis. Pada hari ke-7,  $P_4$  menurun menjadi 219,6 mg/dL,  $P_5$  menjadi 189,2 mg/dL, dan  $P_6$  menjadi 156,6 mg/dL. Penurunan berlanjut di hari ke-14 dengan kadar masing-masing 207,6 mg/dL ( $P_4$ ), 178,6 mg/dL ( $P_5$ ), dan 144,8 mg/dL ( $P_6$ ). Meskipun belum mencapai nilai normal, tren ini menunjukkan bahwa dosis lebih tinggi memberikan penurunan yang lebih besar. Hasil ini sejalan dengan temuan Marwin (2017), yang menunjukkan bahwa EEDR dosis 400 mg/kgBB paling efektif menurunkan kadar gula darah dan malondialdehid.

Efek antidiabetik dari EEDR dikaitkan dengan kandungan flavonoid dalam daun rambusa, yang memiliki sifat antioksidan kuat. Flavonoid dapat mengurangi stres oksidatif akibat radikal bebas, melindungi sel beta pankreas, dan meningkatkan sekresi serta sensitivitas insulin (Bisala *et al.*, 2019). Flavonoid seperti kuersetin dan apigenin bekerja dengan mengaktifkan sinyal cAMP untuk meningkatkan sekresi insulin. Kuersetin juga berperan sebagai ligan dari peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR), serupa dengan pioglitazon, serta menunjukkan efek mirip metformin dengan cara menghambat

gluconeogenesis dan meningkatkan sensitivitas insulin (Chiavaroli *et al.*, 2020; Apriani *et al.*, 2023).

Secara keseluruhan, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa EEDR, khususnya pada dosis 400 mg/kgBB, memiliki potensi signifikan dalam menurunkan kadar gula darah pada tikus diabetes. Mekanisme kerja yang melibatkan senyawa flavonoid memberikan dasar ilmiah bahwa tanaman rambusa dapat dijadikan alternatif alami dalam pengelolaan diabetes melitus.

### **Histopatologi Hati Tikus Putih**

Berdasarkan pengamatan histopatologi pada hati tikus putih didapatkan data derajat kerusakan hati berdasarkan model skoring *Manja Roenigk* seperti yang terlihat pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Tabel Jumlah Kerusakan Hepatosit

Perlakuan	Derajat Kerusakan Hepatosit ± STDEV
P <sub>1</sub> (Normal)	1,218 ± 0,051 <sup>a</sup>
P <sub>2</sub> (Negatif)	2,268 ± 0,021 <sup>d</sup>
P <sub>3</sub> (Positif/Metformin)	1,544 ± 0,030 <sup>b</sup>
P <sub>4</sub> (EEDR 100 mg)	1,922 ± 0,027 <sup>c</sup>
P <sub>5</sub> (EEDR 200 mg)	1,570 ± 0,024 <sup>b</sup>
P <sub>6</sub> (EEDR 400 mg)	1,550 ± 0,033 <sup>b</sup>

Hasil penelitian menunjukkan bahwa uji normalitas dan homogenitas derajat kerusakan hepatosit pada semua kelompok memenuhi syarat ( $p \geq 0,05$ ). Uji ANOVA dan DMRT menunjukkan hasil signifikan. Terlihat struktur histologi dari jaringan hati yang terdiri dari vena sentralis (VS) dan hepatosit normal (N). Struktur histologi tampak normal atau tidak mengalami kerusakan bisa terlihat dari susunan hepatosit yang teratur dan sinusoid (Sn) yang terlihat jelas pada kelompok P<sub>1</sub>. Degenerasi lemak (DM) pada hati juga ditandai dengan vakuola yang kosong dengan berbagai ukuran di sitoplasma hati yang terjadi pada kelompok P<sub>2</sub>, P<sub>3</sub>, P<sub>4</sub>, P<sub>5</sub> dan P<sub>6</sub> dengan jumlah kerusakan yang berbeda tiap perlakuan. Degenerasi hidropik (DH) juga terjadi pada kelompok P<sub>2</sub>, P<sub>3</sub>, P<sub>4</sub>, P<sub>5</sub> dan P<sub>6</sub>, ditandai dengan pembengkakan sel dan vakuola-vakuola yang berisi air dalam sitoplasma hepatosit. Kerusakan lainnya adalah nekrosis dimulai dengan perubahan morfologi inti sel yaitu piknosis (menghitam) tahap selanjutnya adalah pecahnya inti sel (karioreksis) dan inti sel hilang (kariolisis).

Kelompok P<sub>1</sub> (normal) menunjukkan derajat kerusakan yang paling rendah 1,218 ini menunjukkan kondisi tanpa adanya kerusakan sel yang berarti. Hasil ini menunjukkan perbedaan signifikan dengan semua kelompok lainnya. Kelompok P<sub>2</sub> memiliki derajat kerusakan tertinggi 2,268 ini menunjukkan tingkat kerusakan sel yang paling parah diantara semua kelompok perlakuan. Hasil ini berbeda signifikan dari kelompok lainnya, memperlihatkan bahwa tanpa pengobatan tingkat nekrosis sel meningkat secara drastis. Pada kelompok P<sub>2</sub> jumlah

hepatosit normalnya paling rendah sementara tingkat degenerasi melemak degenerasi hidropik dan nekrosis adalah yang tertinggi di antara kelompok lainnya. Hal ini sejalan dengan penelitian Udavant *et al.*, (2023) bahwa aloksan dengan dosis 120 mg dapat meningkatkan kerusakan sel hepatosit hal ini terjadi akibat aloksan mengakibatkan jumlah ROS yang berlebihan. Bentuk reaktif ini kemudian memicu peroksidasi lipid dari lipid membran kompartemen seluler dan subseluler, mengubah integritasnya dan akhirnya memengaruhi fungsionalitas.

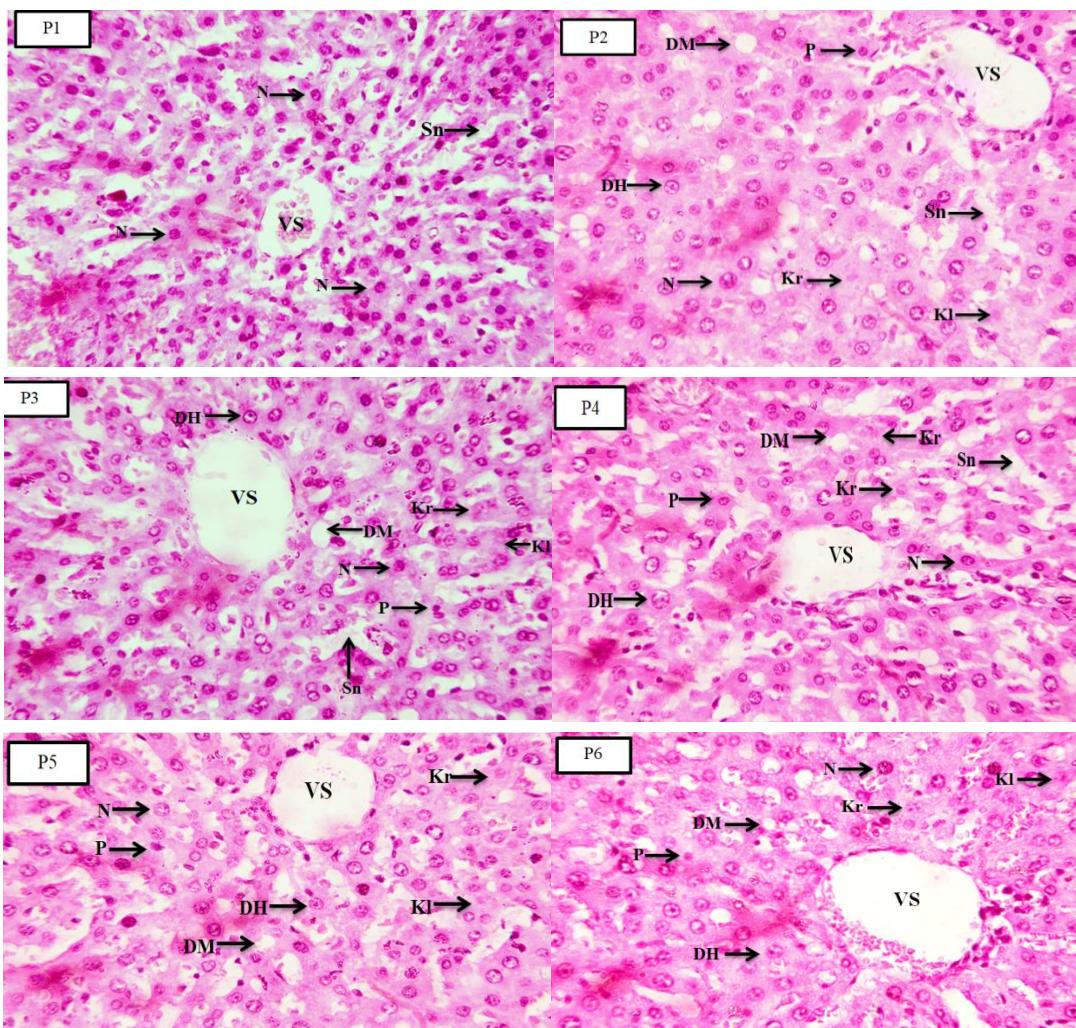
Mekanisme kerusakan hati akibat aloksan terutama dimediasi oleh peningkatan stres oksidatif yang mengarah pada produksi radikal oksidan lipid hidroperoksid (HP) yang signifikan, bersamaan dengan penurunan aktivitas enzim antioksidan *Superoxide Dismutase* (SOD), *Catalase* (CAT), dan *Glutathione Peroxidase* (GSH-Px). Stres oksidatif ini menyebabkan perubahan struktural dan permeabilitas membran sel serta organel intraseluler, seperti mitokondria dan retikulum endoplasma kasar, yang pada akhirnya mengganggu homeostasis ion, proses oksidatif, dan sintesis protein. Selain itu, pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS) akibat aloksan dapat merusak DNA dan lisosom, sehingga meningkatkan kerentanan sel hati terhadap apoptosis dan nekrosis. Di samping itu, aloksan juga memicu hiperglikemia yang dapat mengaktifkan jalur poliol, menyebabkan akumulasi sorbitol intraseluler yang meningkatkan osmolaritas sel, berkontribusi terhadap kerusakan hepatosit, serta menurunkan ketersediaan NADPH yang diperlukan untuk sintesis enzim antioksidan, termasuk GSH-Px. Aktivasi jalur heksosamin akibat peningkatan glukosa intraseluler lebih lanjut dapat memicu ekspresi faktor proinflamasi dan pro-fibrotik (Lucchesi *et al.*, 2013).

Kozyritskij dan Minchenko (1978) melaporkan perubahan ultrastruktural signifikan pada hepatosit tikus diabetes yang diinduksi aloksan dapat meningkatkan ukuran mitokondria, pengurangan perkembangan retikulum endoplasma kasar (rER), serta proliferasi elemen retikulum endoplasma halus. Pemberian insulin dan pemulihan kadar gula darah terbukti dapat melemahkan perubahan ini, menunjukkan bahwa kerusakan hati lebih terkait dengan hiperglikemia dan defisiensi insulin dibandingkan efek toksik aloksan langsung. Beberapa penelitian mendukung hipotesis ini, mengindikasikan bahwa kontrol kadar gula darah dapat mengembalikan pola histologis hati. Selain itu, lesi hati akibat efek toksik aloksan juga ditemukan pada tahap kronis induksi diabetes. Perubahan seperti pelebaran rER, degranulasi, serta pembengkakan mitokondria dapat terjadi baik pada hewan yang mengalami diabetes. Hiperglikemia berperan dalam menyebabkan pembesaran sinusoid, pelebaran sisterna rER, serta hilangnya ribosom dalam hepatosit ikan yang diberi aloksan. Normalisasi kadar gula darah terbukti dapat memulihkan sebagian besar lesi ini (Lucchesi *et al.*, 2015).

Kelompok P<sub>3</sub> yang di berikan metformin, derajat kerusakan tercatat sebesar 1,544. Nilai ini lebih rendah dibandingkan dengan kelompok P<sub>2</sub>, menunjukkan metformin memiliki efek

protektif terhadap kerusaan hepatosit. Secara statistik P<sub>3</sub> berbeda signifikan dengan kelompok P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub> dan P<sub>4</sub> tetapi, tidak berbeda signifikan dengan P<sub>5</sub> dan P<sub>6</sub>. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Elkomi *et al.*, (2022) bahwa metformin menunjukkan perbaikan sedang terhadap sel hepatosit. Kelompok P<sub>4</sub> menunjukkan derajat kerusakan sebesar 1,922 yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok P<sub>2</sub> tetapi, tetap lebih tinggi dibandingkan P<sub>3</sub>, P<sub>5</sub> dan P<sub>6</sub>. Hal ini menunjukkan bahwa dosis P<sub>4</sub> memberikan efek proteksi terhadap sel hepatosit meskipun belum optimal. Kelompok P<sub>5</sub> dan P<sub>6</sub> memiliki derajat kerusakan secara berturut-turut sebesar 1,570 dan 1,550 dimana angka ini mendekati hasil kelompok P<sub>3</sub> (metformin). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian EEDR dengan dosis 200 dan 400 mg mampu memberikan efek proteksi yang hampir setara dengan metformin.

Senyawa flavonoid memiliki salah satu manfaat yaitu sebagai antioksidan. Antioksidan dapat mencegah stres oksidatif yang disebabkan banyaknya radikal bebas dalam tubuh. Untuk melindungi sel-sel hati dari kerusakan zat antioksidan akan mengikat radikal bebas untuk mencegah oksidasi (Bisala *et al.*, 2019). Flavonoid ini diduga dapat menyembuhkan penyakit diabetes dan memperbaiki kerusakan atau perubahan gambaran hati. Flavonoid memiliki antioksidan yang dapat mencegah reaksi pembentukan rantai AGE (*Advanced Glycation End-products*) penyebab perubahan patologis pada keadaan hiperglikemik dan mampu mentransfer sebuah elektron ke senyawa radikal bebas lalu membentuk senyawa kompleks dengan logam. Mekanisme flavonoid dalam memperbaiki kerusakan sel hepatosit dengan melawan radikal bebas dan stress oksidatif untuk mencegah kerusakan lebih lanjut melalui berbagai mekanisme pencegahan dan perbaikan. Penurunan derajat fibrosis ini dikarenakan adanya efek antioksidan yang terdapat dalam ekstrak. Antioksidan bekerja dengan cara menghambat pembentukan radikal bebas seperti ROS yang dapat menyebabkan fibrosis hepar (Raydian *et al.*, 2017). Pengamatan histopatologi hati tikus disajikan pada Gambar 2.



**Gambar 2.** Gambaran histopatologi hati tikus putih (*Rattus norvegicus*) (HE, 400X); VS (Vena sentralis), Sn (Sinusoid), DH (degenerasi hidropik), DM (degenerasi melemak) dan Nekrosis; P (piknotis), Kr (karioreksis) dan Kl (kariolisis).

## SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol daun rambusa (*Passiflora foetida L.*) berpengaruh signifikan dalam menurunkan kadar gula darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) diabetes, dengan efektivitas yang meningkat seiring dengan peningkatan dosis ekstrak yang diberikan. Ekstrak etanol daun rambusa (*Passiflora foetida L.*) menunjukkan efek protektif pada sel hepatosit tikus putih (*Rattus norvegicus*) diabetes dengan mengurangi tingkat degenerasi melemak, degenerasi hidropik, maupun nekrosis.

## DAFTAR PUSTAKA

- Apriani, R., Kamaluddin, A. T., & Saleh, I. (2023). Mekanisme Aksi Kuersetin dan Sensitizer Insulin terhadap Peningkatan Sensitivitas Insulin. *Oceana Biomedicina Journal*, 6(2).
- Asir, P. J., Hemmalakshmi, S., Priyanga, S., & Devaki, K. (2014). Antidiabetic Activity of Aqueous and Ethanolic Extracts of *Passiflora foetida* L. in Alloxan Induced Diabetes Rats. *World J Pharm Sci*, 3(4), 1627-1641.
- Bisala, F. K., Ya'la, U. F., & T, Dermiati. (2019). Uji Efek Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Talas pada Tikus Putih Jantan Hipercolesterolemia-Diabetes. *Farmakologika: Jurnal Farmasi*, 16(01), 13-24.
- Cheng, M., Ren, L., Jia, X., Wang, J., & Cong, B. (2024). Understanding the Action Mechanisms of Metformin in the Gastrointestinal Tract. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1347047.
- Chiavaroli A, Di Simone SC, Sinan KI, Ciferri MC, Angeles Flores G, Zengin G, Etienne OK, Ak G, Fawzi Mahomoodally M, Jugreet S.(2020) . Pharmacological Properties and Chemical Profiles of *Passiflora foetida* L. Extracts: Novel Insights for Pharmaceuticals and Nutraceuticals. 8(9):1034. <https://doi.org/10.3390/pr8091034>
- Elkomi, A., Zawahri, M., Amer, A.M., Abouubakr, M., Hakeem, M. A., Mohamed, G.G.,Salem, A. M. (2022). Biochemical and Histopathological Evaluation of the Effect of Metformin and Metformin Nanoparticles Against Alloxan-Induced Diabetes in Rats. *Benha Veterinary Medical Journal*, 42(1), 39-45.
- International Diabetes Federation (IDF). International Diabetic Federation Diabetic Atlas 10th edition. IDF; 2021.
- Jung, U.J., & Choi, M.S. (2014). Obesity and its Metabolic Complications: the Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Jurnal internasional ilmu molekuler* , 15 (4), 6184-6223.
- Kementerian Kesehatan RI. 2024. *Diabetes :Penderita di Indonesia bisa mencapai 30 juta orang pada tahun 2030.* di akses tanggal 1 Juni 2024, dari <https://p2ptm.kemkes.go.id/tag/diabetes-penderita-di-indonesia-bisa-mencapai-30-juta-orang-pada-tahun-2030>
- Kozyritskij V. G., Minchenko A. G. (1978). Ultrastructural alterations in rat hepatocytes under diabetes and insulin administration. *Tsitologiya i Genetika.*;12(5):397–401.
- Li, M., Li, X., Zhang, H., & Lu, Y. (2018). Molecular Mechanisms of Metformin for Diabetes and Cancer Treatment. *Frontiers in physiology*, 9, 1039.
- Lim, T. K. 2012. Edible Medical and Non-Medical Plant. London New York : Springer Dordrecht Heidelberg. 879-880.
- Lucchesi, A. N., Cassettari, L. L., & Spadella, C. T. (2015). Alloxan-induced diabetes causes morphological and ultrastructural changes in rat liver that resemble the natural history of chronic fatty liver disease in humans. *Journal of diabetes research*, 2015(1), 494578.Lv, Z., & Guo, Y. (2020). Metformin and its Benefits for Various Diseases. *Frontiers in endocrinology*, 11, 191.
- Lucchesi, A. N., Freitas, N. T. D., Cassettari, L. L., Marques, S. F. G., & Spadella, C. T. (2013). Diabetes mellitus triggers oxidative stress in the liver of alloxan-treated rats: a mechanism for diabetic chronic liver disease. *Acta Cirurgica Brasileira*, 28, 502-508.

- Marwin (2017) Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Rambusa (*Passiflora foetida* L.) Terhadap Kadar Glukosa Darah dan Kadar Malondialdehid pada Tikus Diabetes. *Skripsi thesis*, Universitas Setia Budi Surakarta.
- Mongi, R., Simbala, H. E., & De Queljoe, E. (2019). Uji Aktivitas Penurunan Kadar Gula Darah Ekstrak Etanol Daun Pinang Yaki (*Areca vestiaria*) terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Aloksan. *Pharmacon*, 8(2), 449-456.
- Raydian, A. U., Kurniawaty, E., & Ramkita, N. (2017). Efek Antihiperglikemik pada Daun Sukun. *Jurnal Medula*, 7(4), 118–122. <http://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/medula/article/view/1700>.
- Salistyaningsih, W., Puspitawati, T., & Nugroho, D. K. (2011). Hubungan Tingkat Kepatuhan Minum Obat Hipoglikemik Oral dengan Kadar Glukosa Darah pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *Berita Kedokteran Masyarakat*, 27(4), 215-221.
- Saputri, M., Sudewi., Nurul, K., & Syarifah, N. (2021). Uji Efektifitas Sedatif Ekstrak Etanol Daun Rambusa (*Passiflora foetida* L.) terhadap Mencit Jantan (*Mus musculus*). *Jurnal of Pharmaceutical and Science*, 4 (2), 93-100.
- Saputri, Sendika Widi A.N. (2016). Studi Pengobatan *Diabetes melitus* tipe 2 dengan Komplikasi Hipertensi Di Instalasi Rawat Jalan RSU dr. H. Koesnadi Bondowoso Periode Tahun 2014. *Jurnal Pustaka kesehatan*. vol. 4(3): 479-483.
- Suputri, N. K. A. W., Azmijah, A., Bijanti, R., Putra, M. M. (2020). Effects of Onion Extract on Hepar Histopathology in Alloxan-Induced Diabetic *Rattus novergicus*. *Medico-Legal Updates*, 20, 383-90.
- Swastini, D. A., Shaswati, G. A. P. A., Widnyana, I. P. S., Amin, A., Kusuma, L. A. S., Putra, A. A. R. Y., & Samirana, P. O. (2018). Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Gambaran Histopatologi Pankreas dengan Pemberian Gula Aren (*Arenga pinnata*) pada Tikus Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Aloksan. *Indonesia Medicus Veterinus*, 7(2), 10.
- Szkudelski, T., .(2001). The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in  $\beta$  Cells of the Rat Pancreas. *Physiology Research*, 50: 536-54.
- Tola, S. M., Faradz, S. M., Utomo, A. R. H., & Mustofa, S. (2024). Pharmacodynamic Of Metformin In Type 2 Diabetes Mellitus Patients: Review Of The Prkaa2 And Slc22a3 Genes. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan: Publikasi Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya*, 11(3).
- Udavant, P., Kanade, G., Khairnar, S., Sable, R., Dashputre, N., & Tajanpure, A. (2023). Preclinical Evaluation of Nerolidol's Hepatoprotective and Nephroprotective Potential. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 16(4), 2083-2097.
- Walde, S.S., Dohle, C., Schott-Ohly, P., Gleichmann, H., .(2002). Molecular Target Structures in Alloxan-Induced Diabetes in Mice. *Life Sciences*. 71, 1681–1694.
- Zakaria, Z. A. (2007). Free Radical Scavenging Activity of Some Plants Available in Malaysia.