

Pengamatan Kerusakan Histopatologi Jantung Pada Mencit Hiperglikemia Yang Diberi Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura*)

Lolyta Mutiara Putri^{1)*}, Hendri Busman²⁾, Eti Ernawati³⁾

Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung,

Jl. Prof. Soemantri Brodjonegoro, No.1 Bandar Lampung 35145

*E-mail: lolytamutiara14@gmail.com

Paper submit: 01 Juni 2022, Paper publish: 31 Maret 2023

Abstract – Hyperglycemia is a condition in which the sugar content in the blood is indicated to be excessive. The heart is one of the organs affected by this condition. The flavonoid compounds contained in cherry leaves (*Muntingia calabura*) can inhibit the formation of free radicals so that they can be used as antioxidants to reduce blood sugar levels. The purpose of this study was to determine the effect of cherry leaf ethanol extract in repairing damage to heart muscle cells in mice (*Mus musculus L.*) after alloxan was induced at a dose of 160 mg/bb. The method used was a completely randomized design (CRD) consisting of 5 treatment groups with 5 replications. Group K- (no treatment), group K+ (only induced by alloxan), group P1 induced by alloxan and given 96% ethanol extract of cherry leaf at a dose of 300 mg/bb/day, group P2 induced alloxan and given 96% ethanol extract of cherry leaf at a dose of 400 mg/bb/day, and the P3 group were induced by alloxan and given 96% ethanol extract of cherry leaves at a dose of 500 mg/bb/day. Cardiac scoring data were analyzed using the Kruskal-Wallis non-parametric statistical test with 95% confidence level and followed by the Mann-Whitney post hoc test to determine the difference between the control group and the test group. The results showed that the doses of treatment P1, P2, and P3 were significantly able to repair the damage by increasing the number of normal heart muscle cells in alloxan-induced mice. The best improvement in heart scoring was found at a dose of 500 mg/bb/day (P3) because on the histopathological picture there was an increase in heart muscle cells by >35% when compared to the K+ group with the results of the Mann-Whitney post hoc test ($p=0.008$), while in P1 and P2 showed a lower percentage of the level of improvement. So it can be concluded that the administration of cherry leaf ethanol extract at a dose of 500 mg/bb/day (P3) was able to improve the level of heart damage in mice due to high blood sugar levels.

Keywords: hyperglycemia, heart, muscle cells, alloxan, cherry leaf (*Muntingia calabura*)

Abstrak – Hiperglikemia merupakan suatu kondisi dimana kandungan gula dalam darah terindikasi berlebih. Jantung merupakan salah satu organ yang terdampak akibat kondisi tersebut. Senyawa flavonoid yang terkandung dalam daun kersen (*Muntingia calabura*) ini dapat menghambat pembentukan radikal bebas sehingga dapat dimanfaatkan sebagai antioksidan untuk menurunkan kadar gula dalam darah. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun kersen dalam memperbaiki kerusakan sel otot jantung pada mencit (*Mus musculus L.*) setelah diinduksi aloksan dengan dosis 160mg/bb. Metode yang digunakan adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang terdiri dari 5 kelompok perlakuan dengan 5 ulangan. Kelompok K- (tidak diberikan perlakuan), kelompok K+ (hanya diinduksi aloksan), kelompok P1 diinduksi aloksan dan diberi ekstrak etanol 96% daun kersen dosis 300 mg/bb/hari, kelompok P2 diinduksi aloksan dan diberi ekstrak etanol 96% daun kersen dosis 400 mg/bb/hari, dan kelompok P3 diinduksi aloksan dan diberi ekstrak etanol 96% daun kersen dosis 500 mg/bb/hari. Data skoring jantung dianalisis dengan uji statistik non-parametrik Kruskal-Wallis dengan taraf kepercayaan 95% dan dilanjutkan dengan uji post hoc Mann-Whitney untuk mengetahui perbedaan dari kelompok kontrol dan kelompok uji. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian dosis pada perlakuan P1, P2, dan P3 secara signifikan mampu memperbaiki kerusakan dengan meningkatkan jumlah sel otot jantung normal pada mencit yang diinduksi aloksan. Perbaikan skoring jantung terbaik terdapat pada pemberian dosis 500 mg/bb/hari (P3) karena pada gambaran histopatologi jantung terjadi peningkatan sel otot jantung sebesar >35% jika dibandingkan dengan kelompok K+ dengan hasil uji post hoc Mann-Whitney ($p=0,008$), sedangkan pada P1 dan P2 menunjukkan presentase tingkat perbaikan yang lebih rendah. Sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun kersen pada dosis 500 mg/bb/hari (P3) mampu memperbaiki tingkat kerusakan jantung mencit akibat dari tingginya kadar gula dalam darah.

Kata kunci: hiperglikemia, sel otot jantung, aloksan, daun kersen (*Muntingia calabura*)

PENDAHULUAN

Hiperglikemia dapat terjadi apabila kadar glukosa darah melebihi batas normal (>200 mg/dL). Jika hal ini terjadi secara terus

menerus maka akan mengakibatkan penyakit diabetes mellitus. Terjadinya hiperglikemia disebabkan ketika tubuh kekurangan insulin yang mana kadar glukosa darah yang diasup

tidak dapat dimanfaatkan secara efektif sehingga kadar gula dalam darah terlalu tinggi. Kadar gula darah yang melebihi normal ini membuat insulin tidak cukup untuk mengubah semua glukosa darah menjadi glikogen (Kitabchi *et al.*, 2008).

Hiperglikemia dapat merusak jaringan akibat stres oksidatif yang timbul bila kecepatan radikal bebas melebihi kapasitas sel yang menetralkannya. Tingginya kadar glukosa dalam darah yang tidak dikontrol dengan baik menyebabkan terjadinya berbagai komplikasi kesehatan. Jantung menjadi salah satu dampak akibat kerusakan jaringan tersebut. Kerja jantung sebagai pemompa darah keseluruh tubuh dapat terganggu akibat tingginya kadar glukosa darah yang akan meningkatkan jantung 4-8 kali dari keadaan normal (Sudoyo *et al.*, 2009). Hiperglikemia mempengaruhi otot jantung secara independen berupa fibrosis interstisial, pembentukan kolagen dan hipertrofi sel-sel otot jantung. Hiperglikemia jangka panjang akan memberikan dampak yang parah pada jantung sehingga menyebabkan terjadinya perubahan-perubahan abnormal pada struktur histopatologi jantung.

Salah satu metode terapi yang digunakan untuk mencegah timbulnya komplikasi akibat hiperglikemia adalah penggunaan zat antioksidan. Penggunaan antioksidan pada terapi hiperglikemia diharapkan dapat mengurangi proses kerusakan oksidatif tersebut sehingga dapat menghambat terjadinya komplikasi (Golbidi *et al.*, 2011).

Salah satu tumbuhan yang mengandung antioksidan alami ialah kersen. Kersen termasuk tumbuhan tropis yang mudah dijumpai di pinggir jalan. Kersen memiliki buah berukuran kecil, pohonnya hijau, berbunga dan berbuah sepanjang tahun. Secara tradisional daun kersen digunakan sebagai obat alternatif karena

mengandung senyawa flavonoid yang berkhasiat sebagai antihiperlikemia. Mengingat hal ini maka peneliti memilih daun kersen dan tertarik untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura*) dalam memperbaiki tingkat kerusakan sel otot jantung pada mencit (*Mus musculus* L.) setelah diinduksi aloksan.

METODE PENELITIAN

Penelitian dilaksanakan pada bulan Januari - Maret 2022 yang diawali dengan maserasi daun kersen di Laboratorium Kimia Organik, FMIPA, Universitas Lampung. Pemeliharaan hewan uji dilakukan di Rumah Mencit, Jurusan Biologi, FMIPA, Universitas Lampung. Penginduksian aloksan, pemberian bahan uji ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura*) secara oral pada hewan uji, pembedahan yang dilakukan di Laboratorium Zoologi, Jurusan Biologi, FMIPA, Universitas Lampung. Proses pembuatan preparat histopatologi jantung yang dilakukan di Laboratorium Anatomi, Histologi, dan Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung.

1. Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian yaitu alat pemeliharaan mencit (tempat pakan, tempat minum, bak plastik dan kawat penutup sebanyak 25 buah). Alat ekstraksi (oven, *rotary evaporator*, blender, *corong Buchner*, dan kertas saring), set alat nekropsi (pinset, gunting, pins, papan bedah, tabung sampel, gelas arloji), *object glass*, *cover glass*, mikroskop, timbangan digital, jarum sonde, gelas ukur, erlenmeyer, sarung tangan, masker, spidol dan kamera untuk dokumentasi.

Bahan dalam penelitian adalah mencit jantan berumur 2-3 bulan dengan berat badan $\pm 30 - 40$ gram sebanyak 25 mencit yang diperoleh dari Balai Penyidikan dan

Pengujian Veteriner (BPPV) Regional III Bandar Lampung. Bahan yang digunakan dalam memelihara mencit (minum, pakan mencit serta sekam padi), aloksan sebagai penginduksi diabetes, etanol 96%, aquades, daun kersen (*Muntingia calabura*), Na-CMC 1%, serbuk Mg, HCL pekat, kloroform, pereaksi Meyer, Alkohol 70%, 96%, 100% (absolute), Xylol, formalin 10% untuk mengawetkan organ jantung, paraffin cair untuk filtrasi, pewarna preparat *Hematoxilen eosin* (HE) dan *aqua pro injection* sebagai pelarut aloksan.

2. Rancangan Penelitian

Penelitian ini termasuk ke dalam penelitian eksperimental dengan menggunakan desain Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang terdiri dari 5 kelompok perlakuan, dimana masing-masing perlakuan berisi 5 ulangan, yaitu kelompok K(-) yang hanya diberi pakan dan minum, kelompok K(+) yang diinduksi aloksan 160 mg/bb, kelompok P1 yang diinduksi aloksan 160 mg/bb dan ekstrak etanol daun kersen dengan dosis 300 mg/bb selama 14 hari secara oral, kelompok P2 yang diinduksi aloksan 160 mg/bb dan ekstrak etanol daun

kersen dengan dosis 400 mg/bb selama 14 hari secara oral, kelompok P3 yang diinduksi aloksan 160 mg/bb dan ekstrak etanol daun kersen dengan dosis 500 mg/bb selama 14 hari secara oral.

3. Pelaksanaan Penelitian

Daun kersen yang digunakan pada penelitian ini yang berwarna hijau tua, yang tumbuh diranting pohon mulai dari daun ke-3 setelah pucuk. Daun kersen dikering anginkan selama 24 jam dan dimasukkan ke dalam oven dengan suhu 50°C hingga kering. Masterasi serbuk/simplisia daun kersen dengan etanol 96% sebanyak 1L selama 3 X 24 jam. Saring maserat dengan corong *buchner* hingga diperoleh filtrat. Pekatkan filtrat dengan *rotary evaporator* pada suhu 50°C hingga diperoleh ekstrak kental, setelah itu masukan ke oven hingga diperoleh ekstrak dalam bentuk pasta dan larutkan dengan Na-CMC 1%.

Pengujian fitokimia bertujuan untuk mengetahui senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada suatu tanaman tersebut. Prosedur pengujian fitokimia tertera pada Tabel 1. (Hadi dan Permatasari, 2019).

Tabel 1. Uji Fitokimia Daun Kersen

Jenis Uji	Perlakuan	Indikator
Flavonoid	0,5 ml sampel + 0,5g serbuk Mg + 5 ml HCL pekat	Perubahan warna menjadi merah atau kuning dan terbentuk busa. Warna merah sekali : +++, merah sedang : ++, sedikit : +.
Alkaloid	0,5 ml sampel + 5 tetes kloroform + 5 tetes pereaksi Meyer (1g KI dilarutkan dalam 20 ml akuades dan ditambahkan 0,271 g HgCl ₂)	Perubahan warna menjadi putih kecoklatan dan terbentuknya endapan. Jumlah endapan banyak : +++, sedang : ++, sedikit : +.
Tannin	1 ml sampel + tetes larutan FeCl ₃	Perubahan warna hijau, biru kehijauan atau biru kehitaman, atau adanya endapan menunjukkan positif tannin. Jumlah endapan banyak : +++, Sedang : ++, sedikit : +
Saponin	0,5 ml sampel + 5 ml akuades, dikocok dengan kuat kemudian diamkan selama 30 detik.	Ketinggian busa 1cm dalam waktu 30 detik.

Penginduksian aloksan dengan dosis 160 mg/bb mengacu pada penelitian Nurfitri *et al.* (2018) yang mengatakan bahwa pemberian aloksan 160 mg/bb dapat membuat mencit menjadi hiperglikemia.

Ekstrak etanol daun kersen diberikan dengan dosis 300, 400, dan 500 mg/bb/hari selama 14 hari. Pemberian dosis tersebut mengacu pada penelitian Aligita *et al.* (2018) yang menyatakan bahwa ekstrak daun kersen dengan dosis 400 mg/bb/hari efektif dalam menurunkan kadar gula darah.

Pembedahan (nekropsis) dilakukan pada hari ke-14 atau di akhir penelitian. Pembedahan dilakukan pada bagian ventral tubuh mencit secara vertikal. Spesimen dibuka perutnya dan diambil organ jantungnya. Jantung yang telah diambil

segera difiksasi dengan larutan formalin 10%. Perbandingan volume spesimen dengan larutan formalin 1:10 guna mendapatkan hasil fiksasi yang sempurna. Kemudian organ jantung yang telah diambil tersebut dibawa ke Laboratorium Anatomi, Histologi, dan Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung untuk dibuat preparat histologinya, sehingga organ jantung tersebut dapat diamati.

Berbagai perubahan abnormal struktur histopatologi jantung mencit dapat dilihat dengan cara mengamati kerusakan jaringan pada preparat histologi jantung mencit pada seluruh kelompok perlakuan. Skoring histopatologi jantung tercantum pada Tabel 2. (Billingham *et al.*, 1978).

Tabel 2. Skoring Histopatologi Jantung

Skor	Keterangan
0	Tidak ditemukan perubahan histologis (normal)
0.5	Tidak sepenuhnya normal, tetapi tidak ditemukan adanya bukti kerusakan
1	Jumlah sel miosit nekrosis <5% dari seluruh miosit yang diamati
1.5	Jumlah sel miosit nekrosis 6-15% dari seluruh miosit yang diamati
2	Jumlah sel miosit nekrosis 16-25% dari seluruh miosit yang diamati, dimana nekrosis sel miosit terjadi pada satu fasikel (cluster)
2.5	Nekrosis sel miosit 26-35% dari seluruh miosit yang diamati, dimana beberapa diantaranya mengalami vakuolisasi
3	Nekrosis sel miosit >35% nekrosis terjadi merata di semua bagian (diffuse)

4. Analisis Data

Data hasil skoring kerusakan histopatologi jantung mencit dianalisis dengan uji statistik non-parametrik *Kruskall-Wallis* dengan taraf kepercayaan 95%. Setiap data yang diperoleh dari masing-masing kelompok uji dibandingkan dengan data yang diperoleh dari kelompok kontrol. Perbandingan yang dilakukan bertujuan untuk menganalisis perubahan yang terjadi pada otot jantung mencit diabetes kelompok uji dengan kelompok lain. Jika terdapat perbedaan, dilanjutkan dengan uji *post hoc Mann-Whitney* untuk mengetahui kelompok mana yang memiliki perbedaan (Ramadhani, 2014).

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Etanol 96% Daun Kersen

Berdasarkan hasil uji fitokimia yang telah dilakukan senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak etanol 96% daun kersen adalah flavonoid, saponin, steroid, tanin, dan alkaloid. Kandungan utama ekstrak yang digunakan dalam penelitian ini adalah flavonoid dan saponin. Senyawa flavonoid dan saponin ini berfungsi sebagai antioksidan dan anti inflamasi yang dapat mengatasi rasa sakit apabila terjadi pendarahan dan mengurangi pembekakkan

pada luka sehingga dapat digunakan dalam memperbaiki kerusakan jantung pada mencit.

Flavonoid dapat menghambat pembentukan radikal bebas dengan cara menghambat aktivitas enzim atau berikatan dengan zat yang berperan dalam pembentukan radikal bebas. Berdasarkan fungsinya mekanisme kerja antioksidan

terbagi menjadi dua yaitu antioksidan yang bertindak sebagai pemberi atom hidrogen atau sering disebut sebagai antioksidan primer dan antioksidan sekunder yang dapat memperlambat laju autoksidasi dengan berbagai mekanisme di luar mekanisme pemutusan rantai autoksidasi dengan mengubah radikal lipid menjadi bentuk yang lebih stabil (Permatasari et al., 2020).

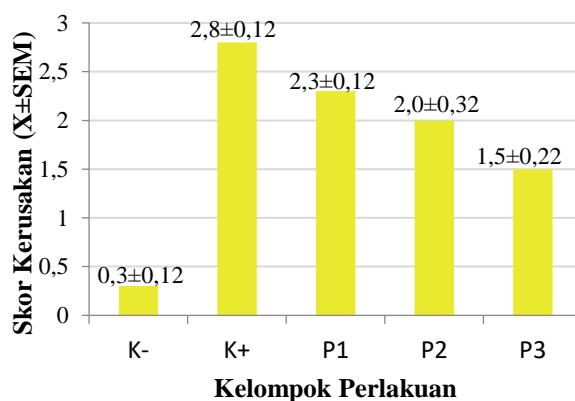
Tabel 3. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Etanol 96% Daun Kersen

Jenis Uji	Hasil	Keterangan
Flavonoid	+	Warna larutan merah/kuning dan terdapat busa
Saponin	+	Terdapat busa
Steroid	+	Warna larutan berubah menjadi biru atau ungu
Terpenoid	-	Warna larutan tidak berubah
Tanin	+	Warna larutan hitam kebiruan
Alkaloid	+	Warna larutan putih kecoklatan

2. Rerata Skor Kerusakan Sel Otot Jantung Mencit

Preparat Otot Jantung yang telah dilakukan pengecatan dengan (HE) Hematoksilin-Eosin kemudian diamati dengan mikroskop dan dilakukan perhitungan rerata skor kerusakan sel otot

jantung mencit tersebut dengan skoring. Hasil skoring kerusakan sel otot jantung mencit dapat dilihat pada Gambar 1. Hasil ini menggambarkan tingkat kerusakan sel-sel otot jantung pada tiap perlakuan selama penginduksian aloksan dan ekstrak etanol daun kersen.



Gambar 1. Rerata Skor Kerusakan Sel Otot Jantung Mencit

Keterangan: K- (kelompok kontrol negatif), K+ (kelompok kontrol positif, P1 (kelompok perlakuan 1), P2 (kelompok perlakuan 2, dan P3 (kelompok perlakuan 3).

Berdasarkan hasil uji statistik, didapatkan rerata skor otot jantung pada Kelompok (K-) sebesar 0,3. Hal ini menunjukkan bahwa K- mengalami kerusakan yang paling minimal

dibandingkan dengan kelompok perlakuan lain. Kerusakan sel otot jantung pada K- ini dapat terjadi karena proses apoptosis atau adanya variabel luar yang tidak dapat dikendalikan sehingga terdapat

kemungkinan otot jantung sudah mengalami kerusakan sebelum pemberian perlakuan. Apoptosis adalah kematian sel terprogram yang terjadi secara fisiologis dialami oleh semua sel normal untuk membuang sel yang tidak diinginkan (Kumar *et al.*, 2005).

Hasil skoring pada kelompok (K+) menunjukkan sebagian besar sel mengalami kerusakan dengan rerata kerusakan 2,8. Hal ini menunjukkan bahwa K+ mengalami kerusakan yang paling berat diantara kelompok perlakuan lainnya. Kelompok Perlakuan (P1, P2, dan P3) yang diberi ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura*) setelah dinduksi aloksan menunjukkan tingkat kerusakan yang lebih ringan dibandingkan K+.

Berdasarkan uji *Post Hoc Mann Whitney*, K- dan K+ memiliki perbedaan yang signifikan ($p=0,007$). Gambaran

histopatologi yang terjadi pada K+ menunjukkan kerusakan yang jauh lebih berat dibandingkan dengan K-. Hal ini menunjukkan bahwa penginduksian aloksan dengan dosis 160 mg/bb/hari berdampak pada kerusakan histopatologi jantung mencit. Hal ini sesuai dengan penelitian Nurfitri *et al.* (2018) yang mengatakan bahwa pemberian aloksan 160 mg/bb/hari dapat membuat mencit menjadi hiperglikemia. Tingkat kerusakan histopatologi otot jantung antara K- dengan P1 dan K- dengan P2 serta K- dengan P3 menunjukkan hasil perbedaan yang signifikan pada uji *post hoc Mann-Whitney*. Hal ini menunjukkan peningkatan dosis ekstrak etanol daun kersen pada penelitian ini berpotensi dalam memperbaiki tingkat kerusakan sel otot jantung pada mencit (*Mus musculus L.*).

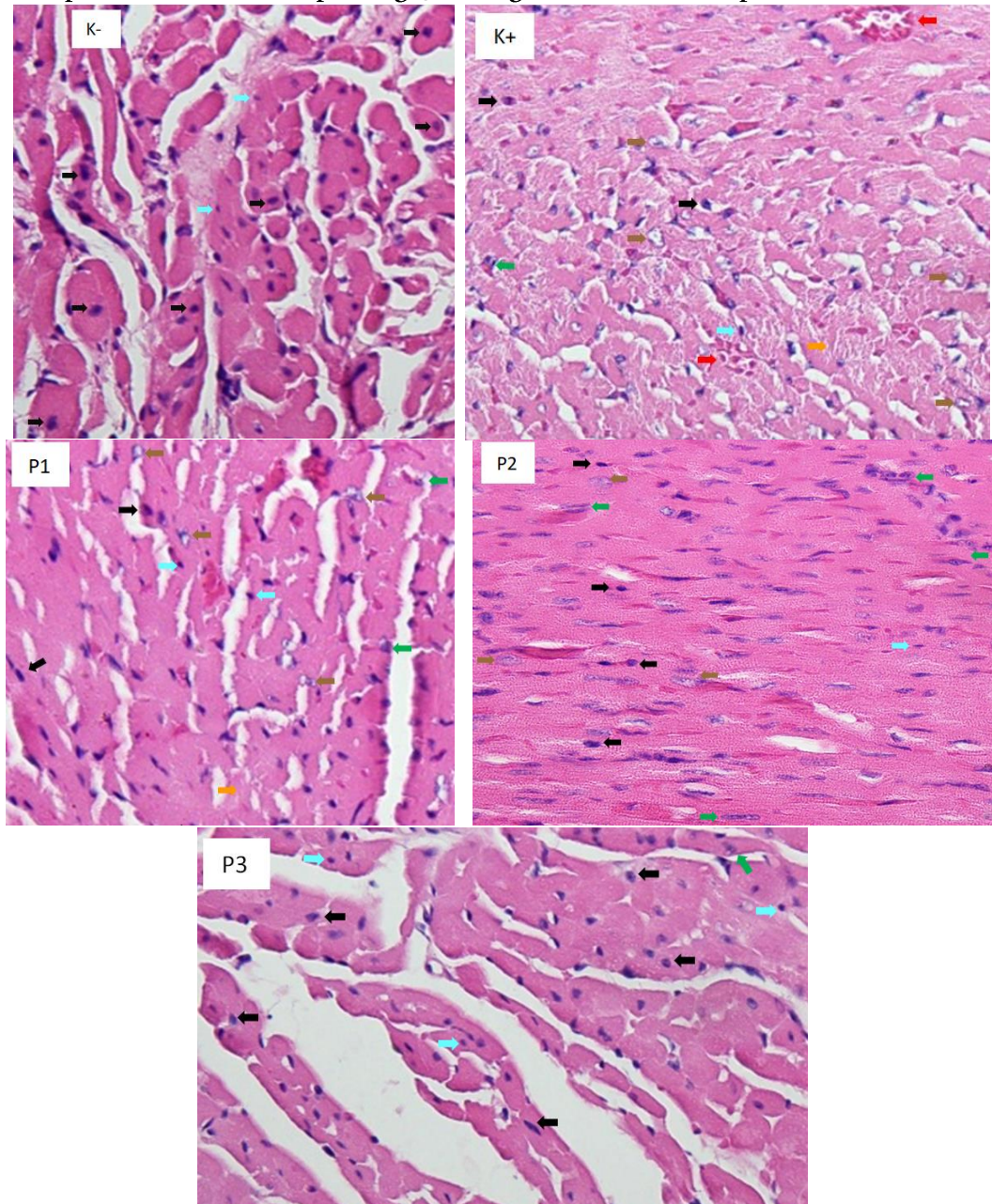
Tabel 4. Hasil Uji Post Hoc Mann Whitney Sel Otot Jantung Tiap Perlakuan

Pasangan Kelompok	Sig. (p)	Interpretasi
K- dan K+	0,007	Signifikan
K- dan P1	0,007	Signifikan
K- dan P2	0,007	Signifikan
K- dan P3	0,008	Signifikan
K+ dan P1	0,031	Signifikan
K+ dan P2	0,032	Signifikan
K+ dan P3	0,008	Signifikan
P1 dan P3	0,021	Signifikan
P1 dan P2	0,637	Tidak Signifikan
P2 dan P3	0,196	Tidak Signifikan

Berdasarkan hasil penelitian dan analisis data menggunakan uji statistik yang telah dilakukan, perlakuan dosis terbaik yang dapat memperbaiki kerusakan sel otot jantung mencit adalah P3 (dosis 500mg/bb/hari) dengan hasil uji *post hoc Mann-Whitney* ($p=0,008$).

Adapun dosis yang digunakan dalam penelitian ini masih belum optimal, karena dapat dilihat dari penelitian ini belum menunjukkan adanya perbaikan gambaran histopatologi sel otot jantung yang mendekati kondisi normal jika dilihat dari perbedaan nilai antara P1 dan P2 serta P2 dan P3 yang tidak signifikan.

3. Deskripsi Gambaran Histopatologi Jantung Mencit Pada Tiap Perlakuan



Gambar 2. Preparat otot jantung mencit pada tiap kelompok perlakuan.

Keterangan : Piknosis (panah biru), kariolisis (panah coklat), karioreksis (panah hijau), nekrosis (panah jingga) dan kongesti (panah merah). Sel otot jantung normal (panah hitam). Pewarnaan HE, perbesaran 400x.

Nilai rerata skoring yang di dapatkan pada kelompok K- adalah $0,3 \pm 0,12$ yang menunjukkan bahwa tidak adanya perubahan histologis namun tidak sepenuhnya normal. Pada gambar terlihat adanya piknosis yaitu penyusutan inti sel.

Setiap sel tubuh pasti akan mengalami kerusakan seiring dengan bertambahnya usia. Proses kerusakan sel ini diawali dengan

terjadinya kerusakan pada organ-organ dan penggumpalan kromatin. Selain secara alami, kerusakan sel juga dapat disebabkan oleh bakteri di dalam tubuh. Adanya bakteri ini akan menyebabkan sel yang terinfeksi akan mengalami segmentasi yang berlebihan dan juga piknosis (Zachary and McGavin, 2012).

Nilai rerata skoring yang di dapatkan pada kelompok K+ adalah $2,8 \pm 0,12$ yang

menunjukkan bahwa terjadinya nekrosis sel miosit yang merata di semua bagian (*diffuse*). Hal ini menunjukkan bahwa penginduksian aloksan dapat menyebabkan kematian sel otot jantung mencit. Hal ini mendukung penelitian Guido *et al.* (2017) yang menunjukkan bahwa stres oksidatif berlebihan akibat kenaikan kadar gula darah akan menghasilkan radikal bebas yang menyebabkan kematian sel otot jantung. Aloksan yang masuk ke dalam sel β pankreas akan menyebabkan stress oksidatif dan inflamasi sistemik yang dapat memicu peningkatan ROS (*Reactive Oxygen Species*). ROS dapat menimbulkan ekspresi gen yang abnormal dan perubahan transduksi sinyal sehingga terjadi peningkatan kerusakan otot jantung (Maritim *et al.*, 2003).

Pada gambar tersebut juga terlihat adanya kongesti. Kongesti atau pembendungan pembuluh darah yaitu meningkatnya jumlah darah di dalam pembuluh, yang ditunjukkan dengan pelebaran kapiler darah yang berisi eritrosit yang penuh. Jantung yang mengalami kongesti akan menyebabkan terjadinya dilatasi kapiler jantung sehingga akan penuh dengan sel darah merah. Kongesti yang ditemukan pada sediaan jantung berupa kongesti ringan. Tidak begitu banyak bagian jantung yang kapilernya yang terisi sel darah merah (Salbahaga *et al.*, 2012).

Nilai rerata skoring yang didapatkan pada kelompok P1 adalah $2,3 \pm 0,12$ pada seluruh sel miosit yang diamati terjadi nekrosis, dimana beberapa diantaranya mengalami vakuolisasi. Peningkatan yang terjadi setelah pemberian ekstrak etanol daun kersen pada dosis 300mg/bb/hari ini sekitar 6-15% dalam memperbaiki kerusakan sel otot jantung. Hal ini dapat dilihat dari berkurangnya kerusakan yang terjadi dibandingkan dengan kelompok K+ dengan hasil uji *Post Hoc Mann Whitney* ($p=0,007$). Nekrosis bisa terjadi oleh beberapa hal di

antaranya adalah suplai darah kurang, toksin, tidak ada inervasi syaraf, suhu, sinar radioaktif, dan trauma. Kerusakan sel yang diakibatkan oleh nekrosis ini akan direspons oleh sistem imun tubuh sehingga terjadinya peradangan di sekitar sel (Cowell and Tyler, 2002). Piknosis adalah proses kerusakan inti sel yang ditandai dengan larutnya kromosom dan terjadi proses kondensasi pada inti sel.

Nilai rata-rata skoring yang didapatkan pada kelompok P2 adalah $2,0 \pm 0,32$ yang mana pada sel miosit yang diamati terjadi kerusakan hanya pada satu fasikel (cluster). Peningkatan yang terjadi setelah pemberian ekstrak etanol daun kersen pada dosis 400mg/bb/hari ini sekitar 16-25% dalam memperbaiki kerusakan sel otot jantung. Hal ini dapat dilihat dari berkurangnya kerusakan yang terjadi dibandingkan dengan kelompok K+ dengan hasil uji *Post Hoc Mann Whitney* ($p=0,007$).

Meskipun beberapa sel masih mengalami nekrosis yang ditandai dengan adanya piknosis, kariolisis dan karioreksis. Kelompok P2 menunjukkan tingkat perbaikan yang lebih rendah terhadap kelompok P1. Perbedaan tingkat perbaikan ini terjadi karena perbedaan dosis ekstrak daun kersen yang diberikan kepada mencit. Peningkatan dosis yang digunakan ini diduga akan mempengaruhi perbaikan pada sel otot jantung. Kandungan senyawa flavonoid yang terdapat di dalam ekstrak kersen ini juga sangat berpengaruh terhadap perbaikan sel otot jantung.

Nilai skoring didapatkan pada kelompok P3 adalah $1,5 \pm 0,22$ yang mana jumlah sel miosit nekrosis <5% dari seluruh miosit yang diamati. Peningkatan yang terjadi setelah pemberian ekstrak etanol daun kersen pada dosis 500mg/bb/hari ini sekitar >35% dalam memperbaiki kerusakan sel otot jantung. Hal ini dapat dilihat dari berkurangnya kerusakan yang terjadi dibandingkan dengan kelompok

K+ dengan hasil uji *Post Hoc Mann Whitney* ($p=0,008$).

Berdasarkan data hasil yang diperoleh terdapat perubahan histopatologi jantung pada mencit yang mendapat perlakuan ekstrak etanol daun kersen seperti timbulnya kongesti dan nekrosis. Perubahan ini dapat dipicu dari berbagai hal, seperti dosis ekstrak etanol daun kersen yang berlebih sehingga menyebabkan efek toksik, respons imun yang berlebihan, adanya perubahan histopatologi berupa nekrosis, serta adanya perubahan metabolisme akibat meningkatnya kadar glukosa, asam urat, dan kolesterol yang memicu terjadinya perubahan kekentalan cairan darah. Hal ini lah yang menyebabkan terjadinya pe-nyumbatan (kongesti) pada jantung dan dapat mengganggu tingkat tekanan onkotik dan hidrostatis yang memicu terjadinya kerusakan sel pada organ jantung (Muhsi *et al.*, 2020).

Efek antioksidan pada daun kersen merupakan efek secara tidak langsung oleh senyawa fenol dan flavonoid yang berperan terhadap penurunan jumlah nekrosis kardiomyosit dengan cara menetralkan radikal bebas melalui oksidasi. Selain itu, senyawa flavonoid juga bisa mencegah terbentuknya ROS pada mitokondria kardiomyosit sehingga dapat mengurangi terjadinya nekrosis sel (Andersen *et al.*, 2019).

Selain efek antioksidan senyawa flavonoid juga memerankan efek antiinflamasi. Dengan adanya mekanisme antioksidan dan antiinflamasi ini maka dapat mengatasi faktor pemicu terjadinya fibrotik matriks ekstraseluler pada jaringan jantung, faktor pemicunya seperti *oxidative stress*, inflamasi, adanya sitokin profibrotik dan kematian kardiomyosit. Mekanisme flavonoid yang bertindak sebagai antiinflamasi adalah dengan menghambat aktivitas *nuclear factor-kappa B* (NF- κ B) yang selanjutnya menghambat adhesi monosit dan

proses inflamasi yang lebih lanjut (Andersen *et al.*, 2019).

Perubahan histopatologi jantung pada tiap hewan coba sangat beragam. Perubahan ini terjadi karena tingkat metabolisme dan tingkat imunitas pada setiap hewan coba yang berbeda-beda. Pemberian dosis pada setiap perlakuan juga sangat berperan penting dalam penentuan tingkat dosis yang toksik bagi hewan coba (Muhsi *et al.*, 2020). Ekstrak etanol daun kersen yang diberikan kepada hewan coba ini telah diketahui bahwa pemberian dengan dosis 300, 400, dan 500mg/bb/hari secara signifikan mampu memperbaiki kerusakan dengan meningkatkan jumlah sel otot jantung normal pada mencit (*Mus musculus L.*) akibat dari tingginya kadar gula dalam darah.

SIMPULAN

Pemberian ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura*) dapat memperbaiki tingkat kerusakan histopatologi sel otot jantung pada mencit (*Mus musculus L.*) yang diinduksi aloksan. Dosis pemberian ekstrak etanol daun kersen kersen (*Muntingia calabura*) 500mg/bb/hari merupakan dosis terbaik dalam mempengaruhi perubahan histopatologi sel otot jantung mencit (*Mus musculus L.*) dengan peningkatan sel otot jantung sebesar 35%.

SARAN

Untuk memperoleh hasil yang lebih baik, penulis menyarankan untuk melakukan penelitian ini lebih lanjut dengan dosis dan lama pemberian ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura*) yang lebih bervariasi untuk mengetahui dosis optimum dan dosis toksik ekstrak etanol daun kersen, serta pengaruhnya pada histopatologi otot jantung mencit (*Mus musculus L.*) serta melakukan kombinasi antara ekstrak etanol daun kersen dengan obat antidiabetes lain seperti taurin

atau metformin untuk mendapatkan hasil yang lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Andersen S, J.E Nielsen-Kudsk, V. Noordegraaf, A and F.S De Man. 2019. Right Ventricular Fibrosis: A Pathophysiological Factor in Pulmonary Hypertension, *Circulation*;139(2):269–285.
- Aligita W., E. Susilawati, I.K. Sukmawati, L. Holidayanti, and J. Riswanti. 2018. Antidiabetic Activities of *Muntingia calabura* L. Leaves Water Extract in Type 2 Diabetes Mellitus Animal Models. *The Indonesian Biomedical Journal*, Vol.10, No.2, p.165-70.
- Billingham, M.E., Mason, G.W., Bristow, M.R. and Daniels, J.R. 1978 Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphological changes. *Cancer Treatment Reports*. Vol.62:865-872.
- Cowell, R.L and R.D Tyler. 2002. Diagnostic Cytology and Hematology of The Horse. Mosby, Inc. Missouri.
- Golbidi, S., Ebadi, S.A. and Laher, I. 2011. Antioxidants in the treatment of diabetes. *Current Diabetes Reviews* 7:106–125.
- Hadi K. dan I. Permatasari. 2019. Uji Fitokimia Kersen (*Muntingia calabura* .L) Dan Pemanfaatannya Sebagai Alternatif Penyembuhan Luka. *SainsTeKes, Semnas MIPAKes UMRI*, Vol.1 Hal.22-31.
- Kitabchi, A.E., G.E Umpierrez, J.N Fisher, and B. Murphy. 2008. Thirty Years of Personal Experience in Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 93(5):1541-1552.
- Kumar, F., N Fausto, A.K Abas, R.S Cotran, and S.L Robbins. 2005. *Robbins and Cotran Pathologic Basic of Disease*. 7th Ed. Saunders. Philadelphia.
- Maritim AC, RA Sanders, and JBW Iii. 2003. Diabetes, Oxidative Stress, and Antioxidants : A Review. *J Biochem Mol Toxicol*; 17(1):24–38.
- Muhsi, A.M.A., Samsuri, N.L.E. Setiasih, dan I.K. Berata. 2020. Kerusakan Secara Histopatologi Otot Jantung Tikus Putih Akibat Pemberian Tambahan Ragi Tape dalam Pakan. *Indonesia Medicus Veterinus*, 9(6): 920-929.
- Nurfitri W.A., E.L. Widiastuti, dan E.N. Cahyani. 2018. Efek Ekstrak Metanol Daun Jeruju (*Acanthus ilicifolius* L.) Serta Buah Jeruju Dan Taurin Dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah Dan Kolesterol Serta Fertilitas Mencit Jantan (*Mus musculus*) Yang Diinduksi Alokasan. *Prosiding Seminar Nasional Tumbuhan Obat Indonesia ke-55*. Hal 267-275.
- Permatasari, D.A., A. Kartikadewi, A. Rohmani, and N. Yazid. 2020. Kersen Leaf (*Muntingia calabura* L.) Extract Prevents Gastric Damage of Wistar Rats Exposed to 40% Ethanol. *Jurnal Saintika Medika*. Vol. 16 No. 2.
- Ramadhani, A D. 2014. Pengaruh Ekstrak Kloroform Daun Ki Koneng (*Arcangelisia flava*) Terhadap Histopatologi Jantung Tikus Jantan Galur Wistar yang Dipapar Doksorubisin. [Skripsi]. Universitas Jember. Jember.
- Salbahaga, D.P., I.K.E. Supartika, and I.K. Berata I.K. 2012. Distribusi Lesi Negri's Bodies dan Peradangan pada Otak Anjing Penderita Rabies di Bali. *Indonesia Medicus Veterinus* 1(3): 352-360.

- Sudoyo A.W, B. Setiyohadi, I. Alwi, M. Simadibrata, dan S. Setiati. 2009. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Edisi ke-5. Iterna Publishing. Jakarta.
- Zachary, J.F. and M.D McGavin. 2012. *Pathologic Basis of Veterinary Disease*, 5th Ed. Elsevier, Inc. Missouri.