

Degenerasi Dan Nekrosis Pada Hati Mencit Diabetes yang Diberi Ekstrak Kulit Buah Rambai (*Baccaurea motleyana* Muell. Arg)

*Degeneration and Necrosis in the Liver of Diabetes Mice which is Extracted from Rambai Fruit Skin (*Baccaurea motleyana* Muell. Arg)*

Ria Ceriana*¹, Nova Zarmi Putri²

^{1,2} Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Ubudiyah Indonesia, Jalan Alue Naga, Banda Aceh, Indonesia

*Korespondensi Penulis: cherry4n4@yahoo.com

Abstrak

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit gangguan metabolism menahun akibat penurunan fungsi pankreas. Salah satu bagian tumbuhan yang diketahui untuk menurunkan kadar gula darah yaitu kulit buah rambai. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui keamanan dalam penggunaan tumbuhan sebagai obat herbal agar tidak menimbulkan efek berbahaya yang tidak diinginkan, maka perlu dilakukan uji toksisitas pada hati mencit dengan mengamati degenerasi dan nekrosis. Rancangan penelitian yang digunakan dalam penelitian ini ialah Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 6 perlakuan dan 4 ulangan. Perlakuan terdiri kontrol negatif (akuades), kontrol positif (Glibenklamid), dan ekstrak etanol kulit buah rambai dengan dosis bertingkat 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, 800 mg/kgBB, 1600 mg/kgBB yang diberikan secara oral. Data dianalisis menggunakan analisis varians (ANOVA) dan apabila perlakuan berpengaruh maka diuji lanjut menggunakan uji jarak berganda Duncan dengan taraf kepercayaan 5%. Hasil pengamatan menunjukkan pemberian ekstrak etanol kulit buah rambai berpengaruh nyata terhadap kerusakan pada sel-sel hati mencit diabetes. Kerusakan yang disebabkan degenerasi dan nekrosis pada sel hati. Dosis aman ekstrak etanol kulit buah rambai ialah 1600 mg/kg BB yang dapat dijadikan obat antidiabetes dikarenakan rerata sel degenerasi dan nekrosis sel hati lebih rendah dibandingkan kontrol positif (glibenklamid).

Kata Kunci: Diabetes melitus, *Baccaurea motleyana*, hati, degenerasi, nekrosis

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disorder due to decreased pancreatic function. One part of the plant that is known to reduce blood sugar levels was rambai peel. The purpose of this study was to determine the safety in using plants as herbal medicines so as not to cause undesirable harmful effects, it is necessary to do a toxicity test on mice liver by observing degeneration and necrosis. The study design used in this study was a completely randomized design (CRD) with 6 treatments and 4 replications. Treatment consisted of negative control (aqueous), positive control (Glibenclamide), and ethanol extract of rambai peel with a multilevel dose of 200 mg / kgBw, 400 mg / kgBw, 800 mg / kgBw, 1600 mg / kgBw given orally. Data were analyzed using analysis of variance (ANOVA) and if the treatment had an effect it was tested further using Duncan's multiple distance test with a

confidence level of 5%. The results showed that the administration of peel rambai ethanol extract significantly affected damage to the liver cells of diabetic mice. Damage caused by degeneration and necrosis in liver cells. The safe dose of ethanol extract of rambai fruit skin is 1600 mg / kg body weight which can be used as an antidiabetic drug because the mean cell degeneration and necrosis of liver cells was lower than positive control (glibenclamide).

Keywords: *Diabetes mellitus, Baccaurea motleyana, liver, degeneration, necrosis*

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit gangguan metabolismik menahun akibat penurunan fungsi pankreas. Gangguan tersebut menyebabkan terhambatnya produksi hormon insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan hormon insulin yang diproduksi secara efektif. Hal tersebut menyebabkan tubuh mengalami hiperglikemia atau kelebihan kadar gula dalam plasma darah (Depkes, 2014). Penderita DM di Indonesia dan dunia semakin meningkat seiring dengan perubahan gaya hidup manusia. Peningkatan jumlah penderita diabetes melitus setiap tahunnya serta biaya pengobatan yang mahal terutama apabila disertai dengan komplikasi klinis mendorong masyarakat untuk mencoba obat tradisional yang dapat dipakai sebagai alternatif pengobatan. Obat tradisional telah menjadi warisan turun temurun bagi masyarakat Indonesia. Oleh sebab itu makin banyak dikembangkan terapi dengan menggunakan tanaman obat tradisional untuk mengobati diabetes melitus (Ayu, dkk., 2014).

Kulit buah rambai (*Baccaurea motleyana*) merupakan salah satu bagian tumbuhan yang dapat digunakan untuk menurunkan kadar glukosa darah pada mencit yang telah dinduksi aloksan (Ismawati, 2018). Pada penelitian ini dilakukan uji toksisitas pada hati mencit diabetes yang diberi ekstrak kulit buah rambai. Adapun tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui keamanan dalam penggunaan tumbuhan sebagai obat herbal agar tidak menimbulkan efek berbahaya bagi tubuh. Uji toksisitas pada hati mencit perlu dilakukan terutama secara mikroskopis untuk melihat degenerasi dan nekrosis sel hati. Hal tersebut karena hati merupakan organ tubuh sasaran zat toksik karena memegang peranan penting dalam proses metabolisme tubuh.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 6 perlakuan dan 4 ulangan. Perlakuan terdiri kontrol negatif

(akuades), kontrol positif (Glibenklamid), dan ekstrak etanol kulit buah rambai dengan dosis bertingkat 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, 800 mg/kgBB, 1600 mg/kgBB yang diberikan secara oral.

Penelitian menggunakan 24 ekor mencit jantan (*Mus musculus*) galur Balb C berumur 2 bulan. Jumlah mencit yang digunakan diperoleh berdasarkan rumus Federer (2010). Bahan yang digunakan dalam penelitian ini ialah ekstrak etanol kulit buah rambai (*Baccaurea motleyana*), , akuades, air, kertas saring, aloksan, Glibenklamid (PT. Indofarma (Persero) Tbk), tissue, kapas, pakan *All Feed-4* (PT. Cental Proteina Prima Tbk), sekam kayu, etanol 96%, NaCl Fisiologis, larutanBouin, alkohol absolut, xilol, paraffin, hematoksilin, eosin, entelan, kertas label, masker, dan sarung tangan.

Cara kerja penelitian ini dimulai dengan aklimatisasi 24 menict jantan selama 7 hari. mencit menjadi diabetes setelah diinduksi aloksan. Selanjutnya mencit diberikan perlakuan berupa : 1) kelompok kontrol negatif yang hanya diberikan akuades. 2) kelompok kontrol positif mencit diabetes diberikan glibenklamid dengan dosis 0,0195 mg/ 30 kgBB). 3) Pemberian ekstrak etanol kulit buah rambai 200 mg/kgBB (P₁), pemberian ekstrak etanol kulit buah rambai 400 mg/kgBB (P₂), pemberian ekstrak etanol kulit buah rambai 800 mg/kgBB (P₃) dan mendapat pemberian ekstrak etanol kulit buah rambai 1600 mg/kgBB (P₄). Selanjutnya pada hari ke 15, mencit dibedah dan diambil organ hatinya. Kemudian hati dibuat preparat dengan pewarnaan Hematoksilin dan Eosin. Pengamatan dilakukan menggunakan mikroskop cahaya dengan pembesaran 10x40.

Pengolahan dan analisis data yaitu data proporsi jumlah sel hati yang mengalami degenerasi dan nekrosis terlebih dahulu dilakukan uji normalitas dan homogenitas untuk membuktikan data dari sampel yang dimiliki berasal dari populasi berdistribusi normal dan variasi yang sama. Selanjutnya data yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan uji Analisis Varian (ANOVA) dan apabila terdapat pengaruh yang nyata maka, dilanjutkan uji jarak berganda Duncan pada taraf 5% (Gomez dan Gomez, 1995). Analisis data menggunakan SPSS Statistik 20.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengamatan dalam penelitian ini yaitu data degenerasi dan nekrosis sel hati mencit diabetes. Data diperoleh dari pengamatan mikroskopis menggunakan mikroskop cahaya

binokuler. Data yang diperoleh diuji normalitas dan homogenitasnya. Hasil uji normalitas menunjukkan bahwa data terdistribusi normal, hal tersebut dapat dilihat dari nilai sig > 0,05.

Selanjutnya dilakukan uji homogenitas, hasil uji ini menunjukkan nilai sig > 0,05 yang memperlihatkan data berasal dari populasi yang memiliki variasi yang sama. Data selanjutnya dianalisis menggunakan uji analisis varian (ANAVA).

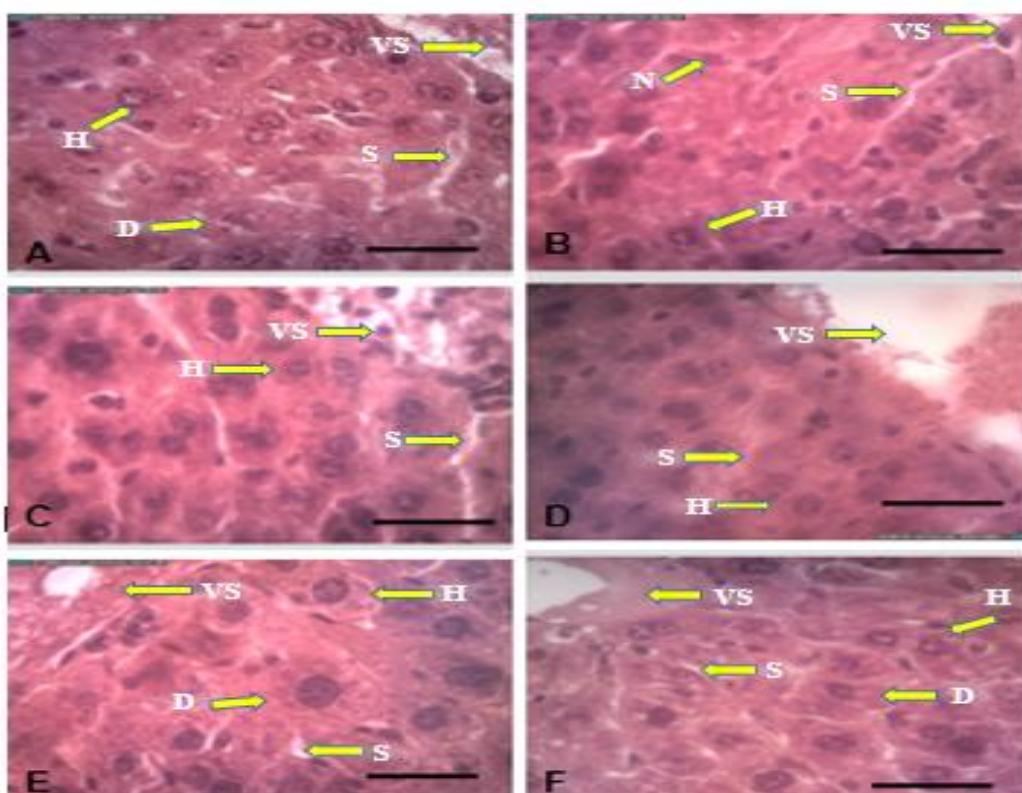
Tabel 1. Rataan Proporsi Jumlah Degenerasi dan Nekrosis Sel Hati Mencit Diabetes Setelah Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambai (*Baccaurea motleyana*)

Perlakuan	Rerata Jumlah Degenerasi Sel Hati ($\bar{x} \pm SD$)	Rerata Jumlah Nekrosis Sel hati ($\bar{x} \pm SD$)
K- (Akuades)	$0,35^a \pm 0,09$	$0,34^a \pm 0,21$
K+ (Glibenklamid)	$1,33^e \pm 0,16$	$0,21^e \pm 0,04$
BM 200 mg/kgBB	$0,50^b \pm 0,09$	$0,25^b \pm 0,09$
BM 400 mg/kgBB	$0,65^c \pm 0,57$	$0,12^c \pm 0,05$
BM 800 mg/kgBB	$0,73^{cd} \pm 0,06$	$0,14^{cd} \pm 0,08$
BM 1600 mg/kgBB	$0,74^d \pm 0,33$	$0,10^d \pm 0,18$

Ket: ^aAngka- angka pada kolom yang sama yang diikuti superskrip huruf berbeda menunjukkan perbedaan nyata pada taraf uji 5% (uji Duncan). K- (mencit diabetes + akuades; K+ (mencit diabetes + Glibenklamid); BM 200 mg/kgBB (mencit diabetes + 200 mg/kgBB); BM 400 mg/kgBB (mencit diabetes + 400 mg/kgBB); BM 800 mg/kgBB (mencit diabetes + 800 mg/kgBB); BM 1600 mg/kgBB (mencit diabetes + 1600 mg/kgBB).

Berdasarkan hasil ANAVA menunjukkan bahwa adanya pengaruh perlakuan kontrol negatif (akuades), kontrol positif (glibenklamid) dan ekstrak etanol kulit buah rambai (*Baccaurea motleyana*) terhadap perubahan gambaran mikroskopis sel hati mencit diabetes. Pengaruh perlakuan berupa degenerasi dan nekrosis. Hal ini ditunjukkan dari nilai sig < 0,05. Selanjutnya data diuji Tabel 1 menunjukkan bahwa pemberian berbagai dosis ekstrak etanol kulit buah rambai menyebabkan terjadinya peningkatan jumlah sel hati yang mengalami degenerasi dan nekrosis secara nyata. Hasil analisis terhadap rerata jumlah degenerasi dan nekrosis sel hati menunjukkan terdapat perbedaan nyata (Sig<0,05) antar perlakuan. Semakin tinggi dosis ekstrak etanol kulit buah rambai yang diberikan maka akan meningkatkan jumlah sel yang mengalami degenerasi dan nekrosis. Kontrol negatif atau perlakuan mencit diabetes yang hanya diberi akuades menunjukkan rerata jumlah sel hati degenerasi dan nekrosis lanjut dengan uji lanjut Duncan yang dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1 menunjukkan bahwa pemberian berbagai dosis ekstrak etanol kulit buah rambai menyebabkan terjadinya peningkatan jumlah sel hati yang mengalami degenerasi dan nekrosis secara nyata. Hasil analisis terhadap rerata jumlah degenerasi dan nekrosis sel hati menunjukkan terdapat perbedaan nyata ($\text{Sig}<0,05$) antar perlakuan. Semakin tinggi dosis ekstrak etanol kulit buah rambai yang diberikan maka akan meningkatkan jumlah sel yang mengalami degenerasi dan nekrosis. Kontrol negatif atau perlakuan mencit diabetes yang hanya diberi akuades menunjukkan rerata jumlah sel hati degenerasi dan nekrosis yang paling rendah daripada perlakuan lainnya. Perlakuan ekstrak etanol kulit buah rambai dosis 1600 mg/kgBB dapat menyebabkan degenerasi dan nekrosis pada sel hati. Berikut gambaran pengamatan sel hati yang degenerasi dan nekrosis di bawah mikroskop.



Gambar 1. Gambaran mikroskopis jaringan hati (A) Kontrol negatif, (B) Kontrol positif, (C) BM 200 mg/kgBB, (D) BM 400 mg/kgBB, (E) BM 800 mg/kg BB, (F) BM 1600 mg/kgBB (VS: Vena Sentralis, H: Hepatosit, S: Sinusoid, D: Degenerasi, N: Nekrosis). Pewarnaan HE; Bar: 200 μm .

Berdasarkan struktur mikroskopis mencit kontrol negatif dimana mencit diabetes hanya diberi perlakuan akuades menunjukkan sedikit sel hati yang mengalami kerusakan. Sedangkan pada mencit perlakuan kontrol positif yang diberi perlakuan Glibenklamid banyak sel hati

yang mengalami degenerasi maupun nekrosis. Sel hati yang mengalami degenerasi dan nekrosis pada perlakuan ekstrak etanol kulit buah rambai juga mengalami peningkatan dibandingkan kontrol negatif tetapi lebih sedikit dibandingkan kontrol positif.

Rata-rata jumlah sel degenerasi dan nekrosis pada dosis 1600 mg/kgBB paling tinggi dibandingkan perlakuan ekstrak etanol kulit buah rambai dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB dan 800 mg/kgBB. Hal ini dikarenakan semakin tinggi dosis yang diberikan maka tingkat toksik dalam ekstrak tersebut semakin tinggi sehingga menyebabkan lebih banyak kerusakan sel. Namun, perlakuan kontrol positif yang diberi obat Glibenklamid dapat menyebabkan degenerasi dan nekrosis pada sel hati lebih tinggi dibandingkan perlakuan ekstrak etanol kulit buah rambai. Hal tersebut menunjukkan bahwa penggunaan ekstrak tumbuhan lebih aman dibandingkan obat sintesis.

Kerusakan yang terjadi pada sel dan jaringan hati diduga akibat senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak etanol kulit buah rambai. Ekstrak kulit buah rambai mengandung saponin, fenolik, dan falvonoid. Berdasarkan laporan Sung *et al.*, (2017) saponin yang terkandung di dalam *Asparagus cochinchinensis* juga terbukti bersifat toksik pada sel hati. Senyawa saponin dapat mengganggu permeabilitas membran plasma dan membran organel intraseluler pada sel hepatosit. Selain itu, pengamatan dengan mikroskop elektron menunjukkan terganggunya membran luar mitokondria pada sel hepatosit yang diberi saponin (Wassler, *et al.*, 1987). Senyawa beracun fenolik yang mungkin terbentuk ialah radikal fenoksi yang mampu mengikat dan merusak DNA atau proteindi dalam sel (Basha, *et al.*, 2010).

Flavonoid juga ikut andil dalam mengakibatkan kerusakan pada membran sel. Flavonoid menghasilkan radikal fenoksil prooksidan yang menyebabkan toksik pada mitokondria, dimana terjadi koleps pada mitokondria (Tang dan Porter, 1996). Jadi, pemberian ekstrak etanol kulit buah rambai pada mencit diabetes menyebabkan kerusakan pada organ hati tetapi masih di bawah batas kontrol positif sehingga masih aman untuk dikonsumsi pada dosis 1600 mg/kgBB.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil dan pembahasan yang telah diuraikan, maka kesimpulan penelitian ini ialah:

1. Pemberian ekstrak etanol kulit buah rambai (*Baccaurea motleyana*) berpengaruh nyata pada struktur mikroskopis organ hati mencit diabetes
2. Perubahan struktur mikroskopis berupa degenerasi, nekrosis,
3. Perlakuan kontrol positif atau perlakuan mencit diabetes yang diberi Glibenklamid ialah perlakuan yang paling berat dalam merusak jaringan hati.
4. Dosis aman yang dapat digunakan sebagai obat antidiabetes ialah dosis 1600 mg/kgBB karena belum melebihi kerusakan akibat kontrol positif.

SARAN

Perlu adanya penelitian lebih lanjut mengenai uji toksisitas sub kronis dan kronis terhadap pemberian ekstrak etanol kulit buah rambai. Selanjutnya perlu dilakukan penelitian mengenai batas optimum dosis ekstrak etanol kulit buah rambai dalam mempengaruhi struktur mikroskopis hati. Penelitian lanjut yang dapat dilakukan yaitu pengujian toksisitas pada organ lainnya seperti ginjal, otak, jantung, limpa dan lain-lain.

DAFTAR PUSTAKA

- Ayu, R. D., Fatimawali dan Gayatri, C. (2014). Uji Efektivitas Penurunan Kadar Gula Darah Ekstrak Etanol Daun Sendok (*Plantago major* L.) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus novergicus*) Yang Diinduksi Sukrosa. *Jurnal Ilmiah Farmasi*. 3(2),134-140.
- Basha, K.M., Rajendran, A., dan Thangavelu, V. (2010). Recent advances in the biodegradation of phenol: A review Asian Journal exp boil. Sci 1(2).
- Departemen Kesehatan. (2014). *Situasi dan Analisis Diabetes*. Jakarta: Pusat Data dan Analisis Kementerian Kesehatan RI. Hal 1-2.
- Ismawati. (2018). Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambai (*Baccaurea motleyana*) Pada Mencit. *Skripsi*. Banda Aceh: Universitas Ubudiyah Indonesia.
- Federer, W. T. (2010). *Experimental Design. Theory and Application*. New Delhi, India: Oxford and IBH Publishing.
- Gomez, K.A. dan Gomez, A.A. (1995). *Prosedur Statistik untuk Penelitian Pertanian Edisi II*. Jakarta: UI Press.
- Sung, J.E., Choi, J.Y., Kim, J.E., Lee, H.A., Yun, W.B., Park, J.J., Kim, H.R., Song, B.R., Kim, D.S., Lee, C.Y., Lee, H.S., Lim, Y., dan Hwang, D.Y. (2017). Hepatotoxicity and nephrotoxicity of saponin-enriched extract of *Asparagus cochinchinensis* in ICR Mice. *Lab Animal. Res*, 33(2), 57-67.

Tang, D.G. and Porter, A.T. (1996). Apoptosis: a current molecular analysis. *Pathol Oncol Res*, 2, 117-131.

Wassler, M., Jonasson, I., Persson, R., and Fries, E. (1987). Differential Permeabilization of Membranes by Saponin Treatment of Isolated Rat Hepatocyte. *Biochem Journal*, 247, 407-15.