



## **Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Karanda (*Carissa carandas* L.) Terhadap Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Diabetes Melitus**

### ***Effectiveness Of Ethanol Extract Of Karanda Leaves (*Carissa carandas* L.) Against Liver Histopathology Of White Rats (*Rattus norvegicus*) Diabetes Mellitus***

Ayu Nurhabibah Parinduri\*, Husnarika Febriani, & Syukriah

Jurusan Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Sumatera Utara, Indonesia

#### **Abstrak**

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang ditandai adanya gangguan sekresi insulin pada organ target terutama hepar. Penyakit diabetes melitus dapat ditangani dengan pemberian obat tradisional ekstrak etanol daun karanda (*Carissa carandas*). Tujuan dari penelitian untuk mengetahui efektivitas ekstrak etanol daun karanda terhadap morfologi dan histopatologi hepar tikus putih diabetes melitus. Penelitian menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 6 perlakuan dan 4 ulangan. Perlakuan terdiri dari kontrol normal (pakan dan minum), kontrol negatif (aloksan 120mg/kgBB), kontrol positif (aloksan 120mg/kgBB+glibenklamid 0,45mg/kgBB, dan perlakuan pemberian ekstrak etanol daun karanda dengan dosis bertingkat 500mg/kgBB, 750mg/kgBB, dan 1000mg/kgBB. Pembuatan histologi hepar menggunakan metode parafin dengan pewarnaan Hematoksilin-Eosin (HE). Data dianalisis menggunakan uji ANOVA pada taraf kepercayaan 5%. Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan signifikan ( $p < 0,05$ ) terhadap sel normal, degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik, dan nekrosis serta berpengaruh terhadap perbaikan diameter vena sentralis. Pemberian ekstrak etanol daun karanda dosis 750mg/kgBB berpotensi sebagai hepatoprotektor pada tikus putih diabetes melitus.

**Kata Kunci:** *Diabetes mellitus; Hepar; Histopatologi; Karanda (*Carissa carandas*)*

#### **Abstract**

*Diabetes Mellitus (DM) is a metabolic disease characterized by impaired insulin secretion in the target organs, especially hepar. Diabetes mellitus can be treated by giving traditional medicine extract of ethanol karanda leaves (*Carissa carandas*). The purpose of the study was to find out the effectiveness of karanda leaf ethanol extract on the morphology and histopathology of hepar white mouse diabetes mellitus. The study used a Complete Random Design (RAL) with 6 treatments and 4 repeats. The treatment consists of normal control (feed and drink), negative control (120mg/kgBB), positive control (120mg/kgBB+glibenklamid 0.45mg/kgBB, and treatment of karanda leaf ethanol extract at graded doses of 500mg/kgBB, 750mg/kgBB, and 1000mg/kgBB. The manufacture of hepar histology uses the paraffin method with hematoxylin-eosin (HE) staining. The data was analyzed using the ANOVA test at a 5% confidence level. The results showed significant differences ( $p < 0.05$ ) in normal cells, parenchymatous degeneration, hydropic degeneration, and necrosis and had an effect on improving the diameter of the centralist vein. Administration of ethanol extract of karanda leaves dose of 750mg / kgBB has the potential as a hepatoprotector in white rats with diabetes mellitus. Further testing is needed regarding the optimum limit of the dose of karanda leaf ethanol extract (*Carissa carandas*) and the toxicity test of karanda leaves.*

**Keywords:** *Diabetes mellitus; Hepar; Histopathology; Karanda (*Carissa carandas*)*

**How to Cite:** Parinduri, A.N., Febriani, H., & Syukriah. (2024). Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Karanda (*Carissa carandas* L.) Terhadap Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Diabetes Melitus. *Jurnal Ilmiah Biologi UMA (JIBIOMA)*, 6(1) 2024: 55-64

\*E-mail: [ayunurhabibah75@gmail.com](mailto:ayunurhabibah75@gmail.com)

ISSN 2722-9777 (Online)



## PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan penyakit gangguan metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia kronis yang timbul akibat kelainan sekresi insulin ataupun kerja insulin yang menyebabkan komplikasi diabetes dan kerusakan berbagai sistem organ terutama hepar (Jaganjac *et al.*, 2013). Penyakit diabetes mellitus dijuluki sebagai *silent killer* karena penderita sering tidak mengetahui saat terjadi komplikasi. Indonesia menduduki peringkat ke-7 dunia penderita diabetes melitus mencapai 8,3% (IDF, 2015). Prevalensi diabetes mellitus akan terus meningkat menjadi 10,9% (700 juta jiwa) pada tahun 2045, yang umumnya 80% berasal dari *low and middle income countries* (IDF, 2019).

Gozali (2020) menyatakan bahwa penderita diabetes 70% mengalami sirosis hati yang menyebabkan inisiasi dan hepar kronis. Hepar merupakan pusat metabolisme kompleks di dalam tubuh. Sebagian dari glikogen akan dipecah menjadi glukosa. Makanan berupa glukosa akan diabsorpsi di usus melalui vena portal ke hepar. Selain itu, hepar juga berfungsi sebagai detoksifikasi racun dan memelihara kadar glukosa darah agar tetap dalam batas normal. Sehingga apabila terjadi peningkatan kadar glukosa darah, tubuh akan mengaktifasi glukoneogenesis dan ROS (*Reactive Oxygen Species*) akan meningkat yang akan menyebabkan ketidakseimbangan reaksi oksidasi dan reduksi di hepatosit dan detoksifikasi yang berpengaruh pada kerusakan sel hingga kematian sel (Abolfathi *et al.*, 2012; Sundaram *et al.*, 2013).

Umumnya penyakit diabetes mellitus dapat ditangani dengan pola hidup sehat, suntikan insulin dan pemberian obat kimia antidiabetes. Pengobatan tersebut memiliki efek samping dan membutuhkan biaya yang sulit dijangkau. Alternatif yang dapat digunakan bagi penderita diabetes mellitus yaitu dengan cara penggunaan obat tradisional untuk mengendalikan kadar glikogen hepar. Salah satu tumbuhan yang berpotensi sebagai tumbuhan obat adalah daun karanda (*Carissa carandas*).

Ekstrak etanol daun karanda (*Carissa carandas*) diketahui mengandung senyawa antioksidan fenolik, flavonoid, tanin, saponin, dan alkaloid. Senyawa fenolik dan flavonoid merupakan senyawa antioksidan alami yang dapat menurunkan kadar glukosa darah (Verma *et al.*, 2015). Sifat farmakologis antioksidan yang terkandung dalam ekstrak etanol daun karanda (*Carissa carandas*) mampu mengeliminasi radikal bebas dan dapat melindungi sel-sel tubuh akibat kerusakan oksidatif, sehingga struktur membran sel yang telah rusak dapat berfungsi secara normal (Ardiani *et al.*, 2011).

## METODE PENELITIAN

Penelitian dilaksanakan pada bulan Juli sampai September 2021. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL). Subjek penelitian menggunakan 24 ekor tikus putih jantan. Penelitian dilakukan di Laboratorium farmakologi Universitas Sumatera Utara sebagai tempat pembuatan ekstrak, Laboratorium Biologi Universitas Islam Negeri Sumatera Utara sebagai tempat pemeliharaan hewan coba, dan Laboratorium Patologi Veteriner sebagai tempat pembuatan preparat histopatologi.

Pembuatan ekstrak etanol daun karanda (*Carissa carandas*) dilakukan dengan cara dikeringkan selama 1 minggu, kemudian diblender dan disaring hingga menjadi serbuk (simplisia). Simplisia sebanyak 800 gram di larutkan dengan pelarut etanol 96% sebanyak 24 liter selama 3 x 24 jam dalam proses maserasi. Simplisia terlarut diaduk selama 1 jam sekali pada 6 jam pertama perendaman. Simplisia terlarut disaring untuk memisahkan filtratnya menggunakan kertas saring. Filtrat dipekatkan menggunakan *vacum rotary evaporator* suhu 50°C, menghasilkan ekstrak dengan tekstur kental berwarna kehitaman. Setelah itu ekstrak diencerkan dengan menggunakan CMC Na 0,5% dan disimpan dalam botol tertutup di lemari pendingin.

Tikus putih jantan yang digunakan berusia 3 bulan dengan berat badan  $\pm$  200 gram dibagi menjadi 6 perlakuan dan 4 ulangan. Tikus diaklimatisasi selama 7 hari diberi pakan dan minum. Penginduksian aloksan dilakukan pada hari ke-8 selama 14 hari disertai dengan pengujian kadar glukosa darah. Pemberian obat kimia glibenklamid dan ekstrak etanol daun karanda juga dilakukan selama 14 hari setelah tikus dinyatakan menderita diabetes melitus. Selanjutnya tikus dieutanasi dan dinekropsi. Hepar dipotong dengan ukuran 3x3 mm dicuci menggunakan NaCl fisiologis, dan difiksasi dalam NBF 10% selama 3x24 jam. Setelah difiksasi, hepar dipindahkan kedalam *tissue cassette* untuk di dehidrasi ke dalam *tissue processor* dengan alkohol bertingkat 70%, 80%, 90%, hingga alkohol absolut. Dilanjutkan dengan proses *clearing* menggunakan xylol bertingkat selama 2 jam. Kemudian diinfiltrasi parafin cair dan ditanam (*embedding*) ke dalam blok paraffin 56-58°C. Jaringan dipotong dengan mikrotom setebal 3-5  $\mu$ m secara *cross section* (melintang) diletakkan ke dalam *water bath* hingga mengembang sempurna, kemudian diletakkan pada gelas objek yang sudah dilapisi Meyer's Albumin dan dikeringkan. Setelah kering preparat diwarnai dengan pewarnaan Hematoxylin-Eosin (HE), kemudian dimounting dan diperiksa dibawah mikroskop. Semua prosedur eksperimental telah

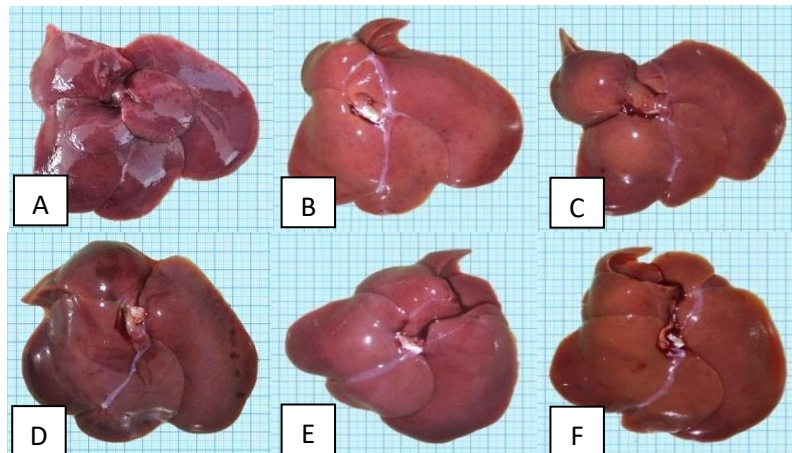
disetujui dan sesuai dengan kode etik penggunaan hewan coba yang disahkan oleh komite etik penelitian hewan FMIPA USU (No. 0464/KEPH-FMIPA/2021).

Pengamatan morfologi hepar pada warna dan permukaan dianalisis secara deskriptif. Sedangkan pengamatan histopatologi hepar pada 5 lapangan pandang pembesaran 400x berupa sel normal, degenerasi parenkimatosa, degenerasi hidropik dan nekrosis. Pengukuran histomorfometri diameter vena centralis menggunakan perangkat lunak *ImageJ* pembesaran 100x. Data pengamatan histopatologi dianalisis secara statistik menggunakan SPSS release 26 pada uji *oneway* ANOVA dengan taraf signifikansi 5% ( $p < 0,05$ ).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Gambaran Morfologi Hepar

Pengamatan morfologi terhadap warna dan permukaan hepar tikus putih (Gambar 1). Hasil pengamatan tersebut menunjukkan adanya perbedaan warna dan permukaan hepar pada masing-masing kelompok perlakuan.



Gambar 1. Gambaran morfologi (warna dan permukaan) hepar tikus putih. A -Diberi pakan dan minum, B-Diberi aloksan 120mg/kgBB), C -Diberi aloksan 120mg/kgBB + Glibenklamid 0,45mg/kgBB, D -Diberi aloksan 120mg/kgBB + Ekstrak etanol daun karanda 500mg/kgBB, E - Diberi aloksan 120mg/kgBB + Ekstrak etanol daun karanda 750mg/kgBB, F -Diberi aloksan 120mg/kgBB + Ekstrak etanol daun karanda 1000mg/kgBB).

Pemberian ekstrak etanol daun karanda dosis 750 mg/kg BB (Gambar 1E) ditemukan permukaan hepar licin, tidak berbintik dan berwarna merah kecokelatan mendekati normal. Berbeda dengan kelompok perlakuan yang hanya diberikan aloksan (Gambar 1B) memperlihatkan kelainan berupa permukaan hepar yang kasar, berbintik dan berwarna merah pucat. Perubahan ini terjadi disebabkan pengaruh ekstrak etanol

daun karanda yang mampu memperbaiki penyempitan pembuluh darah di hepar akibat diabetes melitus.

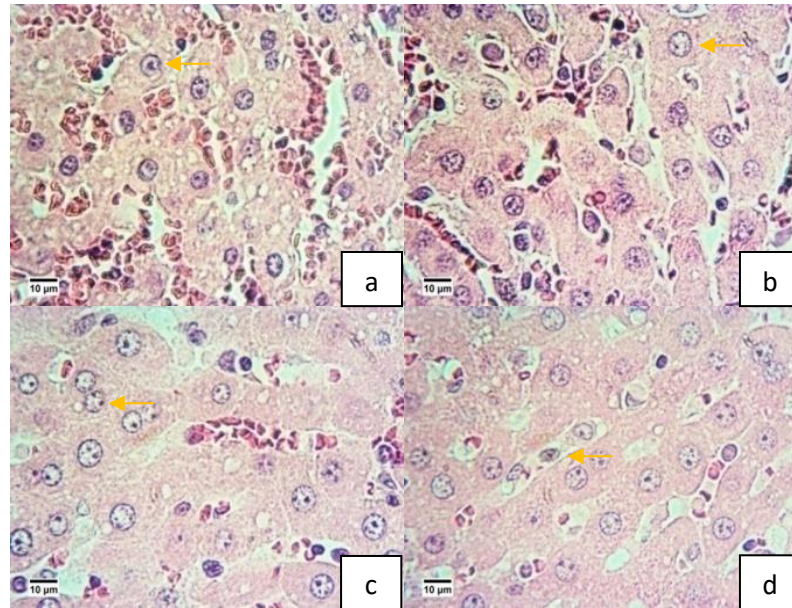
Perubahan warna yang terjadi pada masing-masing perlakuan merupakan salah satu parameter toksisitas zat uji terhadap organ sasaran. Menurut Prasetiawan, hepar normal berwarna merah segar kecoklatan dan memiliki permukaan rata dan halus (licin) (Prasetiawan *et al.*, 2015). Sedangkan hepar abnormal mengalami perubahan warna merah pucat dan permukaan berbintik. Hepar abnormal (terpapar zat toksik) ditandai dengan perubahan warna menjadi merah kekuningan hingga coklat kekuningan (Tatukude *et al.*, 2014).

dHepar tikus normal memiliki warna merah kecoklatan karena mengandung darah yang difasilitasi oleh banyaknya pembuluh darah (arteri hepatika dan vena porta hepatika). Sedangkan hepar yang mengalami diabetes berwarna merah pucat disebabkan adanya gangguan berupa penyempitan pembuluh darah menuju vena sentralis. Hal ini sejalan dengan penelitian Fitria, bahwa terdapat perbedaan hepar normal dan diberi perlakuan. Kondisi fibrosis hepar menyebabkan terganggunya pertukaran zat terlarut antara ruang sinusoid dan hepatosit. Sehingga hal ini menjadi penyebab warna hepar menjadi pucat (Fitria *et al.*, 2015).

Peningkatan intensitas paparan suatu zat terhadap suatu organ dapat menimbulkan perubahan morfologis dan fungsi yang bersifat *reversible*. Pemberian ekstrak etanol daun karanda 750mg/kgBB berpengaruh terhadap perubahan warna hepar menjadi merah kecoklatan dan permukaan yang licin tidak berbintik mendekati normal. ekstrak etanol daun karanda (*Carissa carandas*) menurut (Neimkhum *et al.*, 2021) memiliki kandungan fenolik dan flavonoid berupa quersetin yang tinggi. Kandungan senyawa tersebut memiliki aktivitas antioksidan yang berperan sebagai hepatoprotektor melindungi dari stress oksidatif akibat radikal bebas.

### **Gambaran Histologi Hepar**

Perubahan morfologi hepar menjadi dasar untuk mengetahui tingkat toksisitas yang berpengaruh pada histologi hepar. Gambaran histoptologi hepar tikus putih dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Histopatologi hepar tikus putih. a. sel normal, b. Degenerasi parenkimatos, c. degenerasi hidropik, d. nekrosis.

Hasil pengamatan histopatologi hepar tikus putih (Gambar 2) setelah pemberian ekstrak etanol daun karanda (*Carissa carandas*) ditemukan adanya sel normal, degenerasi parenkimatos, degenerasi hidropik, dan nekrosis pada setiap kelompok perlakuan. Perubahan yang terjadi akibat respon fisiologis dari hepar akibat senyawa asing yang masuk kedalam tubuh. Hepatosit normal (Gambar 2a) tersusun oleh inti sel yang terlihat jelas tanpa vakuolasasi di sitoplasma. Perubahan sel tingkat degenerasi parenkimatos (Gambar 2b) sel tampak membesar dan berwarna pucat. Sedangkan degenerasi hidropik (Gambar 2c) terjadi peningkatan jumlah air didalam sel, sehingga sel membesar dan bervakuola. Nekrosis sel (Gambar 2d) memperlihatkan inti sel yang menyusut, hancur dan menghilang sehingga tampak seperti awan gelap.

### Tingkat Kerusakan Hepatosit

Tingkatan perubahan hepatosit diukur secara kuantitatif menggunakan metode scoring. Data tingkat kerusakan sel hepar dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Tingkat kerusakan hepatosit pada tikus putih diabetes mellitus.

Perlakuan	Normal	Degenerasi Parenkim	Degenerasi Hidropik	Nekrosis
A	100±0 <sup>a</sup>	0,00±0 <sup>a</sup>	0,00±0 <sup>a</sup>	0,00±0 <sup>a</sup>
B	39,25±7,27 <sup>f</sup>	26,50±8,22 <sup>d</sup>	45,00±9,48 <sup>e</sup>	130,00±13,66 <sup>e</sup>
C	54,50±2,38 <sup>e</sup>	19,50±2,51 <sup>c</sup>	33,75±5,67 <sup>d</sup>	98,00±7,65 <sup>d</sup>
D	77,50±2,64 <sup>c</sup>	12,50±3,41 <sup>b</sup>	18,00±6,48 <sup>bc</sup>	41,00±6,83 <sup>b</sup>
E	90,75±1,70 <sup>b</sup>	6,00±1,63 <sup>a</sup>	10,50±1,73 <sup>b</sup>	11,00±2 <sup>a</sup>
F	65,75±3,59 <sup>d</sup>	16,50±3,41 <sup>bc</sup>	23,25±5,67 <sup>c</sup>	73,00±8,86 <sup>c</sup>

Keterangan: <sup>a,b,c,d</sup> Superskrip huruf yang berbeda pada baris yang samamenunjukkan perbedaan nyata(P<0,05).

Hasil uji Duncan menunjukkan data yang signifikan ( $p < 0,05$ ) antara perlakuan B dan E. Jumlah sel normal berada pada perlakuan E ( $90,75 \pm 1,70$ ) lebih tinggi dibandingkan perlakuan B ( $39,25 \pm 7,27$ ). Sel yang mengalami perubahan awal degenerasi pada degenerasi parenkimatososa paling banyak terjadi pada perlakuan B ( $26,50 \pm 8,22$ ) daripada perlakuan E ( $6,001,63$ ). Sedangkan perubahan sel yang mengalami degenerasi hidropik tertinggi juga berada pada perlakuan B ( $45,00 \pm 9,48$ ) dan E ( $10,50 \pm 1,73$ ) serta jumlah kematian (nekrosis) sel tertinggi pada perlakuan B ( $130,00 \pm 13,66$ ) dan E ( $11,00 \pm 2$ ). Terjadinya kerusakan jaringan dipengaruhi oleh sifat zat toksik yang masuk dan besarnya dosis yang diberikan.

Hepatotoksin merupakan senyawa kimia yang memiliki efek toksik pada sel hepatosit. Paparan zat toksik yang berlebih dan dalam jangka waktu lama dapat menimbulkan kerusakan jaringan hepar berupa degenerasi. Degenerasi sel hepar dimulai dari perubahan/kerusakan hepatosit yang membengkak, munculnya vakuola-vakuola kecil hingga kematian sel. Pembengkakan sel bersifat *reversible*, sehingga dapat kembali seperti semula. Tahapan selanjutnya yaitu nekrosis, merupakan kerusakan yang bersifat *irreversible* artinya sel tidak dapat kembali ke bentuk semula karena sel akan mengalami kematian.

Pemberian ekstrak etanol daun karanda menunjukkan kerusakan sel hepar paling minimal karena mengandung senyawa yang berperan aktif sebagai hepatoprotektif. Senyawa aktif flavonoid terbukti memiliki aktivitas antioksidan sehingga dapat mencegah terjadinya kerusakan sel dan dapat mengurangi kerusakan oksidatif akibat diabetes mellitus (Panche *et al.*, 2016). Selain itu hepar juga memiliki daya regenerasi sel yang cepat, sehingga dapat menggantikan hilangnya jaringan di dalam organ (Herrington, 2014; Michalopoulos, 2013).

Sel yang mengalami degenerasi parenkimatososa ditandai dengan pembengkakan sel dan pembengkakan inti sel akibat banyaknya cairan yang masuk ke dalam sel (Suhita *et al.*, 2013). Penyerapan zat beracun seperti aloksan berperan dalam proses pembengkakan di mitokondria dan pembentukan vakuola sitoplasma di hepatosit. Namun, hal ini merupakan bagian dari respon terhadap zat toksik dan dapat diperbaiki dalam waktu singkat. Antioksidan seperti senyawa flavonoid, steroid, alkaloid, tanin dan saponin dalam ekstrak etanol daun karanda dapat melindungi tubuh dari serangan radikal bebas. Dimana senyawa golongan alkaloid dan flavonoid beraktivitas sebagai *scavenger* (Lengkong, 2013).

Peningkatan jumlah air didalam sel membuat sitoplasma membengkak dan bervakuola terjadi pada kerusakan degenerasi hidropik. Degenerasi ini terjadi akibat stress oksidatif yang menyebabkan meningkatnya produksi radikal bebas dan degradasi oksidatif fruktosamin. Sehingga diperlukan senyawa yang dapat mengurangi stress oksidatif akibat radikal bebas.

Inti sel yang menyusut hingga menghilang terjadi akibat adanya senyawa toksik yang membuat sel mengalami kematian. Keadaan ini terjadi akibat cedera yang bersifat irreversible. Proses regenerasi terjadi pada sel yang mengalami kematian kemudian digantikan dengan sel-sel baru. Konsentrasi zat metabolit sekunder yang terkandung dalam tumbuhan dapat menyebabkan gangguan pada permeabilitas membran hepatosit.

### Diameter Vena Sentralis Hepar

Degenerasi menjadi respon pertahanan tubuh terhadap kerusakan jaringan. Pengaruh masuknya zat toksik kedalam tubuh menjadi penyebab lisisnya sel endotel sehingga terjadi pendarahan pada area vena sentralis. Pendarahan yang terjadi menjadi awal kerusakan jaringan hepar akibat adanya pelebaran vena sentralis.

Tabel 2. Diameter vena sentralis hepar tikus putih diabetes mellitus.

Perlakuan	Diameter Vena Sentralis ( $\mu\text{m}$ )
A	65,64 $\pm$ 11,96 <sup>a</sup>
B	127,87 $\pm$ 15,13 <sup>b</sup>
C	63,43 $\pm$ 23,15 <sup>a</sup>
D	65,24 $\pm$ 9,19 <sup>a</sup>
E	58,3 $\pm$ 6,76 <sup>a</sup>
F	63,67 $\pm$ 14,20 <sup>a</sup>

Keterangan: <sup>a,b</sup> Superskrip huruf yang berbeda pada kolom yang sama meunjukkan perbedaan yang nyata ( $p < 0,05$ ).

Diameter vena sentralis (Tabel 2B) mengalami pelebaran dengan nilai tertinggi (127,87 $\pm$ 15,13) disebabkan paparan zat toksik aloksan yang berlebih. Pemberian ekstrak etanol daun karanda (Tabel 2E) menyebabkan mengecilnya vena sentralis (58,3 $\pm$ 6,76) akibat senyawa hepatoprotektor yang terkandung.

Kerusakan sel hepatosit dimulai pada pelebaran vena sentralis. Darah membawa hasil metabolisme dari hepatosit, termasuk hasil metabolisme yang bersifat toksik menuju vena sentralis yang menyebabkan lisisnya sel-sel endotel pada vena sentralis. Sehingga sel darah merah terekstrasvasasi ke parenkim hepar yang menyebabkan pendarahan. Sel-sel endotel yang lisis inilah yang menyebabkan bertambahnya diameter vena sentralis (JM. & Crawford, 2014). Pemberian ekstrak etanol daun karanda mampu

membantu proses regenerasi. Regenerasi sel terjadi akibat adanya senyawa hepatoprotektor ekstrak etanol daun karanda seperti alkaloid, flavonoid, dan saponin yang berperan sebagai antioksidan alami (Gan *et al.*, 2017; Sangale & Patil, 2017; Dalimunthe *et al.*, 2018).

Konsentrasi antioksidan yang diberikan berpengaruh pada laju oksidasi. Pada konsentrasi tinggi aktivitas antioksidan berubah menjadi prooksidan yang dapat merusak sel (Suryani, 2013). Ketika dosis antioksidan dan prooksidan tidak seimbang atau kadar antioksidan tinggi, sedangkan prooksidan rendah, maka tubuh akan membentuk senyawa prooksidan untuk menyeimbangkan kadarnya dengan antioksidan. Hal ini akan mengakibatkan sel-sel radikal bebas tidak bisa diperbaiki lagi. Zat aktif yang terkandung dalam ekstrak etanol daun karanda juga berpotensi menjadi zat toksik ketika masuk ke dalam peredaran darah. Sehingga dibutuhkan dosis obat yang tepat. Penggunaan obat dosis yang berlebihan berpengaruh pada efek toksik.

## SIMPULAN

Dari hasil pengamatan makroskopik dan mikroskopik hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) diabetes melitus bahwa, pemberian ekstrak etanol daun karanda (*Carissa carandas*) 750mg/kgBB efektif terhadap gambaran morfologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) diabetes melitus yang menunjukkan adanya perbedaan signifikan terhadap warna dan permukaan hepar serta efektif dalam memperbaiki kerusakan histopatologi dan diameter vena sentralis.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abolfathi, A. A., Mohajeri, D., Rezaie, A., & Nazeri, M. (2012). Protective Effects Of Green Tea Extract Against Hepatic Tissue Injury In Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1–10.
- Ardiani, F., Lestariana, W., & Huriyati, E. (2011). Ekstrak Air Daun Ceplikan (*Ruellia tuberosa* L) Berpengaruh Terhadap Kadar SGOT, SGPT dan Gambaran Histologis Hepar Tikus DM. 2011, 8(2), 99–105.
- Dalimunthe, A., Hasibuan, P. A. Z., Silalahi, J., Sinaga, S. F., & Satria, D. (2018). Antioxidant activity of alkaloid compounds from *Litsea cubeba* Lour. *Oriental Journal of Chemistry*, 34(2), 1149–1152.
- Fitria, N. L., Lyrawati, D., & Handaru, M. (2015). Efek Pemberian Asam Alfa Lipoat terhadap Kadar MDA dan Gambaran Histologi pada Hati Tikus Wistar Jantan dengan Diabetes Melitus Tipe 1. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 28(3), 170–176.
- Gan, J., Feng, Y., He, Z., Li, X., & Zhang, H. (2017). Correlations Between Antioxidant Activity And Alkaloids And Phenols Of Maca (*Lepidium meyenii*). *Journal of Food Quality*, 1–10.
- Gozali, A. P. (2020). Diagnosis, Tatalaksana dan Pencegahan Hepatitis B dalam Kehamilan. *Cermin Dunia Kedokteran*, 47(7), 354–358.
- Herrington, C. S. (2014). *Muir's Textbook of Pathology*. CRC Press.
- IDF. (2015). *Atlas Seventh Edition ed.* In International Diabetes Federation.
- IDF. (2019). *Diabetes Atlas, 9th ed.* In Atlas de la Diabetes dela FID.
- Jaganjac, M., Tirosh, O., Cohen, G., Sasson, S., & N., Z. (2013). Reactive aldehydes—second messengers of free radicals in diabetes mellitus. *Free Radical Research*, 47, 39–48.

- JM., F. C., & Crawford. (2014). Sinusoidal Obstruction Syndrome (Hepatic Veno-Occlusive Disease). *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 3(11), 112–124.
- Lengkong, A. B. (2013). Gambaran Histopatologik Hati Tikus Wistar Yang Diinduksi CCL4 dan diberi Air Rebusan Tanaman Cakar Ayam (*Selaginella Doederleinii Hieron*). *E-Biomedik*, 1(2), 940–945.
- Michalopoulos, G. K. (2013). Principles of Liver Regeneration And Growth Homeostasis. *Comprehensive Physiology*, 3(1), 485–513.
- Neimkhum, W., Anuchapreeda, S., Lin, W. C., Lue, S. C., Lee, K. H., & Chaiyana, W. (2021). Effects of *Carissa carandas* Linn. Fruit, Pulp, Leaf, and Seed on Oxidation, Inflammation, Tyrosinase, Matrix Metalloproteinase, Elastase, and Hyaluronidase Inhibition. *Antioxidants*, 10(9), 2–22.
- Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoid: an Overview. *Journal of Nutritional Science*, 5, 1–15.
- Prasetiawan, E., Sabri, E., & Ilyas, S. (2015). Gambaran Histologis Hepar Mencit (*Mus musculus L.*) Strain DDW Setelah Pemberian Ekstrak N-Heksan Buah Andaliman (*Zanthoxylum acanthopodium DC.*) Selama Masa Pra Implantasi Dan Pasca Implantasi. *Saintia Biologi*, 1(1), 40–45.
- Sangale, P., & Patil, R. (2017). Hepatoprotective Activity Of Alkaloid Fractions From Ethanol Extract Of *Murraya koenigii* Leaves In Experimental Animals. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Pharmacology*, 3(1), 28–33.
- Suhita, N. L. P. R., Sudira, I. W., & Winaya, I. B. O. (2013). Histopatologi Ginjal Tikus Putih Akibat Pemberian Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica*) Peroral. *Buletin Veteriner Udayana*, 5(1), 63–69.
- Sundaram, R., Naresh, R., Shanthi, P., & Sachdanandam, P. (2013). Modulatory effect of green tea extract on hepatic key enzymes of glucose metabolism in streptozotocin and high fat diet induced diabetic rats. *Phytomedicine*, 20(7), 577–584.
- Suryani, N. (2013). Pengaruh Ekstrak Metanol Biji Mahoni terhadap Peningkatan Kadar Insulin, Penurunan Ekspresi TNF- $\alpha$  dan Perbaikan Jaringan Pankreas Tikus Diabetes. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 27(3), 137–145.
- Tatukude, R. L., Loho, L., & Lintong, P. M. (2014). Gambaran Histopatologi Hati Tikus Wistar yang Diberikan Boraks. *E-Biomedik*, 2(3), 1–7.
- Verma, K., Shrivastava, D., & Kumar, G. (2015). Antioxidant Activity And DNA Damage Inhibition In Vitro by A Methanolic Extract Of *Carissa carandas* (*Apocynaceae*) Leaves. *Journal of Taibah University for Science*, 9(1), 34–40.