

EFEKTIVITAS KOMBINASI EKSTRAK SELADA AIR (*NASTURTIIUM OFFICINALE L.R. BR*) DAN METFORMIN TERHADAP PERBAIKAN HISTOLOGI JANTUNG PADA MODEL DIABETES MELLITUS TIKUS (*RATTUS NOVERGICUS*)

Azizah Indah Setiowati¹, Kartika Rahma^{2*}, Aji Humaedi³, Krismayadi⁴

Universitas Binawan^{1,2,3,4}

*Corresponding Author : kartika.rahma@binawan.ac.id

ABSTRAK

Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) prevalensi global diabetes akan meningkat disetiap tahun. Ekstrak daun selada air memiliki senyawa metabolit yaitu, flavonoid, fenol, tannin, alkaloid, asam klorogenat, kuersetin yang mampu menurunkan gula darah dengan memperbaiki hiperglikemia diabetes dan hiperlipidemia. Metformin digunakan dalam pengobatan DM, Daun selada air (*Nasturtium officinale R. Br*) yang memiliki senyawa flavonoid. Penelitian bertujuan untuk mengetahui efektivitas selada air dibandingkan dengan terapi metformin, ekstrak daun selada air dan kombinasi dalam menurunkan glukosa darah dan gambaran serta perbaikan histologi jantung pada tikus. Hasil penelitian ini pada ketiga terapi dilakukan uji ANOVA dengan diperoleh nilai p value = 0,000 (<0,05) sehingga terdapat penurunan signifikan pada kelompok selada air tunggal, metformin tunggal dan kombinasi selada air dengan metformin jika dibandingkan dengan kelompok tikus DM. Hasil penurunan rata-rata kadar gula darah pada kelompok ekstrak selada air tunggal (294 mg/dL), kelompok metformin tunggal (245,6 mg/dL) dan kombinasi (266,4 mg/dL). Pada gambaran histologi organ jantung tikus model DM hasil induksi STZ, selama terapi dengan metformin tunggal, ekstrak daun selada air tunggal maupun kombinasi terdapat perbaikan kongesti pembuluh darah dan tidak adanya infiltrasi sel radang limfosit yang tampak pada multifokal area miokardia.

Kata kunci : diabetes, gula darah, histopatologi, jantung, metformin, selada air

ABSTRACT

Watercress leaf extract has metabolite compounds, namely, flavonoids, phenols, tannins, alkaloids, chlorogenic acid, quercetin which can lower blood sugar by improving diabetic hyperglycemia and hyperlipidemia. Metformin is used in the treatment of DM. Watercress leaves (Nasturtium officinale R. Br) which have flavonoid compounds. The aim of this study was to determine the effectiveness of watercress compared to metformin therapy, watercress leaf extract and the combination in reducing blood glucose and histological appearance and improvement of the heart in rats. The results of this study for the three therapies were carried out with an ANOVA test with a p value = 0.000 (<0.05) so that there was a significant decrease in the single watercress group, single metformin and a combination of watercress with metformin when compared to the DM rat group, then the results decreased blood sugar levels in the single watercress extract group (294 mg/dL), the single metformin group (245.6 mg/dL) and the combination (266.4 mg/dL). In the histological picture of the heart of the STZ-induced DM rat model, during therapy with single metformin, watercress leaf extract alone or in combination, there was an improvement in vascular congestion and no lymphocytic inflammatory cell infiltration was seen in multifocal areas of myocardia.

Keywords : blood sugar, diabetes, heart, histopathology, metformin, watercress

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) hingga saat ini masih tercatat sebagai penyebab kematian dunia yang selalu meningkat di setiap tahunnya. Diabetes berhubungan dengan metabolisme kadar glukosa dalam darah. Diabetes yang tidak terkontrol dengan baik dapat terjadi komplikasi dan kematian dini. Selain itu, penderita diabetes memiliki risiko lebih tinggi untuk terkena penyakit kardiovaskular, terutama mereka yang memiliki kontrol glikemik yang buruk. Beberapa komplikasi penyakit akibat DM, di antaranya adalah penyakit kardiovaskular, gangguan ginjal, peradangan, dan obesitas (Hardianto, 2021). Komplikasi pada jantung sering disebut dengan kardiomiopati diabetik yang berpotensi menimbulkan gagal jantung sehingga dapat meningkatkan kematian (Sholikhah et al., 2021).

Pengobatan diabetes melitus ada 2 macam, khususnya pengobatan farmakologis dan nonfarmakologis. Terapi farmakologi yaitu terapi menggunakan obat-obatan salah satu obatnya seperti metformin (Lestari, Zulkarnain and Sijid, 2021). Pilihan utama untuk pengobatan diabetes melitus tipe 2 obat antidiabetik oral adalah metformin karena efektif dengan 2 mekanisme kerja, yaitu dengan cara menghambat glukoneogenesis dan meningkatkan penggunaan glukosa di jaringan (Riwu, Subarnas and Lestari, 2015). Penderita diabetes pada umumnya mengkonsumsi obat dari bahan sintetis yang cenderung memiliki efek samping yang tidak diinginkan. Seiring dengan perkembangan dan kemajuan teknologi, maka pengobatan dengan menggunakan bahan alami (tanaman obat) banyak digunakan sebagai inovasi dan alternatif obat antidiabetes. Obat herbal digunakan karena secara umum dinilai memiliki efek samping yang lebih rendah dibandingkan penggunaan obat sintesis (Marwati and Amidi, 2019). Diantara sumber tanaman obat dengan efek antidiabetes adalah tanaman selada air (*Nasturtium officinale R. Br*) (Hadjzadeh et al., 2015). Bahan obat alami daun selada memiliki kandungan senyawa metabolit sekunder diantaranya glukosinolat, karotenoid, polifenol, vitamin C, vitamin A dan vitamin E. Berdasarkan penelitian (Hadjzadeh et al., 2015) menyatakan bahwa ekstrak daun selada air (*Nasturtium officinale R.Br*) mampu menurunkan gula darah dengan memperbaiki hiperglikemia diabetes dan hiperlipidemia. Flavonoid memiliki aktifitas antioksidan yang dapat menangkap dan menetralkan radikal bebas, mencegah komplikasi dengan cara memutuskan rantai reaksi, mengikat ion kalsium kemudian menghambat jalur enzim reduktase (Rahman et al., 2017).

Pemanfaatan daun selada air sebagai alternatif untuk menurunkan kadar gula darah dan perbaikan jaringan jantung belum banyak diteliti. Oleh sebab itu, diperlukan penelitian mengenai khasiat daun selada air dalam menurunkan kadar glukosa darah dan memperbaiki jaringan jantung pada model tikus (*Rattus norvegicus*) diabetes melitus. Pada penelitian ini digunakan pengobatan dengan mengkombinasikan ekstrak daun selada air (*Nasturtium officinale R. Br*) dengan metformin untuk mengevaluasi potensi dan efektivitas ekstrak daun selada air sebagai obat alami untuk menurunkan kadar gula darah dan memperbaiki jaringan jantung pada tikus (*Rattus norvegicus*) diabetes melitus yang diinduksi dengan Streptozocin (STZ) (Husna et al., 2019). Adapun penelitian ini bertujuan Untuk mengetahui terapi daun selada air (*Nasturtium officinale R. Br*) lebih efektif dibandingkan dengan terapi metformin, ekstrak daun selada air (*Nasturtium officinale R. Br*), dan kombinasi ekstrak daun selada air dengan metformin dalam menurunkan glukosa darah setelah diinduksi STZ Untuk mengetahui metode terapi yang memiliki efektivitas tertinggi dalam menurunkan glukosa darah dan

perbaikan histologi jantung pada tikus (*Rattus novergicus*) model Diabetes Melitus hasil induksi dengan STZ. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui perbaikan gambaran histologi organ jantung pada tikus (*Rattus novergicus*) model Diabetes Melitus setelah terapi ekstrak selada air (*Nasturtium officinale* R. Br), metformin tunggal atau ekstrak daun selada air tunggal dan kombinasi metformin dengan ekstrak daun selada air.

METODE

Pembuatan Ekstrak Daun Selada air (*Nasturtium officinale* L. R. Br)

Sebanyak 600 gr simplisia daun selada air diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96 % selama 2x24 jam dengan pergantian pelarut setiap 24 jam. Kemudian didapatkan filtrat dari hasil maserasi tersebut, selanjutnya filtrat hasil dipekatkan dengan menggunakan evaporator sehingga didapatkan ekstrak kental selada air.

Pembuatan Larutan Metformin

Larutan metformin dibuat dengan cara sediaan tablet metformin 500 mg digerus kemudian ditimbang (berat timbangan tergantung BB tikus), kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 25 mL dan ditambahkan aquades hingga tanda batas kalibrasi dan dikocok hingga homogen. Dosis metformin yang digunakan adalah 45 mg/kgBB (BB 200g tikus) dengan volume pemberian 2 ml dari berat badan hewan uji diberikan selama 4 minggu.

Pembuatan Larutan Induksi STZ (Streptozocin)

Streptozotocin (STZ) 100 mg dilarutkan dengan 3 mL buffer sitrat pH 4,5 dan dihomogenkan dengan vortex. Larutan STZ disimpan dalam suhu 4°C sebagai stok untuk diinjeksikan pada hewan coba dengan ketentuan dosis yang disesuaikan berat badan hewan coba (tikus putih).

Terapi Hewan Coba Diabetes Melitus

Terapi yang diberikan pada hewan coba adalah sebanyak 1 kali sehari secara berturut-turut selama 4 minggu. Terapi metformin dengan dosis 45mg/kgBB secara peroral (sonde) pada hewan coba kelompok T2 selama 4 minggu. Terapi ekstrak selada air dengan dosis 200mg/kgBB secara peroral dengan menyonde ekstrak pada hewan coba kelompok T1 selama 4 minggu. Terapi kombinasi ekstrak selada air dengan dosis 200mg/kgBB dan metformin dengan dosis 45mg/kgBB pada hewan coba kelompok T3 selama 4 minggu. Setelah 4 minggu terapi, seluruh tikus dibedah dan diambil organ jantungnya untuk mengetahui pengaruh pemberian terapi ekstrak selada air pada tikus DM T2.

Pengukuran Kadar Gula darah

Darah mencit diambil melalui vena lateral ekor tikus yang sebelumnya telah didesinfeksi dengan alkohol 70%, darah tikus diambil. Untuk mengeluarkan darahnya, buat potongan secara aseptik antara satu hingga dua milimeter dari ujung ekor. Pengukuran glukometer (family dr) dilakukan untuk memastikan kadar gula darah mencit (Devi Saputri Bahman, 2019). Pengecekan gula darah dilakukan pada hari ke 14,17,21,28,35,49 pada masing masing kelompok terapi hewan coba.

Pembuatan Preparasi Organ Jantung

Pembuatan preparat histopatologi jantung dengan beberapa tahapan, yaitu: Fiksasi jaringan dengan cara merendam dalam Formalin Buffer Fosfat 10% selama 24 jam, kemudian diiris (trimming) agar dapat dimasukkan dalam kotak untuk diproses dalam tissue processor. Tahap berikutnya dilakukan proses dehidrasi, jaringan tersebut dimasukkan ke dalam alkohol 70%, alkohol 80%, alkohol 90%, alkohol 96%, toluene 1 dan toluene 2 masing-masing selama 2 jam. Selanjutnya tahap infiltrating, jaringan dimasukkan ke dalam paraffin cair dengan suhu 56°C selama 2 jam sebanyak 2 kali. Jaringan kemudian diambil dengan pinset, dilanjutkan dengan pemblokkan menggunakan paraffin blok. Pemotongan (cutting) dilakukan dengan menggunakan mikrotom dengan ketebalan 4-5 μ m. Jaringan yang terpotong dikembangkan di atas air dalam waterbath, kemudian ditangkap dengan gelas objek. Kemudian dikeringkan dalam suhu kamar dan preparat siap diwarnai dengan Hematoxylin Eosin (HE).

Pewarnaan Hematoxylin Eosin (HE)

Tahap awal pewarnaan Hematoxylin-Eosin yakni deparafinisasi. Deparafinasi adalah perendaman preparat dalam xilol bertingkat 1-3 masing-masing selama 5 menit. Tahapan selanjutnya yaitu tahap rehidrasi, preparat dimasukkan dalam etanol bertingkat yang dimulai dari etanol absolut 1-3, etanol 95 %, 90 %, 80 %, dan 70 % masing-masing selama 5 menit dan direndam dalam akuades 24 selama 5 menit. Langkah berikutnya adalah pewarnaan, preparat dimasukkan dalam pewarna hematoxylin hingga didapatkan hasil warna yang terbaik, ± 10 menit cukup untuk penetrasi warna dari preparat. Sebelum pewarnaan dengan eosin, preparat dicuci dengan air mengalir selama 30 menit, kemudian dibilas dengan akuades sebelum diwarnai dengan eosin. Setelah dibilas, preparat dimasukkan dalam pewarna eosin alkohol selama 5 menit. Preparat kemudian direndam dalam akuades untuk menghilangkan kelebihan eosin. Selanjutnya didehidrasi dengan memasukkan preparat pada seri etanol bertingkat dari 80 %, 90 %, dan 95 % hingga etanol absolut 1-3. Berikutnya, dilakukan clearing, yaitu dengan memasukkan preparat pada xilol 1, 2, dan dikering-anginkan. Langkah terakhir, dilakukan mounting (perekatan) dengan entellan.

Pemeriksaan Histopatologi Organ Jantung

Preparat histopatologi diperiksa dibawah mikroskop masing- masing pada 5 lapang pandang mikroskopik. Pemeriksaan dengan mikroskop dilakukan dengan pembesaran 100x kemudian dilanjutkan dengan pembesaran 400x. Perubahan histopatologi yang diamati meliputi adanya degenerasi melemak (vakuolisasi) dan nekrosis.

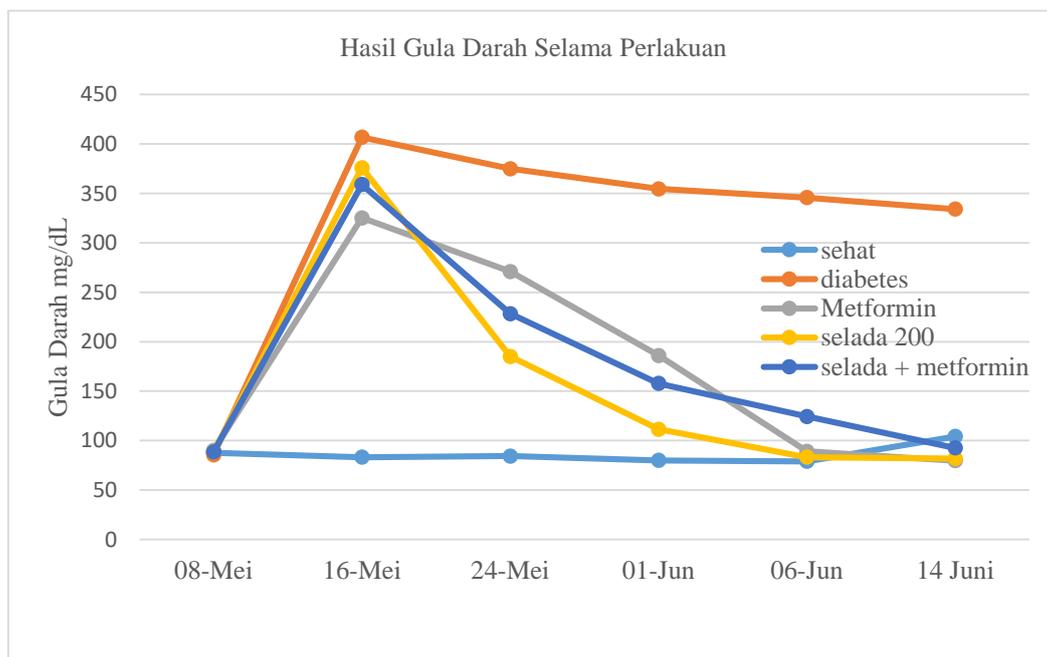
HASIL

Hasil Pengukuran Kadar Gula Darah

Tabel 1. Rata-Rata Pengukuran Gula Darah Selama Terapi

Kelompok tikus	Pada hari (mg/dL)						
	14	17	21	28	35	49	
Sehat	87,8	\pm 83,2	\pm 84,40	\pm 80,0	\pm 79,0 \pm 7,9	104,2	\pm
	4,438	11,649	7,19	5,787		11,25	

DM	85,6 ± 5,505	406,8 ± 29,978	363,6 ± 35,711	354,6 ± 80,5	345,8 ± 89,82	334,20 ± 72,73
Metformin	90,2 ± 10,232	325,2 ± 51,538	271 ± 35,97	186,0 ± 3,162	89,2 ± 4,0	79,6 ± 12,32
Selada air (200mg)	88,6 ± 6,348	376,0 ± 56,511	147 ± 36,65	111,4 ± 8,384	83,2 ± 4,08	82,0 ± 3,807
Selada air (200mg) + metformin	88,6 ± 2,408	359 ± 59,849	228,4 ± 16,245	157,8 ± 13,197	124,0 ± 12,6	92,6 ± 6,387



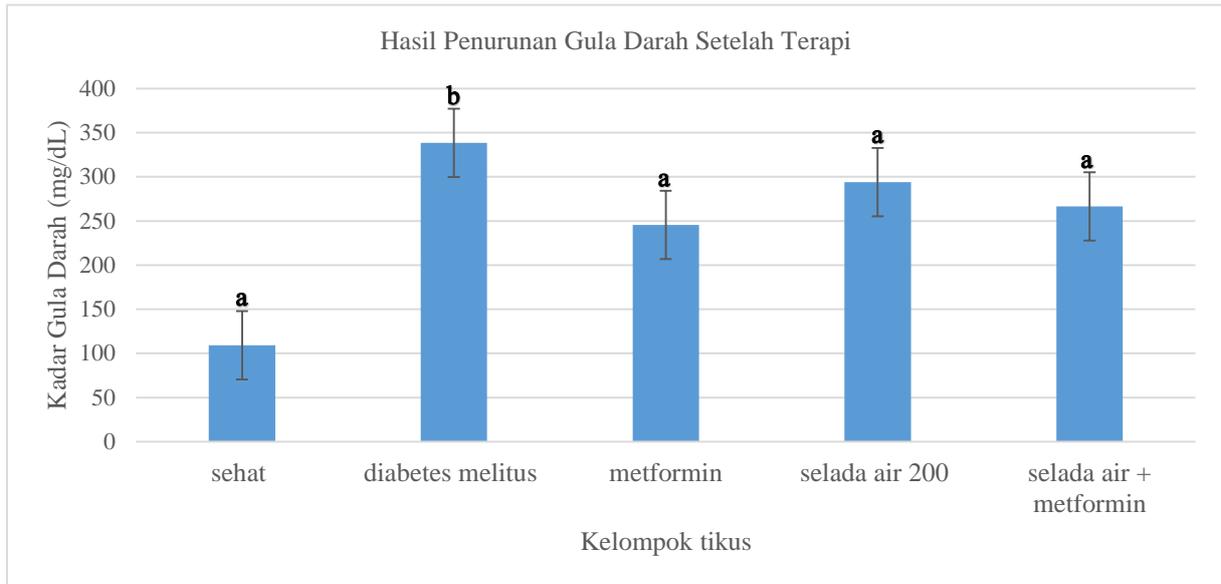
Gambar 1. Grafik Hasil Pengukuran Kadar Gula Darah Selama Perlakuan

Hasil Penurunan Kadar Gula Darah

Tabel 2. Hasil Uji ANOVA Post Hoc Setelah Terapi

Kelompok Uji I	Kelompok Uji II	P
DM	Sehat	0,000
	Metformin	0,000
	Selada Air	0,000
	Selada Air + Metformin	0,000

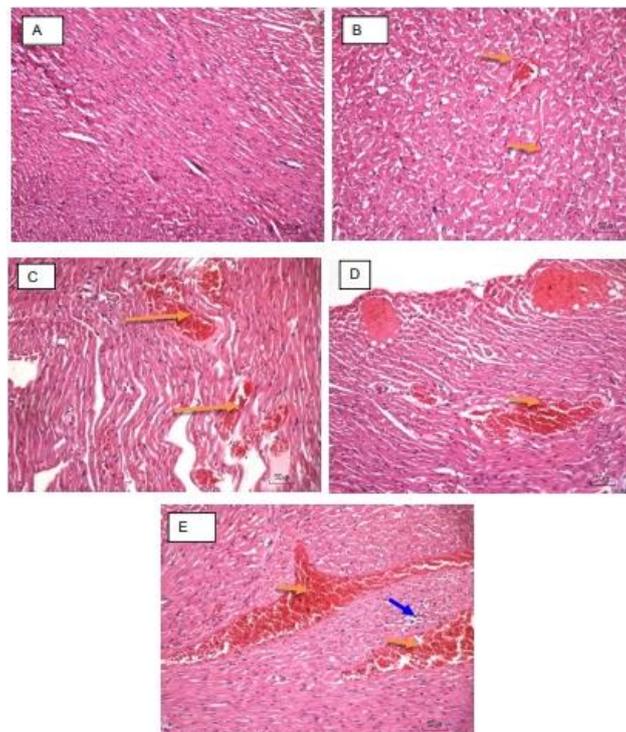
Keterangan : nilai p < 0,05 = berbeda signifikan , p > 0,05 = tidak berbeda signifikan



Gambar 2. Grafik Penurunan Gula Darah Pasca Terapi Selama 4 Minggu Setelah Induksi STZ

Hasil Pemeriksaan Hispatologi Organ Jantung

Pengamatan histologi jantung pada jaringan dilakukan untuk mengetahui perbedaan kondisi histologi organ jantung yang diinduksi STZ dan setelah pemberian terapi ekstrak daun selada air, metformin dan kombinasi ekstrak selada air dan metformin.



Gambar 3. Hispatologi Organ Jantung

Keterangan : A = Hispatologi jantung kelompok sehat tidak ada kelainan, B = Hispatologi jantung kelompok terapi metformin terjadi perbaikan kongesti pembuluh darah, C = Hispatologi jantung kelompok terapi ekstrak selada air terjadi perbaikan pada kongesti pembuluh darah, D = Hispatologi jantung kelompok terapi kombinasi ekstrak selada air + metformin terjadi perbaikan pada kongesti pembuluh darah, E = Hispatologi jantung kelompok sakit DM terjadi kongesti dan infiltrasi sel radang

limfosit dan sel plasma,. Seluruh gambar menggunakan perbesaran 200x. Tanda panah orange = kongesti, tanda panah biru = infiltrasi limfosit.

PEMBAHASAN

Sebelum diberi injeksi STZ secara intraperitoneal, dilakukan pengukuran kadar gula darah sewaktu pada tikus percobaan *Rattus norvegicus* dengan menggunakan glucometer. Selanjutnya hasil pengukuran kadar gula darah dianalisis dengan menggunakan SPSS. Hasil rata-rata pengukuran kadar gula darah pada hari ke 14 sebelum diberikan STZ yaitu pada kelompok sehat, DM, metformin, selada air (200mg), selada air (200mg)+ metformin secara berturut-turut yaitu $87,8 \text{ mg/dL} \pm 4,438$, $85,6 \text{ mg/dL} \pm 5,505$, $90,2 \text{ mg/dL} \pm 10,232$, $88,6 \text{ mg/dL} \pm 6,348$, $88,6 \text{ mg/dL} \pm 2,408$ (Tabel 1) nilai ini sesuai dengan *Handbook of Laboratory Animal Management and Welfare* kadar gula darah normal tikus yaitu 50-135 mg/dL.

Setelah diinduksikan STZ melalui intraperitoneal dengan dosis tunggal 45mg/kgBB, dilakukan pengecekan kadar gula darah pada hari ketiga setelah injeksi, pemberian STZ menyebabkan DM tipe 2 pada hewan percobaan. Hal ini menunjukkan adanya peningkatan kadar gula darah hingga 200 mg/dL. Pada penelitian hewan coba dinyatakan diabetes karena memiliki kadar gula darah rata-rata (Tabel 8) pada kelompok DM dan terapi yaitu 325 – 400 mg/dL pada kelompok DM, metformin, selada air (200mg), selada air (200mg)+ metformin yaitu $406,8 \text{ mg/dL} \pm 29,978$, $325,2 \text{ mg/dL} \pm 51,538$, $376,0 \text{ mg/dL} \pm 56,511$, $359,0 \text{ mg/dL} \pm 59,849$. dibandingkan dengan kelompok tikus sehat dengan rata-rata gula darah yaitu $83,2 \text{ mg/dL} \pm 11,649$.

Selanjutnya pada kelompok tikus metformin, selada air, dan kombinasi selada air dengan metformin di terapi selama 4 minggu. Pada hari ke 21 dilakukan pengukuran kadar gula dara setelah dilakukan terapi minggu ke-1 hasil yang diperoleh pada kelompok metformin, selada air (200mg), selada air (200mg)+ metformin masing-masing adalah $271 \text{ mg/dL} \pm 35,97$, $147 \text{ mg/dL} \pm 36,65$, $228,4 \text{ mg/dL} \pm 16,24$. Kemudian hasil terapi pada minggu ke-2 (hari ke 28) pada kelompok metformin, selada air (200mg), selada air (200mg)+ metformin masing-masing adalah $186,0 \text{ mg/dL} \pm 3,162$, $111,4 \text{ mg/dL} \pm 8,384$, $157,8 \text{ mg/dL} \pm 13,197$. Kemudian hasil terapi pada minggu ke-3 (hari ke 35) pada kelompok metformin, selada air (200mg), selada air (200mg)+ metformin masing-masing adalah $89,2 \text{ mg/dL} \pm 4,0$, $83,2 \text{ mg/dL} \pm 4,08$, $124,0 \text{ mg/dL} \pm 12,6$. Selanjutnya hasil terapi minggu ke-4 (hari ke 49) diperoleh pada kelompok terapi metformin memiliki rata rata kadar gula darah sebesar 79,6 mg/dL, pada Kelompok terapi selada air (200mg) memiliki rata rata kadar gula darah sebesar 82,0 mg/dL, Kelompok terapi kombinasi selada air (200mg) dan metformin memiliki rata rata kadar gula darah sebesar 92,6 mg/dL Hasil berikut dapat dilihat pada Tabel 1 Rata- rata pengukuran gula darah selama perlakuan. Grafik hasil pengukuran darah selama perlakuan dapat dilihat pada gambar 1.

Pada penelitian ini hasil kadar gula darah dilakukan pengujian ANOVA Post Hoc untuk mengetahui signifikansi/perbedaan nyata dari nilai rata-rata gula darah tiap kelompok tikus setelah diinduksi STZ dan terapi selama 4 minggu. Kemudian hasil yang diperoleh nilai $p = 0,000$ atau nilai $p < 0,05$ dimana terdapat hasil penurunan yang signifikan pada kelompok ekstrak daun selada air tunggal, metformin dan kombinasi ekstrak daun selada air dengan metformin jika dibandingkan dengan dengan kelompok sakit DM berturut turut $P = 0,000$, $P = 0,000$, $P = 0,000$, $P = 0,000$ berdasarkan nilai P nurang dari 0,05 dapat diartikan terdapat penurunan yang signifikan.

Pada penelitian ini penurunan kadar gula darah pada Gambar 15 pada kelompok terapi ekstrak selada air tunggal terjadi penurunan kadar gula darah yang lebih tinggi dan signifikan yaitu sebanyak 294 mg/dL, jika dibandingkan dengan kelompok terapi metformin tunggal maupun kelompok terapi kombinasi ekstrak selada air dengan metformin pasca induksi STZ, sementara terapi dengan kombinasi selada air dan metformin, dan terapi metformin tunggal memperoleh penurunan gula darah sebesar 266,4 mg/dL dan 245,6 mg/dL. Hasil penurunan dapat dilihat pada (Gambar 15) kelompok tikus sehat (a), ekstrak daun selada air (a), metformin (a), dan kombinasi ekstrak daun selada air (a) dengan metformin mengalami penurunan yang signifikan jika dibandingkan dengan kelompok DM (b).

Pada penelitian ini menunjukkan bahwa kelompok metformin, selada air tunggal dan kombinasi selada air + metformin sudah memberikan efek dalam menurunkan kadar gula darah. Akan tetapi, terapi dengan ekstrak selada air memiliki penurunan lebih tinggi yaitu sebesar efektif dibandingkan dengan terapi metformin tunggal dan kombinasi antara ekstrak daun selada air dengan metformin. Selada air memiliki senyawa flavonoid yang memiliki potensi sebagai antioksidan adalah flavonoid. Flavonoid yang mengandung gugus flavon, flavanon, katekin, dan antosianin dalam struktur molekulnya mempunyai aktivitas sebagai antioksidan. Hal ini di dukung penelitian terdahulu bahwa antioksidan ini dapat mengikat radikal hidroksil yang merusak sel β pulau Langerhans pankreas sehingga produksi insulin akan menjadi maksimal.

Penurunan kadar gula darah pada kelompok tikus metformin setelah 4 minggu terapi. Pemberian metformin dapat mengurangi produksi glukosa di hati (glukoneogenesis) dan penurunan resistensi insulin pada pasien penderita Diabetes Mellitus. Penurunan ini dipengaruhi oleh Metformin dengan mekanisme kerja mengurangi kadar glukosa serum melalui beberapa mekanisme berbeda, terutama melalui mekanisme nonpankreas tanpa meningkatkan sekresi insulin.

Metformin juga menekan produksi glukosa endogen oleh hati, yang terutama disebabkan oleh penurunan laju glukoneogenesis dan efek kecil pada glikogenolisis. Selain itu, metformin mengaktifkan enzim adenosine monophosphate kinase (AMPK) yang menghasilkan penghambatan enzim kunci yang terlibat dalam glukoneogenesis dan sintesis glikogen di hati sambil merangsang pensinyalan insulin dan transpor glukosa di otot. AMPK mengatur metabolisme sel dan organ dan setiap penurunan energi hati, menyebabkan aktivasi AMPK. Selain itu, metformin meningkatkan pembuangan glukosa perifer yang muncul sebagian besar melalui peningkatan pembuangan glukosa non-oksidatif ke dalam otot rangka. Sehingga hewan percobaan yang diterapi dengan metformin mengalami penurunan kadar gula darah.

Pada penurunan kadar gula darah kelompok tikus terapi selada air mengalami penurunan kadar gula darah hal ini jelas berhubungan dengan senyawa metabolit sekunder flavonoid yang dimiliki pada ekstrak selada air. Perannya sebagai penangkap radikal bebas (scavenger) mengakibatkan insulin mudah untuk disekresikan kembali sehingga terjadi penurunan kadar gula darah dan mempercepat penyembuhan diabetes.

Pada penelitian ini hasil gambar 3 organ jantung yang teramati pada kelompok tikus sehat (-) tidak terdapat nya kelainan pada jaringan organ jantung. Pada kelompok tikus DM (+) Kongesti pembuluh darah dan infiltrasi sejumlah sedikit sel radang limfosit tampak pada multifokal area miokardium. Menurut Muhs (2020) kongesti (pembendungan) pembuluh darah yaitu meningkatnya jumlah darah dalam pembuluh, yang ditunjukkan dengan pelebaran

kapiler darah yang berisi penuh dengan eritrosit. Kongesti bisa disebabkan karena beberapa hal, diantaranya reaksi peradangan akibat trauma, toksin atau mikroorganismenya. Infiltrasi sel radang limfosit disebabkan karena rusaknya sel endotel yang sangat peka terhadap zat racun. Semakin lama paparan toksik terjadi maka infiltrasi sel radang akan difusi dan menyebar (Sijid, 2020).

Pada kelompok tikus ekstrak daun selada air mengalami perbaikan, dimana tidak ada nya infiltrasi dan pengurangan kongesti pada pembuluh darah tampak pada multifokal area miokardium. Pada kelompok terapi kombinasi ekstrak selada air dengan metformin mengalami perbaikan histologi jantung jika dibandingkan dengan kelompok sakit (DM) walaupun masih dapat ditemukan kongesti pada pembuluh darah yang menunjukkan perbaikan belum mencapai normal seperti pada kelompok sehat. Kemudian, pada kelompok terapi metformin tunggal hispatologi organ jantung menunjukkan perbaikan tidak adanya infiltrasi tetapi masih terjadi kongesti pada pembuluh darah, hal ini dikarenakan penggunaan obat metformin saja hanya menurunkan kadar glukosa darah tanpa memperbaiki sel organ jantung (Yanti, Dewi and Jawi, 2019).

Perbaikan yang terjadi pada kelompok tikus ekstrak daun selada air dan kombinasi ekstrak selada air dengan metformin berkaitan juga dengan hasil penurunan kadar gula darah pada penelitian ekstrak selada air menunjukkan perbaikan pada hispatologi jantung. Hal ini karena selada air memiliki kandungan senyawa metabolit salah satunya flavonoid. Senyawa ini dapat menurunkan kadar gula darah, peradangan dan kerusakan pada jantung, ginjal, dan pembuluh darah. Kandungan komponen aktif flavonoid ini dipercaya dapat menyembuhkan penyakit diabetes memperbaiki hispatologi jantung. Flavonoid adalah agen anti-inflamasi yang mencegah pembentukan rantai AGE alasan pergeseran keadaan patologis menjadi diabetes dan mampu mentransfer elektron, diikuti oleh senyawa radikal bebas menggabungkan logam untuk membuat senyawa kompleks. Menurut (Kodriah et al., 2022), flavonoid dapat menyembuhkan penyakit diabetes dan memperbaiki kerusakan/perubahan gambaran karena memiliki mekanisme kerja dalam melindungi tubuh terhadap efek radikal bebas dengan cara mengurai oksigen radikal, melindungi sel dari peroksidasi lipid, memutuskan rantai reaksi radikal, mengikat ion logam dari kompleks inert sehingga ion logam tersebut tidak dapat berperan dalam proses konversi radikal superoksida dan hidrogen peroksida menjadi radikal hidroksil, mengurangi peningkatan permeabilitas vaskuler pada saat peradangan, memblokir jalur sorbitol, menghambat aldose reduktase.

Pada penelitian ini, perbaikan kongesti belum maksimal dapat diduga karena pengaruh terhadap waktu saat terapi kurang lama, tingkat stress pada tikus dan sistem metabolisme pada tikus juga dapat berpengaruh terhadap perbaikan juga. Banyak hal yang dapat mempengaruhi terjadinya perubahan terhadap histopatologi jantung, dan dari hasil yang didapat pula terdapat adanya perubahan histopatologi jantung pada tikus yang mendapat perlakuan terapi seperti kongesti, edema, inflamasi dan nekrosis. Perubahan ini dapat dipicu karena banyak hal, bisa karena dosis yang berlebih. Sehingga menyebabkan kongesti, dapat juga karena adanya respon imun yang berlebihan sehingga terjadi perubahan histopatologi berupa nekrosis dan inflamasi, serta adanya perubahan metabolisme akibat peningkatan kadar glukosa, asam urat, dan kolesterol yang dapat memicu terjadinya perubahan kekentalan cairan darah yang dapat menyebabkan penyumbatan (kongesti) pada jantung dan mengganggu tingkat tekanan onkotik dan hidrostatik sehingga dapat menyebabkan terjadinya kerusakan sel pada organ jantung.

KESIMPULAN

Kelompok ekstrak daun selada air tunggal, metformin, dan kombinasi ekstrak daun selada air dengan metformin mampu menurunkan kadar gula darah secara signifikan dibandingkan dengan kelompok metformin. Pada ketiga terapi yang dilakukan, didapatkan hasil paling efektif baik berdasarkan uji ANOVA yang diperoleh nilai p value 0,000 (<0,05) pada kelompok selada air tunggal, metformin tunggal dan kombinasi selada air dengan metformin mengalami perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok tikus DM, kemudian hasil penurunan kadar gula darah saat induksi STZ dan setelah dilakukan terapi pada kelompok ekstrak selada air tunggal sebanyak 294 mg/dL jika dibandingkan dengan kelompok metformin tunggal (245,6 mg/dL) dan kombinasi ekstrak daun selada air dengan metformin (266,4 mg/dL). Pada perbaikan histopatologi pada kelompok metformin tunggal lebih efektif dalam memperbaiki histopatologi jantung jika dibandingkan dengan kelompok selada air tunggal dan kombinasi ekstrak daun selada air dengan metformin.

Pada gambaran perbaikan histologi organ jantung pada tikus (*Rattus novergicus*) model Diabetes Melitus hasil induksi STZ, selama terapi dengan metformin tunggal, ekstrak daun selada air tunggal maupun kombinasi ekstrak daun selada air dengan metformin terdapat perbaikan kongesti pembuluh darah dan tidak adanya infiltrasi sel radang limfosit yang tampak pada multifokal area miokardia.

UCAPAN TERIMAKASIH

Peneliti menyampaikan terima kasih atas dukungan, inspirasi dan bantuan kepada semua pihak dalam membantu peneliti menyelesaikan penelitian ini, termasuk pada peserta yang telah bersedia berpartisipasi dalam penelitian hingga selesai.

DAFTAR PUSTAKA

- Baynest, H.W. (2015) 'Classification, Pathophysiology, Diagnosis and management of Diabetes Mellitus', *Journal of Diabetes & Metabolism*, 06(05). Available at: <https://doi.org/10.4172/2155-6156.1000541>.
- Chaudhary, S., Hisham, H. and Mohamed, D. (2018) 'A review on phytochemical and pharmacological potential of watercress plant', *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(12), pp. 102–107. Available at: <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i12.29422>.
- Devi Saputri Bahman, D. (2019) 'Efek Akar *Garcinia rostrata* Hassk.ex Hook.f Terhadap Penurunan Kadar Glukosa', *Biocelbes*, 13(1), pp. 21–29.
- Firdaus *et al.* (2016) 'Streptozotocin, Sucrose-Induce Diabetic Male Rats Model for Research Approach of Gestational Diabetes Mellitus', *Jurnal Mkm*, 12(1), pp. 1–6.
- Hadjzadeh, M.A.R. *et al.* (2015) 'Effects of hydroalcoholic extract of watercress (*Nasturtium officinale*) leaves on serum glucose and lipid levels in diabetic rats', *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 59(2), pp. 223–230.
- Hardianto, D. (2021) 'Telaah Komprehensif Diabetes Melitus: Klasifikasi, Gejala, Diagnosis, Pencegahan, Dan Pengobatan', *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia (JBBI)*, 7(2),

- pp. 304–317. Available at: <https://doi.org/10.29122/jbbi.v7i2.4209>.
- Haro, G. *et al.* (2018) ‘Evaluation of antioxidant activity and minerals value from watercress (*Nasturtium officinale* R.Br.)’, *Rasayan Journal of Chemistry*, 11(1), pp. 232–237. Available at: <https://doi.org/10.7324/RJC.2018.1112011>.
- Hendriyani, Feftin; Prameswari, E.F; Suharto, A. (2018) ‘Peran Vitamin C, Vit Edan Tumbuhan sebagai Antioksidan untuk Mengurangi Penyakit Diabetes Melitus’, *jurnal Riset Kesehatan*, 8(1), pp. 36–40.
- Herawati, L.W., Syam, N. and Himawan, S. (2021) ‘Penggunaan Metformin terhadap Kejadian Efek Samping Mual Muntah pada Pasien Diabetes Melitus’, *Pendidikan Tambusai*, 5, pp. 11328–11332.
- Husna, F. *et al.* (2019) ‘Model Hewan Coba pada Penelitian Diabetes’, *Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(3), pp. 131–141. Available at: <https://doi.org/10.7454/psr.v6i3.4531>.
- Indrayani, S. and Mustarichie, R. (2020) ‘Aktivitas Antidiabetes Beberapa Tanaman di Indonesia’, *Farmaka*, 18(1), pp. 58–65.
- Kemkes RI (2018) ‘Hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018’, *Kementrian Kesehatan RI*, 53(9), pp. 1689–1699.
- Kuntari, D.N.A., Ifada, A.S. and Hadi, S. (2019) ‘Pengaruh Pemberian Kombinasi Metformin dan Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit Jantan (*Mus musculus*)’, *Jurnal Ilmu Kesehatan dan Farmasi*, 7(1), pp. 53–57. Available at: <http://ejournal.unwmataram.ac.id/jikf/article/view/578>.
- Lestari, Zulkarnain and Sijid, S.A. (2021) ‘Diabetes Melitus: Review Etiologi, Patofisiologi, Gejala, Penyebab, Cara Pemeriksaan, Cara Pengobatan dan Cara Pencegahan’, *UIN Alauddin Makassar*, (November), pp. 237–241. Available at: <http://journal.uin-alauddin.ac.id/index.php/psb>.
- Liu, Q., Wang, S. and Cai, L. (2014) ‘Diabetic cardiomyopathy and its mechanism: Role of oxidative stress and damage’, *Journal of Diabetes Investigation*, 5(6), pp. 623–634. Available at: <https://doi.org/10.1111/jdi.12250>.
- Malik, A., Edward, F. and Waris, R. (2016) ‘Skrining Fitokimia dan Penetapan Kandungan Flavonoid Total Ekstrak Metanolik Herba Boroco (*Celosia argentea* L.)’, *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 1(1), pp. 1–5. Available at: <https://doi.org/10.33096/jffi.v1i1.193>.
- Marwati, M. and Amidi, A. (2019) ‘Pengaruh Budaya, Persepsi, Dan Kepercayaan Terhadap Keputusan Pembelian Obat Herbal’, *Jurnal Ilmu Manajemen*, 7(2), p. 168. Available at: <https://doi.org/10.32502/jimn.v7i2.1567>.
- Masdar, H. *et al.* (2021) ‘Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) Pasca Pemberian Suspensi Kedelai Dibanding Suspensi Tempe pada Tikus (*Rattus norvegicus* Galur Wistar) Diabetik’, *Health and Medical Journal*, 3(2), pp. 01–07. Available at: <https://doi.org/10.33854/heme.v3i2.634>.
- Mayasari, U. (2018) ‘Karakterisasi Simplisia Dan Skrining Fitokimia serta Analisis secara KLT (Kromatografi Lapis Tipis) Daun dan Kulit Buah Jeruk Lemon (*Citrus Limon* (L.) *Burm. f.*)’, *Jurnal Ilmiah Farmasi Imelda*, 2(2), pp. 7–13.
- Muhsi, A.M.A. *et al.* (2020) ‘Histopatology Damage on White Rats Heart Muscles As a Result of Yeast Tape Supplementation in Their Feed’, *Indonesia Medicus Veterinus*, 9(6), pp. 920–929. Available at: <https://doi.org/10.19087/imv.2020.9.6.920>.
- Mukhtarini (2014) ‘Mukhtarini, “Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa

- Aktif.” *J. Kesehat.*, vol. VII, no. 2, p. 361, 2014.’, *J. Kesehat.*, VII(2), p. 361. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11293-018-9601-y>.
- Mustika, A., Indrawati, R. and Sari, G.M. (2017) ‘Effect of *Petiveria alliacea* Leaves Extract in Decreasing Serum Level of Blood Glucose Level Through Activation of AMPK- α 1 in Diabetes Mellitus Rat Models’, *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 6(1), pp. 22–31. Available at: <https://doi.org/10.15416/ijcp.2017.6.1.22>.
- Novalinda, N., Priastomo, M. and Rijai, L. (2021) ‘Literature Review: Bahan Alam yang Berpotensi sebagai Antidiabetes’, *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 14, pp. 389–397. Available at: <https://doi.org/10.25026/mpc.v14i1.595>.
- Ode Yuliasri, W. *et al.* (2020) ‘Uji Efek Ekstrak Bawang Hitam (*Allium sativum*) terhadap Penurunan Kadar Glikosa Darah pada Tikus Putih (*Rattus novergicus* L) dengan Metode Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) Test Effect Of Black Garlic (*Allium sativum*) Extract Againts Decreased Blood Gluco’, *53 PharmaCine*, 01(September 2020), pp. 53–63.
- Petersmann, A. *et al.* (2018) ‘Definition, classification and diagnostics of diabetes mellitus’, *Journal of Laboratory Medicine*, 42(3), pp. 73–79. Available at: <https://doi.org/10.1515/labmed-2018-0016>.
- Prawitasari, D.S. (2019) ‘Diabetes Melitus dan Antioksidan’, 1(1), pp. 47–51.
- Punthakee, Z., Goldenberg, R. and Katz, P. (2018) ‘Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome’, *Canadian Journal of Diabetes*, 42, pp. S10–S15. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2017.10.003>.
- Rahayu, W.P., Nurjanah, S. and Komalasari, E. (2018) ‘*Escherichia coli*: Patogenitas, Analisis, dan Kajian Risiko’, *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), p. 5.
- Rahman, D.R. *et al.* (2017) ‘Potensi selada air (*Nasturtium officinale* R. Br) sebagai antioksidan dan agen anti proliferasi terhadap sel MCF-7 secara in vitro’, *Jurnal Gizi dan Pangan*, 12(3), pp. 217–224. Available at: <https://doi.org/10.25182/jgp.2017.12.3.217-224>.
- Rahmawati, T., Apriyadi, Y. and Mamay (2020) ‘Utilization of 1% of Methylene Blue in Staining Histopathological Preparations At Anatomic Pathology Laboratory’, *Indonesian Journal of Medical Laboratory Science and Technology*, 2(2), pp. 93–100. Available at: <https://doi.org/10.33086/ijmlst.v2i2.1563>.
- Rejeki, P.S., Putri, E.A.C. and Prasetya, R.E. (2018) *Ovariectomi Pada Tikus Dan Mencit*, *Airlangga University Press*.
- Riwu, M., Subarnas, A. and Lestari, K. (2015) ‘The Correlation of Age Factor, Administration, and Metformin Dose Against Risk of Side Effect on Type 2 Diabetes Mellitus’, *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 4(3), pp. 151–161. Available at: <https://doi.org/10.15416/ijcp.2015.4.3.151>.
- Saputra, N.T., Suartha, I.N. and Dharmayudha, A.A.G.O. (2018) ‘Agen Diabetagonik Streptozotocin untuk Membuat Tikus Putih Jantan Diabetes Mellitus’, *Buletin Veteriner Udayana*, 10(2), p. 116. Available at: <https://doi.org/10.24843/bulvet.2018.v10.i02.p02>.
- Sholikah, T.A. *et al.* (2021) ‘Efek Kardioprotektif Ekstrak Daun Kenikir (*Cosmos Caudatus* Kunth) pada Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Model Diabetes Mellitus’, *Smart Medical Journal*, 4(1), p. 29. Available at: <https://doi.org/10.13057/smj.v4i1.47952>.
- Sinaga, F.A. (2016) ‘Stress oksidatif dan status antioksidan pada aktivitas fisik maksimal’,

Jurnal Generasi Kampus, 9(2), pp. 176–189.

Siregar, S., Krisdianilo, V. and Rizky, V.A. (2019) ‘Efektifitas Penggunaan Pewarna Alternatif Preparat Permanen Telur Nematoda Usus Menggunakan Pewarna Rhodamin B’, *Jurnal Farmasimed (Jfm)*, 2(1), pp. 31–39. Available at: <https://doi.org/10.35451/jfm.v2i1.194>.

Soesilawati, P. (2019) *Histologi Kedokteran Dasar*, Airlangga University Press.

Stubbs, D.J., Levy, N. and Dhatariya, K. (2017) ‘Diabetes medication pharmacology’, *BJA Education*, 17(6), pp. 198–207. Available at: <https://doi.org/10.1093/bjaed/mkw075>.

Syamsul, e.s., anugerah, o. and supriningrum, r. (2020) ‘penetapan rendemen ekstrak daun jambu mawar (*syzygium jambos* l. alston) berdasarkan variasi konsentrasi etanol dengan metode maserasi’, *jurnal riset kefarmasian indonesia*, 2(3), pp. 147–157. available at: <https://doi.org/10.33759/jrki.v2i3.98>.

Utami, M., Widiawati, Y. and Hidayah, H.A. (2013) ‘Keragaman dan Pemanfaatan Simplisia Nabati yang Diperdagangkan di Purwokerto’, *Majalah Ilmiah Biologi Biosfera A Scientific Journal*, 30(1), pp. 1–10.

Widaryanti, B., Khikmah, N. and Sulistyani, N. (2021) ‘Efek Rebusan Sereh (*Cymbopogon citratus*) Terhadap Respon Stress Oksidatif Pada Tikus Wistar Jantan (*Rattus norvegicus*) Diabetes’, *Life Science*, 10(2), pp. 173–181. Available at: <https://doi.org/10.15294/lifesci.v10i2.54457>.