

Pengaruh Ekstrak Daun Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) terhadap Kadar Hemoglobin dan Histopatologi Hepar Mencit Diabetes

Effect of Noni Leaf Extract (Morinda citrifolia L.) on Hemoglobin Level and Liver Histopathology of Diabetic Mice

Aulia Rahma Wijayanti*, Nur Qomariyah

Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Surabaya

*e-mail: aulia.18007@mhs.unesa.ac.id

Abstrak. Diabetes melitus (DM) dapat menyebabkan eritrosit lisis sebelum waktunya, akibatnya terjadi kenaikan stres oksidatif yang dapat menurunkan kadar hemoglobin dan mengakibatkan kerusakan hepar. Daun mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) memiliki senyawa aktif flavonoid yang berpotensi sebagai antioksidan dan antidiabetes. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun mengkudu terhadap kadar hemoglobin dan histopatologi hepar mencit yang diinduksi aloksan 130 mg/kgBB. Penelitian eksperimental ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL). Dua puluh empat ekor mencit jantan dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan yaitu D1 (250 mg/kgBB), D2 (500 mg/kgBB), D3 (750 mg/kgBB), Glibenklamid, Kontrol Positif, dan Kontrol Normal dengan 4 pengulangan selama 14 hari. Preparat hepar dibuat dengan pewarnaan Hematoksin-Eosin (HE) dan diamati sebanyak 5 lapang pandang. Data kadar hemoglobin dianalisis dengan uji ANOVA dan dilanjutkan uji Duncan. Data skor preparat hepar dianalisis uji *Kruskal-Wallis*, dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*. Hasil analisis uji statistik menunjukkan adanya pengaruh yang signifikan terhadap kadar hemoglobin setelah 14 hari perlakuan ($P < 0,05$). Preparat histopatologi hepar juga menunjukkan perbedaan nyata dibandingkan dengan kelompok kontrol positif dan dosis 3 ($P < 0,05$). Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun mengkudu dapat mempengaruhi kadar hemoglobin dan histopatologi hepar mencit diabetes dengan dosis optimum D1 (250 mg/kgBB).

Kata kunci: Daun mengkudu; diabetes melitus; hemoglobin; histopatologi; hepar

Abstract. Diabetes mellitus can cause premature lysis of erythrocytes, resulting in an increase of oxidative stress that can reduce hemoglobin levels and cause liver damage. Noni (*Morinda citrifolia* L.) leaf contain flavonoid that has potential as antioxidants and antidiabetics. This study aimed to determine the effect of noni leaf extract on hemoglobin levels and liver histopathology of mice induced by alloxan 130 mg/kg BW. This experimental study used a completely randomized design (CRD). Twenty-four male mice were divided into 6 treatment groups, namely D1 (250 mg/kg BW), D2 (500 mg/kg BW), D3 (750 mg/kg BW), Glibenclamide, Positive Control, and Normal Control, with 4 repetitions for 14 days. Liver slides were made with Hematoxylin-Eosin (HE) staining. Slides were observed for 5 visual fields. Data of hemoglobin level was analyzed by ANOVA test, followed by Duncan's test. Scoring of liver slides was analyzed using *Kruskal-Wallis* test, followed by *Mann-Whitney* test. The statistical analysis showed a significant effect on hemoglobin levels after 14 days of treatment ($P < 0.05$). Liver histopathological slides also showed significant differences compared to positive control group and dose 3 group ($P < 0.05$). Based on study result, it can be concluded that noni leaf extract affect hemoglobin levels and liver histopathology of diabetic mice with the optimum dose of D1 (250 mg/kg BW).

Key words: Noni leaves; diabetes mellitus; hemoglobin; histopathology; liver

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) adalah salah satu penyakit yang memiliki dampak buruk pada tingkat kesehatan penduduk pada suatu wilayah dan tingginya angka kematian masyarakat di seluruh dunia (Kesavadev *et al.*, 2017). Berdasarkan hasil Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2020) penyakit DM mengalami kenaikan prevalensi sebanyak 2% di tahun 2018 pada masyarakat berusia 15 tahun. Penelitian Idris *et al.* (2017) menyebutkan bahwa faktor penyebab terjadinya DM yakni umur, jenis kelamin, obesitas, hipertensi, dan dislipidemia.

Penyakit DM dapat menyebabkan gangguan pada metabolisme sehingga penderita mengalami hiperglikemia (Wells *et al.*, 2015). Hiperglikemia terjadi disebabkan karena proses auto-oksidasi glukosa yang menghasilkan radikal bebas pada endotel pembuluh darah sehingga akhirnya akan menyebabkan kegagalan fungsi makrovaskuler dan mikrovaskuler (Prawitasari, 2019). Komplikasi mikrovaskuler dapat mengakibatkan nefropati (penyakit ginjal) diabetik (American Diabetes Association, 2015), yang dapat disertai dengan penyakit anemia karena terjadi penurunan eritropoietin (Amudi dan Palar, 2021) dimana eritropoietin berperan dalam pembentukan hemoglobin (Utami dan Fuad, 2018).

Hemoglobin merupakan bagian dari darah yang memiliki peran penting pada pembentukan sel darah merah. Saputro dan Junaidi (2015) menyatakan bahwa hemoglobin tersusun atas protein, globin, dan pigmen hem sehingga membentuk protein kompleks. Protein ini memiliki kandungan seperti zat besi. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Utami dan Fuad (2018) diketahui bahwa, penderita DM yang disertai penyakit ginjal dapat menyebabkan penyakit anemia, karena kadar hemoglobin rendah. Handayati *et al.* (2020) menyatakan bahwa pada penderita DM dengan kondisi hiperglikemia, mengalami lisis sel darah merah sehingga jaringan mengalami kekurangan oksigen. Penderita DM dengan kondisi hiperglikemia juga mengalami stres oksidatif yang dapat menimbulkan inflamasi dan kerusakan jaringan.

Kondisi anemia dapat mengakibatkan stres oksidatif semakin parah, karena terdapat hambatan yang signifikan pada proses oksidasi (Sianturi *et al.*, 2019). Prawitasari (2019) menyatakan bahwa penyebab stres oksidatif adalah tingginya radikal bebas serta rendahnya aktivitas pertahanan antioksidan. Hiperglikemia dapat mempercepat pembentukan radikal bebas yakni *reactive oxygen species* (ROS) sehingga menyebabkan rusaknya sel hepar (Nurhikmah, 2018). Berdasarkan penjelasan di atas, dapat diketahui jika kondisi anemia dan stres oksidatif dapat mengakibatkan kerusakan organ, salah satunya yaitu organ hepar.

Hepar berperan dalam metabolisme glukosa dan lipid (Rosida, 2016). Pada penderita DM, aktivitas metabolisme hepar dapat terganggu (Revathy *et al.*, 2018). Kondisi hiperglikemia dapat mengakibatkan stres oksidatif karena kelebihan *reactive oxygen species* (ROS) mengganggu kerja antioksidan, kondisi glukosa tinggi dapat memperburuk efek merusak sel dan organ (Giri *et al.*, 2018). Stres oksidatif dapat mengakibatkan perubahan struktur dari gambaran histologi hepar dan dapat meningkatkan jumlah perlemakan hepatosit secara signifikan (Fitria *et al.*, 2015). Kerusakan hepar terjadi secara degeneratif yaitu perubahan sel dapat kembali seperti semula jika penyebab kerusakan dihentikan. Dalam kerusakan tersebut terjadi perubahan hingga kematian sel yang disebut nekrosis (Maulida *et al.*, 2013).

Pengobatan DM yang biasa dilakukan secara konvensional adalah dengan mengonsumsi obat-obatan dari bahan kimia. Tetapi, pengobatan demikian dapat mengakibatkan hipoglikemia, terutama bagi penderita yang disertai dengan penyakit pembuluh darah, gagal ginjal, pada wanita hamil dan anak yang menderita DM tipe 1 (Shafiee *et al.*, 2012). Pengobatan DM menggunakan obat kimia menunjukkan banyak efek samping dan dapat memperburuk gejala DM (Revathy *et al.*, 2018). Penelitian Qi *et al.* (2010) menyatakan bahwa pengobatan DM juga dapat dilakukan menggunakan bahan alami, termasuk bahan alami yang berasal dari tanaman.

Salah satu tanaman yang berpotensi sebagai antidiabetes yakni mengkudu. Tanaman mengkudu baik buah dan daunnya berperan sebagai obat tradisional. Penelitian Afrina *et al.* (2018) menyatakan bahwa daun mengkudu mengandung senyawa aktif seperti antraquinon, saponin, polifenol, tanin, triterpen, alkaloid, flavonoid, terpenoid dan senyawa lipid. Senyawa antioksidan dapat mengurangi efek dari radikal bebas atau mencegah pembentukan radikal bebas dengan menonaktifkan radikal bebas atau meningkatkan sistem kekebalan tubuh (Oyenihi *et al.*, 2014). Penelitian Kumalasari *et al.* (2020) menyatakan bahwa senyawa aktif flavonoid mempunyai aktivitas antidiabetes melalui fungsinya sebagai antioksidan. Restuti *et al.* (2020) menyatakan bahwa flavonoid mampu melindungi lipid membran dan mencegah kerusakan sel darah. Berdasarkan penelitian Faradilla *et al.* (2017) akibat sel darah merah yang terbentuk sedikit, kadar hemoglobin juga menurun. Aktivitas senyawa antioksidan dapat melindungi sel dari efek merusak radikal bebas dan komplikasi (Lartey *et al.*, 2021).

Penelitian Wulandari *et al.* (2022) melaporkan bahwa terjadi penurunan kadar glukosa darah tikus putih jantan DM dengan dosis ekstrak daun mengkudu 250 mg/gBB, 500 mg/gBB, dan 750 mg/gBB yang diinduksi streptozotocin. Oleh karena itu penelitian ini dilakukan untuk mengetahui tentang efek dari pemberian ekstrak daun mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) sebagai obat alternatif pengobatan DM terhadap histologi hepar, kadar hemoglobin, dan dosis yang paling optimum,

sehingga dapat bermanfaat dalam memberikan pengetahuan ilmiah terkait pengaruh ekstrak etanol daun mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) terhadap morfologi, histologi hepar dan kadar hemoglobin mencit diabetes.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL). Jumlah sampel yang digunakan yaitu 24 ekor mencit dengan enam kelompok perlakuan yaitu, D1 (dosis ekstrak 250 mg/kgBB), D2 (dosis ekstrak 500 mg/kgBB), D3 (dosis ekstrak 750mg/kgBB), G (glibenklamid), KP (kontrol positif), dan KN (kontrol normal) dan empat pengulangan. Tahap pembuatan ekstrak daun mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dilakukan di Laboratorium Biologi Dasar. Pemeliharaan hewan coba dilakukan di Laboratorium Hewan coba, dan pembuatan preparat dilakukan di Laboratorium Mikroteknik Jurusan Biologi FMIPA Universitas Negeri Surabaya.

Pembuatan ekstrak daun mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dilakukan dengan menggunakan daun mengkudu dengan kriteria berwarna hijau tua, memiliki panjang 10-40 cm, lebar 5-17 cm, tepi daun rata, daun telah terbuka sempurna, dan daun yang terletak pada batang yang terkena sinar matahari dengan sempurna (Herdaningsih *et al.*, 2019) sebanyak 1300 gram. Daun mengkudu kemudian dicuci dengan air bersih sampai debu pada permukaan daun hilang. Daun mengkudu kemudian dikering anginkan selama 2-3 hari di tempat yang tidak terkena sinar matahari langsung, dan didapatkan 516 gram simplisia kering. Simplisia kering kemudian dihaluskan menggunakan blender sampai halus, didapatkan sebanyak 500 gram. Berdasarkan Dewatisari (2020) maserasi bertingkat sebanyak tiga kali. Maserasi tahap pertama dilakukan dengan perbandingan antara simplisia dan etanol 1:3, yaitu 500 gram simplisia dan 1500 ml etanol 96%. Maserasi tahap kedua dan ketiga dilakukan dengan perbandingan antara simplisia dan etanol 1:2 yaitu, 500 gram simplisia dan 1000 ml etanol 96%. Filtrat hasil dari proses maserasi simplisia, kemudian dikentalkan dengan *rotary evaporator* selanjutnya dilarutkan dalam Na-CMC 1%. Pemberian Na-CMC 1% dilakukan untuk melarutkan ekstrak kental sebelum diberikan kepada mencit.

Mencit diaklimasi selama 7 hari, setelah itu dipuasakan selama 12 jam kemudian. Keesokan harinya (hari ke-0) dilakukan pengambilan darah untuk menentukan kadar glukosa darah normal sebelum dilakukan induksi aloksan. Lima kelompok perlakuan (D1, D2, D3, G, KP) kemudian diinduksi aloksan yang dilarutkan dengan NaCl 0,9% (Yusuf dan Rusli, 2019). Berdasarkan uji pendahuluan yang telah dilakukan, didapatkan dosis aloksan 130 mg/kgBB yang dapat mengakibatkan mencit diabetes. Injeksi aloksan dilakukan secara *intraperitoneal*, menggunakan *syringe* berukuran 1 ml. Setelah 6 jam mencit diinduksi aloksan, mencit diberi minum larutan gula 10% (Zuhriyah *et al.*, 2021) selama 2 hari. Untuk mengetahui mencit telah terkena diabetes dilakukan pengujian kadar gula darah dengan menggunakan *glucometer* digital. Berdasarkan Jung *et al.* (2011), mencit yang diberi perlakuan adalah mencit dengan kadar gula darah puasa di atas 126 mg/dL. Tiga hari setelah induksi aloksan dan dalam keadaan diabetes, mencit diberi perlakuan D1 (dosis ekstrak 250 mg/kgBB), D2 (dosis ekstrak 500 mg/kgBB), D3 (dosis ekstrak 750 mg/kgBB), G (glibenklamid) 0,013 mg/kgBB, KP (Na-CMC 1%), dan KN (tanpa induksi aloksan dan tanpa perlakuan ekstrak). Perlakuan pada mencit dilakukan selama 14 hari, pada hari ke-15 mencit dikorbankan dan diambil organ hatinya untuk pembuatan preparat.

Pengukuran kadar hemoglobin dilakukan tiga kali, yaitu diukur pada saat mencit belum diberikan perlakuan (hari ke-0), pada hari ke-1 setelah dilakukan perlakuan, dan setelah diberi perlakuan selama 14 hari. Pengukuran kadar hemoglobin menggunakan glukometer GCHb dan strip hemoglobin, darah mencit diambil dari pembuluh darah vena pada ekor (Zuhriyah *et al.*, 2021).

Pembuatan preparat hepar mencit dilakukan dengan metode parafin dan pewarnaan HE. Dilakukan nekropsi pada mencit yang kemudian diambil organ hatinya, kemudian dimasukkan ke dalam *Neutral Buffer Formalin* (NBF) 10% untuk proses fiksasi selama 24 jam (Aisyah *et al.*, 2014). Organ di *trimming* dengan ketebalan 0,2-0,4 cm kemudian potongan organ dimasukkan ke dalam *tissue cassette*. Proses dehidrasi dilakukan dengan merendam organ yang telah di fiksasi kedalam etanol dengan konsentrasi 70% secara bertahap sebanyak empat kali, 80%, 90%, 96%, dan 100% masing-masing selama 30 menit. Proses *clearing* dilakukan dengan merendam organ yang telah melalui proses dehidrasi dengan *xylol* I selama 15 menit dan *xylol* II selama 24 jam. Proses infiltrasi dilakukan dengan merendam organ pada parafin-*xylol* dengan perbandingan (1:1) selama 1 jam, kemudian pada parafin secara bertahap dalam 3 *standing jar* yang berbeda masing-masing selama 1 jam. proses *embedding* yaitu dengan mengeluarkan organ dari *tissue cassette*, kemudian menuang parafin ke *base mould* dengan organ diletakkan di tengah dan menunggu parafin mengeras. Setelah

parafin mengeras kemudian dilanjutkan dengan proses *sectioning* menggunakan *microtome* dengan ketebalan 4-7 mm, setelah itu hasil potongan dimasukkan ke dalam *water bath* dengan suhu 42°-45° C, kemudian *object glass* dioles dengan mayer albumin dan *object glass* digerakkan hingga lembaran jaringan menempel pada *object glass*. *Object glass* kemudian dipanaskan di *hot plate* pada suhu 50°C selama beberapa menit dan didinginkan hingga lembaran menempel kuat. Pewarnaan preparat organ hepar menggunakan *Hematoxylin-Eosin* (HE).

Lima lapang pandang preparat hepar kemudian diamati menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400 kali (Sa'diyah dan Hariani, 2020). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Prasetiawan *et al.* (2015) bahwa 100 sel hepar diamati pada 1 preparat, kemudian dilakukan perhitungan rata-rata skor perubahan histopatologi menggunakan model *Skoring Histopathology Manja Roenigk* dan dihitung jumlah persentase kerusakan hepar pada Tabel 1.

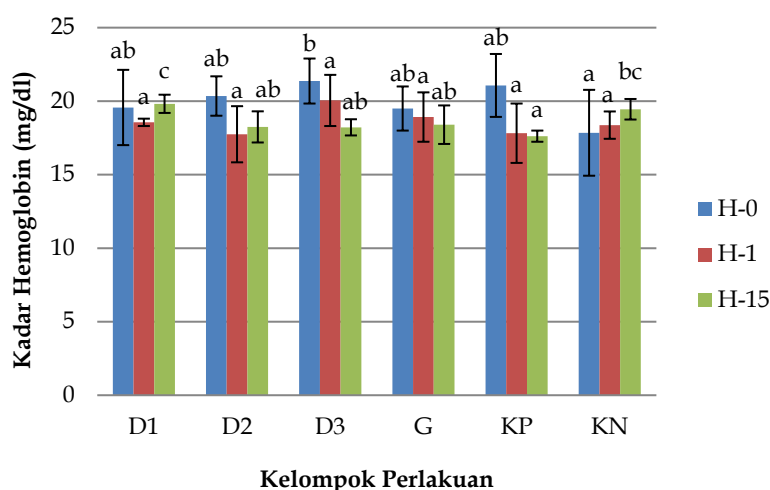
Tabel 1. Skor histopatologi sel hepar model skoring *Histopathology Manja Roenigk* (Prasetiawan *et al.*, 2015)

Tingkat Kerusakan	Skor
Normal	1
Degenerasi parenkimatosa	2
Degenerasi hidropik	3
Nekrosis	4

Analisis data kadar hemoglobin dilakukan secara statistic dengan menggunakan program SPSS 23 yaitu uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov* ($P>0,05$). Analisis hasil skor preparat hepar dilakukan menggunakan uji *Kruskal Wallis*, jika berpengaruh nyata dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*.

HASIL

Uji kadar hemoglobin mencit dilakukan pada hari ke-0, hari ke-1, dan hari ke-15. Berdasarkan uji *Kolmogorov-Smirnov* kadar hemoglobin, dapat diketahui bahwa data kadar hemoglobin berdistribusi normal ($P>0,05$). Uji data kadar hemoglobin dilanjutkan dengan uji *Homogeneity of Variances* menunjukkan bahwa data kadar hemoglobin mencit diabetes homogen ($P>0,05$). Hasil analisis data kadar hemoglobin kemudian dilanjutkan uji *One-Way Anova* dapat diketahui bahwa kadar hemoglobin mencit terdapat perbedaan signifikan pada hari ke-15 ($P<0,05$).



Gambar 1. Rata-rata kadar hemoglobin dan standar deviasi kelompok perlakuan pada pengujian kadar hemoglobin H-0, H-1, dan H-15. D1= dosis ekstrak 250 mg/kgBB, D2= dosis ekstrak 500 mg/kgBB, D3= dosis ekstrak 750 mg/kgBB, G= Glibenklamid, KP= Kontrol Positif, KN= Kontrol Normal. Notasi huruf yang berbeda menunjukkan terdapat perbedaan signifikan berdasarkan uji Anova ($P<0,05$). Keterangan H-0= hari ke-0 (sebelum perlakuan), H-1= hari ke-1 (setelah induksi aloksan), H-15= hari ke-15 (setelah perlakuan ekstrak).

Hasil analisis uji Duncan menunjukkan bahwa pada hari ke-15 kadar hemoglobin perlakuan KP (kontrol positif) memiliki kadar hemoglobin paling rendah di antara kelompok perlakuan lain yakni 17,62 mg/dL. Data menunjukkan kadar hemoglobin memiliki rentang 18,22-18,40 mg/dL pada perlakuan D2 (dosis ekstrak 500 mg/kgBB), D3 (dosis ekstrak 750 mg/kgBB), dan G (glibenklamid).

Kadar hemoglobin tertinggi berdasarkan hasil analisis data yakni pada perlakuan D1 (dosis ekstrak 250 mg/kgBB) sebesar 19,45 mg/dL dan perlakuan KN (kontrol normal) sebesar 19,82 mg/dL

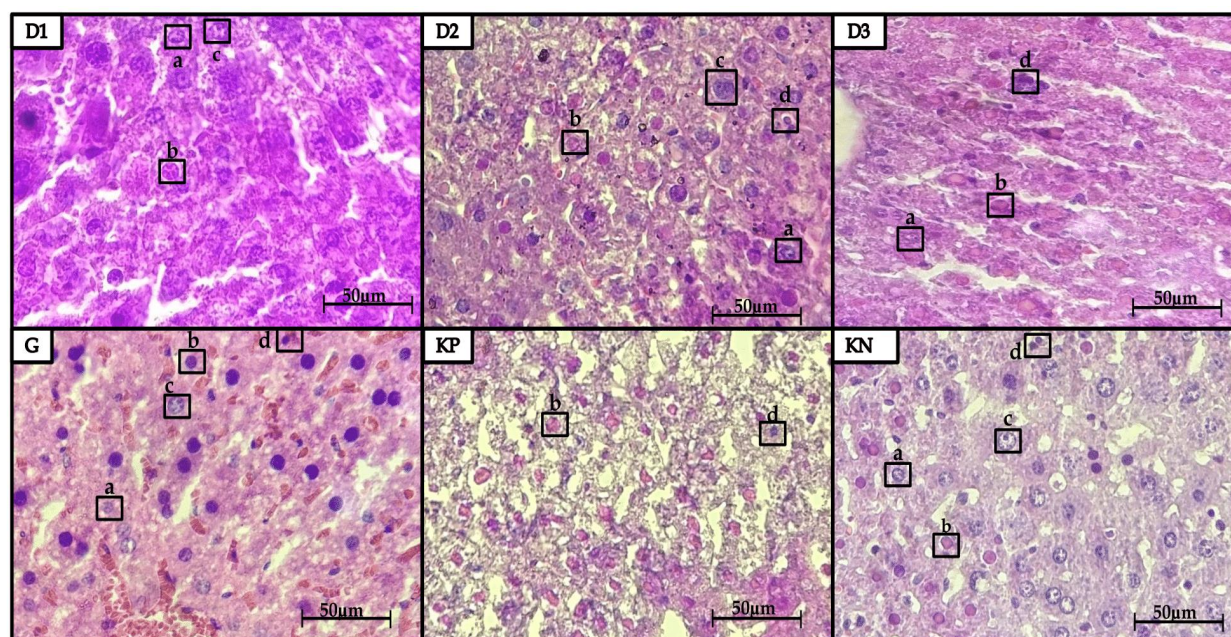
Data histopatologi hepar mencit dianalisis menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov*. Berdasarkan hasil analisis dapat diketahui bahwa data skor histopatologi sel hepar mencit diabetes tidak berdistribusi normal ($P>0,05$). Analisis kemudian dilanjutkan menggunakan uji *Kruskal-Wallis* sehingga dapat diketahui bahwa ekstrak daun mengkudu mempengaruhi histopatologi sel hepar dengan ($P<0,05$). Uji *Mann-Whitney* pada data histopatologi hepar mencit menunjukkan bahwa terdapat perbedaan nyata antara perlakuan D1, D2, G, KN, D3, dan KP.

Tabel 2. Rata-rata skor histopatologi hepar mencit pada pengamatan hari ke-15

Kelompok Perlakuan	Rata-rata skor Histopatologi Hepar Mencit	P
D1	37,75±9,38 ^a	0,00
D2	38,55±8,81 ^a	
D3	46,15±6,53 ^b	
G	38,20±8,18 ^a	
KP	62,20±13,16 ^c	
KN	37,85±5,45 ^a	

Keterangan: D1= dosis ekstrak 250 mg/kgBB, D2= dosis ekstrak 500 mg/kgBB, D3= dosis ekstrak 750 mg/kgBB, G= Glibenklamid, KP= Kontrol Positif, KN= Kontrol Normal, P= nilai signifikan. Notasi huruf yang berbeda menunjukkan terdapat perbedaan signifikan berdasarkan uji *Mann-Whitney* ($P<0,05$).

Berdasarkan Tabel 2 dapat diketahui bahwa ekstrak daun mengkudu pada D1 (dosis ekstrak 250 mg/kgBB), D2 (dosis ekstrak 500 mg/kgBB), G (Glibenklamid), dan KN (Kontrol normal) memiliki nilai kerusakan sel hepar yang rendah dibandingkan dengan D3 (dosis ekstrak 750 mg/kgBB) dan KP (Kontrol Positif). Berdasarkan hasil uji *One-Way Anova* didapatkan hasil ($P<0,005$) yang berarti pada data histopatologi hepar mencit menunjukkan adanya perbedaan signifikan.



Gambar 2. Gambaran histopatologi hepar mencit kelompok perlakuan D1= Dosis ekstrak 250 mg/kgBB, D2= dosis ekstrak 500 mg/kgBB, D3= dosis ekstrak 750 mg/kgBB, G= Glibenklamid, KP= Kontrol Positif, KN= Kontrol Normal. Keterangan a= sel normal, b= sel degeneratif parenkimatosa, c= sel hidropik, d= sel nekrosis.

Hasil pengamatan preparat hepar pada berbagai kelompok perlakuan dapat dilihat pada Gambar 2. Preparat hepar diamati sebanyak lima lapang pandang. Hasil pengamatan menunjukkan adanya sel normal, sel degenerasi parenkim, sel degenerasi hidropik, dan sel yang mengalami nekrosis. Berdasarkan hasil pengamatan preparat dapat diketahui jika D1, D2, G, dan KN menunjukkan kerusakan sel hepar yang lebih rendah jika dibandingkan dengan D3 dan KP. Berdasarkan hasil pengamatan, kelompok perlakuan D1 dan KN ditemukan banyak sel normal dan

degenerasi parenkim. Hal tersebut menunjukkan jika kerusakan sel hepar pada kedua kelompok rendah. Pada preparat hepar kelompok perlakuan D3 dan KP terdapat banyak kerusakan sel hepar degenerasi parenkim, degenerasi hidropik dan sel nekrosis. Hal tersebut menandakan jika kerusakan sel hepar pada ketiga kelompok tinggi.

PEMBAHASAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, induksi aloksan pada mencit dapat menyebabkan kondisi diabetes, ditandai dengan kadar gula darah puasa mencit di atas 126 mg/dL (Jung *et al.*, 2011). Aloksan dapat menyebabkan hiperglikemia dengan merusak sel β pankreas melalui fragmentasi DNA dan penghambatan insulin yang distimulasi glukosa (Dianasari dan Fajrin, 2015). Keadaan hiperglikemia pada penderita DM memiliki dampak yang sangat berpengaruh terhadap endotel pembuluh darah, akibat adanya proses auto-oksidasi glukosa dalam membentuk radikal bebas (Prawitasari, 2019). Hiperglikemia dapat mengakibatkan kondisi stres oksidatif sehingga konsentrasi hemoglobin menjadi rendah (Waggiallah dan Alzohairy, 2011).

Hemoglobin memiliki peran untuk mengikat oksigen (Mahdalena *et al.*, 2020). Kadar hemoglobin normal mencit yakni 13-15 g/dL (Tyas *et al.*, 2018). Berdasarkan hasil uji kadar hemoglobin hari ke-0, terdapat perbedaan signifikan antarkelompok perlakuan. Uji kadar hemoglobin hari ke-0 dilakukan pada hewan uji sebelum diberikan perlakuan. Mawo *et al.* (2019) menyebutkan bahwa gangguan tidur dan kelainan genetik dapat mempengaruhi kadar hemoglobin. Penelitian Utami dan Fuad (2018) menyatakan bahwa kekurangan zat besi, vitamin B12, dan asam folat dapat mengakibatkan kadar hemoglobin rendah.

Berdasarkan Gambar 1, hari ke-1 rata-rata kadar hemoglobin mencit tidak terdapat perbedaan secara signifikan. Kelompok perlakuan D1, D2, D2, G dan KP mengalami penurunan kadar hemoglobin akibat induksi aloksan. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Utami dan Fuad (2018) dapat diketahui bahwa sebagian besar kadar hemoglobin pada penderita DM dengan komplikasi ginjal di bawah normal. Turunnya kadar hemoglobin diakibatkan oleh keadaan hiperglikemia kronis yang dapat menyebabkan kondisi hipoksia dalam interstitium ginjal. Gangguan pada ginjal dapat mempengaruhi laju filtrasi glomerulus (LGF) sehingga jumlah nefron yang berfungsi semakin berkurang akibatnya akan terjadi gangguan pada produksi eritropoietin yang dihasilkan oleh sel fibroblas (Wijaya *et al.*, 2015). Produksi eritropoietin yang terganggu dapat menyebabkan sumsum tulang menghasilkan sedikit sel-sel darah merah yang mengakibatkan turunnya kadar hemoglobin serta dapat mengakibatkan anemia Utami dan Fuad, (2018). Kadar hemoglobin rendah dapat diakibatkan oleh beberapa faktor, di antaranya pendarahan, kelainan genetik, dan gangguan tidur (Mawo *et al.*, 2019).

Perlakuan D3 (dosis ekstrak 750 mg/kgBB), G (Glibenklamid), dan KP (Kontrol positif) menunjukkan penurunan rata-rata kadar hemoglobin (Gambar 1). Penelitian Sitasiwi dan Isdadiyanto (2017) menyatakan bahwa senyawa aktif yang terakumulasi dalam tubuh semakin tinggi dapat menyebabkan kematian pada hewan uji karena zat aktif menjadi toksik. Restuti *et al.* (2020) menyebutkan senyawa flavonoid dapat mencegah kerusakan sel darah. Daun mengkudu mengandung senyawa aktif flavonoid (Afrina *et al.*, 2018). Berdasarkan pernyataan tersebut, kelompok perlakuan D3 dengan dosis ekstrak mengkudu 750 mg/kgBB diduga dapat mengakibatkan kadar hemoglobin rendah karena akumulasi senyawa aktif pada tubuh hewan uji terlalu tinggi sehingga pemberian ekstrak daun mengkudu menjadi toksik. Penelitian Dianasari dan Fajrin (2015) menyebutkan bahwa peningkatan kadar glukosa terjadi akibat pelepasan insulin yang terhambat. Pemberian glibenklamid dapat meningkatkan sekresi insulin dengan menargetkan sel β pankreas (Zhou *et al.*, 2019). Berdasarkan pernyataan di atas, pemberian glibenklamid dapat menurunkan kadar glukosa sehingga dapat memicu kenaikan kadar hemoglobin. Kelompok perlakuan D3 yang diberikan ekstrak daun mengkudu dan kelompok perlakuan G yang diberikan glibenklamid mengalami penurunan kadar hemoglobin yang diduga terjadi karena mencit juga diberikan perlakuan ulkus. Penderita ulkus kaki diabetik memiliki hemoglobin rendah (Susanti *et al.*, 2016). Kelompok perlakuan KP yang diinduksi aloksan mengalami kondisi hiperglikemia. Hiperglikemia kronis dapat mengakibatkan sel darah merah menjadi abnormal dan stres oksidatif, yang dapat meningkatkan kondisi hipoksia pada interstitium ginjal sehingga menyebabkan gangguan produksi eritropoietin oleh fibroblas peritubular (Waggiallah dan Alzohairy, 2011). Stres oksidatif dapat menyebabkan terjadinya oksidasi komponen sel darah merah dan membuat sel darah merah tidak mampu membawa oksigen (Waggiallah dan Alzohairy, 2011). Berdasarkan penjelasan di atas, penurunan kadar hemoglobin kelompok perlakuan KP diduga terjadi akibat kondisi hiperglikemia

yang dapat menyebabkan kondisi stres oksidatif sehingga mengganggu produksi eritropoietin oleh fibroblas peritubular.

Perlakuan D1 (dosis ekstrak 250 mg/kgBB), D2 (dosis ekstrak 500 mg/kgBB) dan KN (Kontrol normal) mengalami kenaikan rata-rata kadar hemoglobin. Pada perlakuan D1 dan D2, pemberian ekstrak daun mengkudu dapat meningkatkan kadar hemoglobin mencit DM. Daun mengkudu memiliki senyawa aktif flavonoid yang mempunyai aktivitas antidiabetes melalui fungsinya sebagai antioksidan (Kumalasari *et al.*, 2020). Senyawa metabolit sekunder yang dapat meningkatkan kadar hemoglobin yakni senyawa flavonoid (Mahdalena *et al.*, 2020). Aktivitas antioksidan flavonoid di dalam sel darah yaitu dapat menampung radikal hidroksil dan superoksida dengan melindungi lipida membran terhadap reaksi oksidasi dan mencegah terjadinya kerusakan sel darah (Sari dan Ayuchecaria, 2017; Restuti *et al.*, 2020). Kelompok perlakuan KN yang tidak diberikan perlakuan alokan dan ekstrak daun mengkudu mengalami kenaikan kadar hemoglobin karena proses fisiologis. Hasil analisis data kadar hemoglobin sesuai dengan penelitian yang dilakukan Abdillah *et al.* (2020), yakni proses fisiologis tubuh dapat meningkatkan kadar hemoglobin kelompok normal.

Pada penderita DM, kondisi hiperglikemia dalam jangka waktu lama mengakibatkan sel darah merah (eritrosit) lisis sebelum waktunya yang akan menyebabkan jaringan mengalami kekurangan oksigen, sehingga terjadi stres oksidatif yang dapat menimbulkan inflamasi dan kerusakan jaringan (Handayati *et al.*, 2020). Kondisi hiperglikemia dapat mengakibatkan stres oksidatif karena kelebihan *reactive oxygen species* (ROS) dan dapat mengganggu kerja antioksidan, dan kondisi glukosa tinggi dapat memperburuk efek merusak pada sel dan organ (Giri *et al.*, 2018). Berdasarkan pernyataan di atas dapat diketahui bahwa sel hepar dapat rusak karena kondisi hiperglikemia mengakibatkan stres oksidatif. Perubahan histologi hepar mencit di antaranya yakni, degenerasi parenkim yang terjadi akibat terganggunya mitokondria dan retikulum endoplasma karena oksidasi (Alamsyah *et al.*, 2021). Degenerasi hidropik terjadi akibat retensi elektrolit dan air oleh sel akibat transpor lintas membran tidak seimbang (Barssotti *et al.*, 2021). Nekrosis merupakan perubahan sel yang tidak dapat kembali seperti semula, sel akan mengalami kematian pada titik akhir nekrosis (Maulida *et al.*, 2013).

Berdasarkan hasil analisis data rata-rata histopatologi hepar, terdapat perbedaan yang signifikan diantara D1, D2, dan KN dengan D3 dan KP (Tabel 3). Berdasarkan Gambar 2 dapat diketahui bahwa kelompok perlakuan D1, D2, G dan KN memiliki rata-rata skor histopatologi hepar yang rendah. Kelompok perlakuan D1 dan D2 adalah kelompok perlakuan diabetes dengan penambahan ekstrak daun mengkudu. Daun mengkudu mengandung senyawa aktif polifenol, alkaloid dan flavonoid (Afrina *et al.*, 2018) dimana senyawa polifenol dan flavonoid dapat menjadi antioksidan yang bisa mengurangi dampak radikal bebas dan sebagai anti inflamasi (Candrarisna dan Kurnianto, 2018). Senyawa alkaloid mampu merombak glukosa pada proses metabolisme sehingga dapat mengurangi glukosa yang tertimbun dalam darah (Candrarisna dan Kurnianto, 2018). Antioksidan merupakan senyawa pereduksi yang menjaga komponen sel dari oksidasi dengan menyumbangkan elektron atau atom hidrogen kepada radikal bebas atau ROS. Aktivitas antioksidan dapat melindungi sel dari radikal bebas, senyawa alkaloid dan flavonoid diduga dapat mengakibatkan hipoglikemik (Lartey *et al.*, 2021).

Berdasarkan pengamatan preparat hepar dapat diketahui jika terdapat banyak sel hepar normal pada kelompok perlakuan KN (Gambar 2). Pada perlakuan KN juga terdapat sel yang mengalami nekrosis. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Sa'diyah dan Hariani (2020), perlakuan mencit normal dapat mengalami kerusakan sel ringan. Kerusakan dapat terjadi karena proses apoptosis yang dapat diakibatkan oleh kondisi fisiologis dan patologis (Sari, 2018). Berdasarkan pernyataan tersebut kerusakan sel hepar pada perlakuan KN diakibatkan oleh kondisi fisiologi hewan uji.

Berdasarkan Gambar 2 perlakuan glibenklamid menunjukkan banyak degenerasi parenkim. Glibenklamid merupakan agen sulfonilurea, mekanisme kerja glibenklamid yaitu dengan interaksi antara reseptor sulfonilurea melakukan interaksi dengan mengganggu saluran potasium ATP pada sel β pankreas akibatnya terjadi peningkatan insulin (Yuniwanti dan Tana, 2019). Hasil pengamatan sel hepar pada kelompok perlakuan glibenklamid sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Dwivedi dan Jena (2018) yakni, pada keadaan hiperglikemia pemberian pengobatan glibenklamid secara signifikan dapat membuat sel hati menjadi normal. Degenerasi parenkim merupakan tingkat kerusakan yang paling rendah (Alamsyah *et al.*, 2021). Perubahan degeneratif merupakan perubahan yang dapat kembali seperti keadaan semula jika penyebab kerusakan sel dihentikan (Maulida *et al.*, 2013). Berdasarkan pernyataan di atas pemberian glibenklamid diduga dapat mengembalikan kondisi

sel hepar karena glibenklamid mampu menghentikan penyebab kerusakan sel yaitu kondisi hiperglikemia.

Berdasarkan Tabel 2, kelompok perlakuan KP dan D3 memiliki rata-rata skor histopatologi hepar paling tinggi. Perlakuan KP yakni perlakuan induksi aloksan, sehingga mencit dalam kondisi DM. Pada Gambar 2 dapat diketahui jika preparat hepar perlakuan KP terdapat banyak sel yang mengalami nekrosis dan degenerasi parenkim. Berdasarkan Barssotti *et al.* (2021) kondisi hiperglikemia dapat mengakibatkan nekrosis pada sel hati. Induksi aloksan pada tikus dapat meningkatkan stres oksidatif pada organ hepar (Oršolić *et al.*, 2012). Stres oksidatif dapat mengakibatkan perubahan pada struktur dari gambaran histologi hati dan dapat meningkatkan jumlah perlemakan hepatosit secara signifikan (Fitria *et al.*, 2015). Perlakuan D3 yakni perlakuan DM dengan pemberian ekstrak daun mengkudu 750 mg/kgBB. Berdasarkan hasil pengamatan preparat hepar dapat diketahui bahwa rata-rata skor histopatologi hepar tinggi. Daun mengkudu yang mengandung senyawa aktif alkaloid, polifenol, dan flavonoid memiliki potensi dalam penurunan kadar gula darah dan hepatotoksik (Rahmah *et al.*, 2021). Senyawa aktif tersebut seharusnya mampu membuat sel hepar kembali normal. Rata-rata skor histopatologi kelompok perlakuan D3 yang tinggi diduga karena ekstrak etanol daun mengkudu dengan dosis 750 mg/kgBB dapat mengakibatkan efek samping. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Shalan *et al.* (2017), ekstrak buah mengkudu dalam dosis tinggi dapat mengakibatkan hepatotoksitas, sedangkan pada ekstrak daun mengkudu tidak menghasilkan efek toksik yang dapat diamati. Dosis ekstrak mengkudu yang terlalu tinggi dapat menimbulkan efek toksik, karena tanaman obat juga memiliki efek samping jika dikonsumsi tidak sesuai dosis (Salsabila dan Sumayyah, 2017).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat diketahui jika ekstrak daun mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) efektif dalam menaikkan kadar hemoglobin pada kondisi diabetes dan mampu memperbaiki kerusakan sel hepar mencit akibat kondisi diabetes. Senyawa yang berperan dalam menaikkan kadar hemoglobin dan memperbaiki kerusakan sel hepar mencit yakni senyawa alkaloid, polifenol, dan flavonoid. Dosis ekstrak yang optimum untuk digunakan yakni dosis 1 (250 mg/kgBB). Pengobatan dengan menggunakan ekstrak daun mengkudu dapat dijadikan sebagai alternatif pengobatan DM dengan disertai konsumsi obat dari dokter.

SIMPULAN

Pemberian ekstrak daun mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) berpengaruh terhadap kadar hemoglobin dan histopatologi hepar mencit akibat diabetes yang diinduksi aloksan, dengan dosis optimum yakni 250 mg/kgBB. Saran untuk penelitian selanjutnya agar menggunakan metode Sahli dalam melakukan perhitungan kadar hemoglobin agar hasil pengukuran lebih akurat.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdillah AD, Nisa RK, dan Susilowati, 2020. Pengaruh Pemberian Sari Kurma Komersial Terhadap Kadar Hemoglobin Mencit (*Mus musculus*) Betina. *Prosiding Pertemuan Ilmiah Nasional Penelitian & Pengabdian Masyarakat II*; 2(1): 195-204.
- Afrina D, Fakhurrizi, dan Rastina, 2018. Pemberian Ekstrak Daun Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) Terhadap Jumlah Total Cemar Bakteri Pada Daging Sapi. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Veteriner*; 2(4): 460-467.
- Aisyah S, Balqis U, dan Friyan EK, 2014. Histopatologi Jantung Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Akibat Pemberian Minyak Jelantah. *Jurnal Medika Veterinaria*; 8(1): 87-90.
- Alamsyah, Chaasani S, Widodo JW, Nasihu T, Chodidjah, dan Sumarawati T, 2021). Pengaruh Ekstrak Propolis (Metode CMCE) Terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) Dan Degenerasi Tubulus Renalis. *Jurnal Litbang Edusaintech*; 2(1): 1-7. <https://doi.org/10.51402/jle.v2i1.36>
- American Diabetes Association, 2015. Standards of medical care in diabetes-2015 abridged for primary care providers. *Clinical diabetes: a publication of the American Diabetes Association*, 33(2), 97-111. <https://doi.org/10.2337/diaclin.33.2.97>.
- Amudi T, dan Palar S, 2021. Gagal Ginjal Kronik Hemodialisis dengan Kadar Eritropoietin dan Hemoglobin Normal: Laporan Kasus. *Medical Scope Journal*; 2(2): 73-77. <https://doi.org/10.35790/msj.2.2.2021.32547>
- Barssotti L, Abreu ICME, Brandão ABP, Albuquerque RCMF, Ferreira FG, Salgado MAC, Dias DDS, de Angelis K, Yokota R, Casarini DE, Souza LB, Taddei CR, dan Cunha TS, 2021. *Saccharomyces boulardii* modulates oxidative stress and renin angiotensin system attenuating diabetes-induced liver injury in mice. *Scientific Reports*; 11(1): 1-12. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88497-w>

- Candrarisna M, dan Kurnianto A, 2018. Aktivitas Ekstrak Kulit Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) sebagai Teraupetik Diabetes Mellitus terhadap Glukosa Darah, Leukosit dan Hemoglobin pada Tikus yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*; 7(1): 38-50.
- Dewatisari WF, 2020. Perbandingan pelarut klorofom dan etanol terhadap rendemen ekstrak daun lidah mertua (*Sansevieria trifasciata*. Prain) menggunakan metode maserasi. *Prosiding Seminar Nasional Biologi* 6(1): 127-132).
- Dianasari D, dan Fajrin FA, 2015. Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Air Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) pada Tikus dengan Metode Induksi Aloksan. *Jurnal Farmasi Sains Dan Terapan*; 2(1): 54-58.
- Dwivedi DK, dan Jena GB, 2018. Glibenclamide protects against thioacetamide-induced hepatic damage in Wistar rat: investigation on NLRP3, MMP-2, and stellate cell activation. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*; 391(11): 1257-1274. <https://doi.org/10.1007/s00210-018-1540-2>
- Faradilla MA, Siregar Y, dan Dalimunthe D, 2017. Penurunan Bilirubin Meningkatkan Oksidasi Lipoprotein A Pada Nefropati Diabetik. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*; 17(3): 152-158. <https://doi.org/10.24815/jks.v17i3.9063>
- Fitria NL, Lyrwati D, dan 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.
- Giri B, Dey S, Das T, Sarkar M, Banerjee J, dan Dash SK, 2018. Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: An update on glucose toxicity. *Biomedicine and Pharmacotherapy*; 107: 306-328. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.157>
- Handayati A, Anggraini AD, dan Roaini S, 2020. Hubungan Kadar Glukosa Darah Dengan Jumlah Eritrosit Dan Jumlah Leukosit Pada Penderita Diabetes Melitus Baru Dan Lama. *Prosiding Seminar Nasional Kesehatan*; pp: 1-7.
- Herdaningsih S, Oktaviyeni F, dan Utari I, 2019. Aktivitas Antipiretik Ekstrak Etanol Daun Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar yang Diinduksi Pepton 5%. *Medical Sains*; 3(2): 75-82.
- Idris H, Hasyim H, dan Utama F, 2017. Analysis of Diabetes Mellitus Determinants in Indonesia: A Study from the Indonesian Basic Health Research 2013. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med*; 49(4): 291-298.
- Jung JY, Lim Y, Moon MS, Kim JY, dan Kwon O, 2011. Onion peel extracts ameliorate hyperglycemia and insulin resistance in high fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats. *Nutrition & Metabolism*, 8(1), 1-8.
- Kesavadev J, Saboo B, Sadikot S, Das AK, Joshi S, Chawla R, Thacker H, Shankar A, Ramachandran L, dan Kalra S, 2017. Unproven Therapies for Diabetes and Their Implications. *Advances in Therapy*; 34(1): 60-77. <https://doi.org/10.1007/s12325-016-0439-x>
- Kumalasari E, Maharani S, dan Putra AMP, 2020. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Bawang Dayak (*Eleutherine Palmifolia* L. Merr) Terhadap Kadar Gula Darah Mencit Putih (*Mus musculus*) yang Diinduksi Glukosa. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina (JIIS)*; 5(2): 288-297. <https://doi.org/10.36387/jiis.v5i2.498>
- Lartey NL, Asare-Anane H, Ofori EK, Antwi S, Asiedu-Larbi J, Ayertey F, dan Okine LKN, 2021. Antidiabetic activity of aqueous stem bark extract of *Annickia polycarpa* in alloxan-induced diabetic mice. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*; 11(2): 109-116. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2020.02.001>
- Mahdalena D, Armaita, dan Maifita Y, 2020. Analisis Aktivitas Anti Oksidan Flavonoid Daun Ekor Naga (*Rhaphidophora pinnata* Schott) dengan Dosis Bertingkat terhadap Hematokrit dan Kadar HB Mus Musculus Balb Albino Jantan yang Diberi Paparan Asap Rokok. *As-Shiha: Journal of Medical Research*; 1(1): 12-20.
- Maulida A, Ilyas S, dan Hutahaean S, 2013. Pengaruh Pemberian Vitamin C dan E Terhadap Gambaran Histologis Hepar Mencit (*Mus musculus* L.) yang Dipajankan Monosodium Glutamat (MSG). *Saintia Biologi*; 1(2): 15-20.
- Mawo PR, Rante SDT, dan Sasputra IN, 2019. Hubungan Kualitas Tidur Dengan Kadar Hemoglobin Mahasiswa Fakultas Kedokteran Undana. *Cendana Medical Journal*; 17(2): 158-163.
- Nurhikmah NW, 2018. *Kadar Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT) pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 Tidak Terkontrol*.
- Oršolić N, Sirovina D, Končić MZ, Lacković G, dan Gregorović G, 2012. Effect of Croatian propolis on diabetic nephropathy and liver toxicity in mice. *BMC Complementary and Alternative Medicine*; 12(117): 1-15. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-117>
- Oyenihi AB, Ayeleso AO, Mukwevho E, dan Masola B, 2014. Antioxidant Strategies in the Management of Diabetic Neuropathy. *BioMed Research International*; 1-15. <https://doi.org/10.1155/2014/515042>
- Prasetiawan E, Sabri E, dan Ilyas DS, 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.
- Prawitasari DS, 2019. Diabetes Melitus dan Antioksidan. *KELUWIH: Jurnal Kesehatan Dan Kedokteran*; 1(1): 48-52. <https://doi.org/10.24123/kesdok.v1i1.2496>
- Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020. *Diabetes Melitus*.

- Qi LW, Liu EH, Chu C, Peng YB, Cai HX, dan Li P, 2010. Anti-diabetic agents from natural products--an update from 2004 to 2009. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 10(4), 434-457. <https://doi.org/10.2174/156802610790980620>
- Rahmah F, Febriani H, dan Rasyidah, 2021. Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Bawang Batak (*Allium chinense* G. Don.) Terhadap Histopatologi Hati Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Diabetes Melitus. *Biology Education Science and Technology (BEST JOURNAL)*; 4(2): 7-13.
- Restuti ANS, Yulianti A, dan Lindawati D, 2020. Efek minuman coklat (*Theobroma cacao* L.) terhadap peningkatan jumlah eritrosit dan kadar hemoglobin tikus putih anemia. *Jurnal Gizi Indonesia (The Indonesian Journal of Nutrition)*; 8(2): 1858-4942. <https://ejournal.undip.ac.id/index.php/jgi/>
- Revathy J, Srinivasan S, Abdullah SHS, dan Muruganathan U, 2018. Antihyperglycemic effect of hesperetin, a citrus flavonoid, extenuates hyperglycemia and exploring the potential role in antioxidant and antihyperlipidemic in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biomedicine and Pharmacotherapy*; 97: 98-106. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.10.102>
- Rosida A, 2016. Pemeriksaan Laboratorium Penyakit Hati. *Berkala Kedokteran*; 12(1): 123-131.
- Sa'diyah L, dan Hariani D, 2020. Efek Pemberian Epigallocatechin 3-galllate (EGCG) terhadap Kadar Glukosa Darah dan Histopatologi Hepar Mencit Diabetes yang Diinduksi Aloksan. *LenteraBio*; 9(1): 67-73. <https://journal.unesa.ac.id/index.php/lenterabio/index>
- Salsabila N, dan Sumayyah S, 2017. Obat Tradisional: Antara Khasiat dan Efek Sampingnya. *Majalah Farmasetika*; 2(5): 1-4.
- Saputro DA, dan Junaidi S, 2015. Pemberian Vitamin C pada Latihan Fisik Maksimal dan Perubahan Kadar Hemoglobin dan Jumlah Eritrosit. *Journal of Sport Sciences and Fitness*; 32(3): 32-40. <http://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/jssf>
- Sari AK dan Ayuchecaria N, 2017. Penetapan Kadar Fenolik Total dan Flavonoid Total Ekstrak Beras Hitam (*Oryza sativa* L) Dari Kalimantan Selatan. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*; 2(2): 327-335.
- Sari LM, 2018. Apoptosis: Mekanisme Molekuler Kematian Sel. *Cakradonya Dental Journal*; 10(2): 65-70. <http://www.jurnal.unsyiah.ac.id/CDJ>
- Shafiee G, Mohajeri-Tehrani M, Pajouhi M, dan Larijani B, 2012. The importance of hypoglycemia in diabetic patients. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*; 11(17): 1-7. <https://doi.org/10.1186/2251-6581-11-17>
- Shalan MNAA, Mustapha NM, dan Mohamed S, 2017. Chronic toxicity evaluation of Morinda citrifolia fruit and leaf in mice. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*; 83: 46-53. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.11.022>
- Sianturi, EC, Amat ALS, dan Wahyuningrum SA, 2019. Pengaruh Hemodialisis Terhadap Kadar Glutation Tereuksi (GSH) Pasien Gagal Ginjal Kronik Di RSUD Prof. Dr. W. Z. Johannes Kupang. *Cendana Medical Journal*; 17(2): 308-316.
- Sitasiwi AJ dan Isdadiyanto, S. 2017. Kadar Hemoglobin Dan Jumlah Eritrosit Mencit (*Mus musculus*) Jantan setelah Perlakuan dengan Ekstrak Etanol Daun Nimba (*Azadirachta indica*). *Buletin Anatomi Dan Fisiologi*; 2(2): 161-167.
- Susanti I, Arianto B, dan Purnamayanti A, 2016. Antibiotics Efficacy Analysis on Diabetic Foot Ulcer Inpatients. *International Journal of Pharma Medicine and Biological Sciences*; 3(4): 232-236. <https://doi.org/10.18178/ijpmbs.5.4.232-236>
- Tyas PM, Woelansari ED, dan Istanto W, 2018. Pengaruh Pemberian Jus Kurma Ajwa Pada Mencit (*Mus musculus*) Terhadap Kadar Hemoglobin dan Retikulosit. *Analisis Kesehatan Sains*; 7(2): 588-594.
- Utami PR dan Fuad K, 2018. Gambaran Kadar Hemoglobin pada Penderita Diabetes Melitus Komplikasi Ginjal. *Health Journal*; 5(1): 99-105.
- Waggiallah H dan Alzohairy M, 2011. The effect of oxidative stress on human red cells glutathione peroxidase, glutathione reductase level, and prevalence of anemia among diabetics. *North American Journal of Medical Sciences*; 3(7): 344-347. <https://doi.org/10.4297/najms.2011.3344>
- Wells BG, DiPiro JT, Schwinghammer TL, dan DiPiro CV, 2015. *Pharmacotherapy Handbook: Ninth Edition* (9th ed.). Mc Graw Hill Education.
- Wijaya CA, Kusnadi Y, dan Zen NF, 2015. Korelasi Antara Kadar Hemoglobin dan Gangguan Fungsi Ginjal pada Diabetes Melitus Tipe 2 di RSUD dr Mohammad Hoesin Palembang. *MKS*; 47(1): 39-44.
- Wulandari, A., Lakiu, R. D. & Dewi, N. P. (2022). Uji Efek Ekstrak Daun Mengkudu terhadap Penurunan Glukosa Darah Tikus Putih yang diinduksi Streptozotocin. *Farmakologika: Jurnal Farmasi*, 19(1), 1-13.
- Yuniwanti EYW dan Tana S, 2019. Efek Ekstrak Air Daun Insulin (*Tithonia Diversifolia*) pada Status Darah Tikus (*Rattus Norvegicus* L.) Hiperglikemik. *Buletin Anatomi Dan Fisiologi*; 4(1): 8-12.
- Yusuf, M., & Rusli, A., 2019. Uji Efek Infus Kayu Secang (*Caesalpinia Sappan* L.) terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Mencit. *Media Farmasi*; 15(1), 43-50.
- Zhou J, Kang X, Luo Y, Yuan Y, Wu Y, Wang M, dan Liu D, 2019. Glibenclamide-Induced Autophagy Inhibits Its Insulin Secretion-Improving Function in β Cells. *International Journal of Endocrinology*; 2019: 1-8. <https://doi.org/10.1155/2019/1265175>
- Zuhriyah AA, Qomariyah N, dan Purnama ER, 2021. Pengaruh Ekstrak Daun Jambu Mente (*Anacardium occidentale*) terhadap Kadar Hemoglobin, Morfologi, dan Morfometri Hepar Mencit Diabetes. *LenteraBio*; 10(3): 275-284. <https://journal.unesa.ac.id/index.php/lenterabio/index>

Article History:

Received: 4 Juli 2022

Revised: 14 Juli 2022

Available online: 31 Januari 2023

Published: 31 Januari 2023

Authors:

Aulia Rahma Wijayanti, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Surabaya, Jalan Ketintang Gedung C3 Lt.2 Surabaya 60231, Indonesia, e-mail: aulia.18007@mhs.unesa.ac.id

Nur Qomariyah, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Surabaya, Jalan Ketintang Gedung C3 Lt.2 Surabaya 60231, Indonesia, e-mail: nurqomariyah@unesa.ac.id

How to cite this article:

Wijayanti AR, Qomariyah N, 2023. Pengaruh Ekstrak Daun Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) terhadap Kadar Hemoglobin dan Histopatologi Hepar Mencit Diabetes. *LenteraBio*; 12(1): 14-24.