

Histopatologi Hepar Tikus (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Streptozotocin Setelah Pemberian Serbuk Rimpang Kunyit (*Curcuma longa*)

Liver Histopathology of White Rats (*Rattus norvegicus*) Induced with Streptozotocin After Administration of Turmeric Rhizome Powder (*Curcuma longa* L.)

Silvana Tana*, Devi Salsabila Mujiono, Teguh Suprihatin

Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Matematika, Universitas Diponegoro

Jl. Prof. Jacob Rais, Tembalang, Semarang 50275

*Email: silvanatana@yahoo.com

Diterima 4 April 2024 / Disetujui 17 November 2024

ABSTRAK

Konsumsi gula berlebihan dapat menyebabkan terjadinya penyakit diabetes melitus yang dapat menimbulkan gangguan hingga kerusakan pada organ hepar. Streptozotocin bekerja selektif merusak sel β pankreas sehingga menyebabkan stres oksidatif dan penurunan kadar insulin darah. Kunyit mengandung senyawa kurkumin yang memiliki mekanisme antioksidan, antiinflamasi, hingga hepatoprotektif. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh serbuk kunyit terhadap histopatologi hepar tikus putih jantan setelah diinduksi streptozotocin. Analisis variabel pengamatan meliputi diameter hepatosit, diameter vena sentralis, bobot hepar, serta indeks hepatosomatik. Tikus pada penelitian ini diinduksi streptozotocin lalu diberi perlakuan selama 30 hari. Metode penelitian yang digunakan yaitu rancangan acak lengkap dengan 4 perlakuan dan masing-masing 5 ulangan yang meliputi P0 (kontrol negatif tanpa pemberian serbuk kunyit), P1 (serbuk kunyit dosis 13,5 mg/ ekor), P2 (serbuk kunyit dosis 27 mg/ ekor), P3 (serbuk kunyit dosis 54 mg/ ekor). Variabel pengamatan dianalisis menggunakan uji ANOVA dan dilanjutkan uji Duncan. Hasil analisis didapatkan bahwa pemberian serbuk kunyit berpengaruh secara nyata ($P < 0.05$) terhadap diameter hepatosit, namun tidak berpengaruh secara nyata terhadap diameter vena sentralis, bobot hepar, serta indeks hepatosomatik. Kesimpulan dari penelitian ini adalah serbuk kunyit memiliki potensi dalam mempertahankan struktur hepar tikus putih akibat kerusakan yang diinduksi streptozotocin.

Kata kunci : Diabetes melitus, Agen Diabetogenik, Hepatoprotektif, Kurkuminoid, Stres oksidatif

ABSTRACT

Excessive sugar consumption led to diabetes mellitus, which caused health problems that damage the liver. Streptozotocin works selectively to damage pancreatic β cells, causing oxidative stress and decreased blood insulin levels. Turmeric contains curcumin compounds that have antioxidant, anti-inflammatory, and hepatoprotective mechanisms. This study aimed to analyze the effect of turmeric powder on the hepatic histopathology of white rats after streptozotocin-induced. The rats used in this study were induced streptozotocin and then given treatment for 30 days. This study used a complete randomized design with 4 treatments and 5 replications which included P0 (negative control without turmeric powder), P1 (turmeric powder dose 13.5 mg/ head), P2 (turmeric powder dose 27 mg/ head), P3 (turmeric powder dose 54 mg/ head). Observational variables included hepatocyte diameter, central vein diameter, hepatic weight, and hepatosomatic index were analyzed using the ANOVA test followed by the Duncan's test. The results showed that the administration of turmeric powder had a significant effect ($P < 0.05$) on hepatocyte diameter, but had no significant effect on central vein diameter, liver weight, and hepatosomatic index. The conclusion of this study was turmeric powder had the potential to maintain the liver structure of white rats due to streptozotocin-induced damage.

Keywords : Diabetes mellitus, Diabetogenic Agent, Hepatoprotective, Curcuminoid, Oxidative stress

PENDAHULUAN

Perilaku mengonsumsi gula secara berlebihan berhubungan dengan gangguan kesehatan (Sundana & Simanjatak, 2022), sehingga asupan gula penting untuk dibatasi dalam diet sehari-hari. Penduduk Indonesia sebanyak 29,7% atau setara dengan 77 juta jiwa mengonsumsi gula, garam, dan lemak (GGL) melebihi rekomendasi yang dikeluarkan oleh *World Health Organization* (WHO). Konsumsi gula berlebih akan berakibat timbulnya masalah obesitas (Siervo *et al.*, 2014) dan berkorelasi dengan peningkatan kadar glukosa darah yang menjadi salah satu tanda dari penyakit diabetes melitus tipe 2 (Rabaity & Sulchan, 2012).

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) dapat menimbulkan berbagai komplikasi salah satunya adalah gangguan fungsi hati. Gangguan fungsi hati merupakan penyebab penting terjadinya kematian pada pasien diabetes melitus (Gangopadhyay & Singh, 2017). Hati atau hepar merupakan tempat penyimpanan dan metabolisme glukosa untuk mempertahankan kadar glukosa darah agar tetap seimbang. Tubuh memerlukan insulin untuk membantu penyerapan glukosa dari aliran darah ke seluruh sel tubuh (Oktaviani dkk., 2022).

Pengobatan diabetes melitus meliputi pemberian insulin bagi penderita DMT1 serta pemberian obat antidiabetes oral bagi penderita DMT2 (Hardianto, 2020). Penggunaan obat-obatan sintetis dalam jangka panjang akan berdampak pada kerusakan organ lain di dalam tubuh. Salah satu cara untuk meminimalisir efek samping dari obat sintetis adalah dengan menggunakan alternatif tradisional yaitu tumbuhan dengan potensi sebagai antidiabetes (Susanti dkk., 2023). Berbagai penelitian menggunakan senyawa aktif tumbuhan untuk terapi DM telah banyak dikembangkan (Gothai *et al.*, 2016). Salah satu senyawa aktif tersebut adalah kurkumin pada kunyit (Malik dkk., 2021).

Rimpang kunyit merupakan tanaman biofarmaka kelompok rimpang dengan luas panen di Indonesia nomor dua setelah jahe (Badan Pusat Statistik, 2017). Komponen utama dalam kunyit adalah kurkumin yang memiliki konsentrasi paling tinggi dalam serbuk kunyit, yaitu sebesar 7,798% (Suprihatin dkk., 2020). Kunyit memiliki banyak

manfaat, diantaranya sebagai agen antidiabetik renal protektif, hepatoprotektif, hingga kardioprotektif (Mohebbati *et al.*, 2017). Kurkumin bekerja melalui mekanisme antioksidan dan antiinflamasi. Penelitian menunjukkan bahwa kurkumin dapat membantu mengobati kondisi oksidatif dan inflamasi, sindrom metabolik, diabetes, dan sebagai agen hiperlipidemia. Efek positif kurkumin juga ditunjukkan melalui perbaikan disfungsi endotel yang diinduksi diabetes dengan menurunkan produksi superoksida dan penghambatan protein kinase C vaskuler. Studi terbaru menunjukkan kemampuan kurkumin memiliki kapasitas secara langsung dalam menghambat peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang dapat berkontribusi terhadap kerusakan oksidatif (Cherreddy *et al.*, 2013).

Penggunaan streptozotocin (STZ) pada hewan coba penelitian bertujuan untuk menginduksi terjadinya diabetes melitus. Streptozotocin (STZ) memiliki sifat sebagai agen diabetogenik yang dapat memicu peningkatan produksi radikal bebas berlebih dan menyebabkan stres oksidatif (Chaudhry *et al.*, 2013). Munjiati dkk. (2021) menjelaskan bahwa STZ bekerja dengan menargetkan sel β pankreas yang berdampak pada penurunan kadar insulin dalam darah sehingga menyebabkan terjadi hiperglikemia. Penelitian Saputra dkk. (2018) terkait pemberian STZ pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) dapat menimbulkan kondisi hiperglikemia diabetik eksperimental dalam waktu 3 hari.

Mutis & Karyawati (2021) menyatakan bahwa studi literatur menunjukkan beberapa hasil uji klinis yang membuktikan bahwa kurkumin dapat digunakan dalam terapi diabetes melitus tipe 2 (DMT2). Penelitian oleh Ramadan dkk. (2022) menunjukkan bahwa kondisi tikus yang mengalami diabetes melitus dapat menyebabkan kerusakan pada histopatologi hepar. Hasil penelitian Esperanza dkk. (2021) menunjukkan bahwa kurkumin dapat memperbaiki struktur hepar melalui mekanisme antiinflamasi serta membantu meningkatkan aktivitas antioksidan endogen yang dapat mencegah kerusakan hepar akibat stres

oksidatif. Penelitian Pratiwi dkk. (2016) menunjukkan bahwa antioksidan yang terdapat di dalam kurkumin mampu menurunkan kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) serta mampu menurunkan tingkat keparahan perlemakan hepar. Uraian tersebut menunjukkan bahwa perlunya dilakukan pengkajian lebih lanjut terkait pengaruh senyawa kurkumin terhadap histopatologi hepar tikus putih diabetes melitus yang diinduksi menggunakan streptozotocin (STZ).

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Biologi Struktur dan Fungsi Hewan dan Kandang Hewan Coba, Departemen Biologi, Fakultas Sains dan Matematika, Universitas Diponegoro, Semarang. Pembuatan preparat histopatologi hepar tikus putih dilakukan di Balai Besar Veteriner, Wates, Yogyakarta. Penelitian histopatologi tikus putih diabetes melitus yang diberikan serbuk kunyit dilaksanakan selama 6 bulan. Penelitian ini dilakukan dengan mengikuti kaidah etik yang dikeluarkan oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang berdasarkan penerbitan surat *Ethical Clearance* (EC) nomor 12/EC/H/FK-UNDIP/I/2023.

Penelitian ini menggunakan 20 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar sebagai hewan coba penelitian. Tikus putih yang digunakan berjenis kelamin jantan berumur 21 hari. Alat yang digunakan pada penelitian ini meliputi kandang tikus, tempat pakan dan botol minum tikus, timbangan analitik, timbangan pakan, *thermohygrometer*, *Blood Glucose Test Meter*, tabung erlenmeyer, alat bedah/ *dissecting set*, bak parafin, tabung ukur, *sprit* 3 mL, *magnetic stirrer*, sonde oral, tabung ukur, tabung *ependorf*, toples kaca, sarung tangan kain, sarung tangan lateks, mikroskop, serta alat tulis. Bahan yang digunakan pada penelitian ini yaitu tikus putih (*Rattus norvegicus*), pakan tikus komersial, air minum tikus, streptozotocin, *Phosphate Buffered Saline* (PBS), serbuk kunyit, aluminium foil, kloroform, alkohol 70%, kapas, larutan garam fisiologis (NaCl), larutan fiksatif BNF 10%, sekam padi, kapas, botol kaca, dan akuades.

Penelitian dilakukan dengan menggunakan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL), dengan 4 kelompok perlakuan dan 5 kali ulangan, meliputi P0 = kontrol negatif atau tanpa pemberian serbuk kunyit, P1 = serbuk kunyit dengan dosis 13,5 mg/ekor/hari, P2 = serbuk kunyit dengan dosis 27 mg/ekor/hari, P3 = serbuk kunyit dengan dosis 54 mg/ekor/hari. Seluruh kelompok perlakuan tikus putih diinduksi dengan streptozotocin selama 3 hari diberikan perlakuan selama 30 hari sesuai dengan kelompok perlakuan yang telah ditetapkan. Dosis streptozotocin yang diberikan mengacu pada penelitian yang telah dilakukan oleh Rosyadi dkk. (2018) yaitu sebesar 40 mg/Kg BB. Pengukuran glukosa darah tikus dilakukan dari pembuluh darah ekor (vena lateralis) dengan menggunakan *glucoDR Biosensor*. Tikus dengan kadar glukosa darah > 126 mg/dL dinyatakan prediabetes (Firdaus dkk., 2016).

Pemberian pakan dan minum dilakukan secara *ad libitum*. Pengukuran pakan dan minum tikus dilakukan setiap hari. Pengukuran bobot dilakukan seminggu sekali. Serbuk kunyit dilarutkan terlebih dahulu dalam 2 mL akuades lalu diberikan secara oral menggunakan sonde. Serbuk kunyit sesuai dosis perlakuan dimasukkan ke dalam tabung spuit. Akuades diambil sebanyak 2 mL dengan menggunakan spuit yang sama lalu diberikan pada tikus dengan cara disonde menggunakan jarum berkanul.

Pembedahan dan isolasi organ hepar dilakukan menggunakan *dissecting kit*. Hepar tikus putih ditimbang sebelum dilakukan pencucian ke dalam larutan garam fisiologis NaCl. Indeks hepatosomatik sesuai dengan Dewi dkk. (2014) dihitung berdasarkan bobot hepar (g)/ bobot badan (g)x100. Organ hepar selanjutnya dimasukkan ke dalam larutan fiksatif BNF 10% untuk dilakukan tahap selanjutnya yaitu pembuatan preparat organ.

Pengamatan preparat histopatologi hepar dengan melakukan pengamatan pada lesi (Ramadan dkk., 2022). Pengamatan preparat menggunakan mikroskop binokuler Olympus dengan perbesaran 40x10 dilengkapi dengan OptiLab Viewer. Pengamatan penelitian meliputi variabel bobot hepar, diameter sel hepatosit, diameter vena sentralis, serta perhitungan indeks hepatosomatik.

Pengukuran diameter sel hepatosit dilakukan dengan cara membagi penampang menjadi tegak lurus berdasarkan garis horizontal (x) dan garis vertikal (y) apabila penampang sel hepatosit berbentuk bulat. Pengukuran diameter sel hepatosit dengan penampang sel yang berbentuk oval dilakukan dengan cara membagi penampang hepatosit secara tegak lurus berdasarkan jarak terdekat (y) dan jarak terjauh (x). Pengukuran menggunakan rumus $x+y/2$ (Wahyuningtyas dkk., 2018). Pengukuran diameter sel vena sentralis diukur dengan bantuan *software* OptiLab Viewer dan ImageJ serta dengan mikrometer mikroskop untuk penentuan skala (Putri dkk., 2019). Hasil penelitian diuji normalitas dan homogenitasnya lalu dilanjutkan menggunakan uji ANOVA dengan taraf kepercayaan 95% (Hinton, 2013). Hasil analisis berbeda nyata sehingga diuji lanjut menggunakan uji Duncan (Nugroho, 2008). Semua data diolah menggunakan aplikasi SPSS versi 27.0.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Data hasil dari uji ANOVA (Tabel 1.) terhadap rata-rata diameter hepatosit menunjukkan perbedaan nyata ($P < 0,05$) namun tidak berbeda secara nyata ($P > 0,05$) terhadap diameter vena sentralis, bobot hepar, dan indeks hepatosomatik. Hasil uji lanjut Duncan terhadap rata-rata diameter hepatosit pada Tabel 1. menunjukkan nilai P0 dan P1 yang berbeda nyata dengan P2 dan P3. Tidak adanya perbedaan nyata antara P0 dan P1 diduga karena dosis serbuk kunyit yang diberikan tergolong rendah dibandingkan dengan dosis pemberian kelompok P2 dan P3. Widowati dkk. (2012) menyatakan dosis konsumsi kunyit yang direkomendasikan pada manusia yaitu sebesar 1500 mg/ hari (rata-rata), yang mana setara dengan 27 mg/ hari pada tikus. Nilai P2 berbeda secara nyata dengan P0 dan P1 tetapi tidak berbeda secara nyata dengan P3. Penelitian Wahyuningtyas dkk. (2018) menunjukkan peningkatan rerata ukuran diameter hepatosit diduga dapat diartikan sebagai ciri terjadinya perubahan dalam struktural dan fungsional pada hepar. Nilai diameter hepatosit P3 secara statistik memperlihatkan perbedaan secara

nyata dengan P0 dan P1, namun tidak berbeda nyata dengan P2. Perbedaan nyata tersebut menunjukkan bahwa terdapat pengaruh serbuk kunyit terhadap rata-rata diameter hepatosit kelompok perlakuan P2 dan P3.

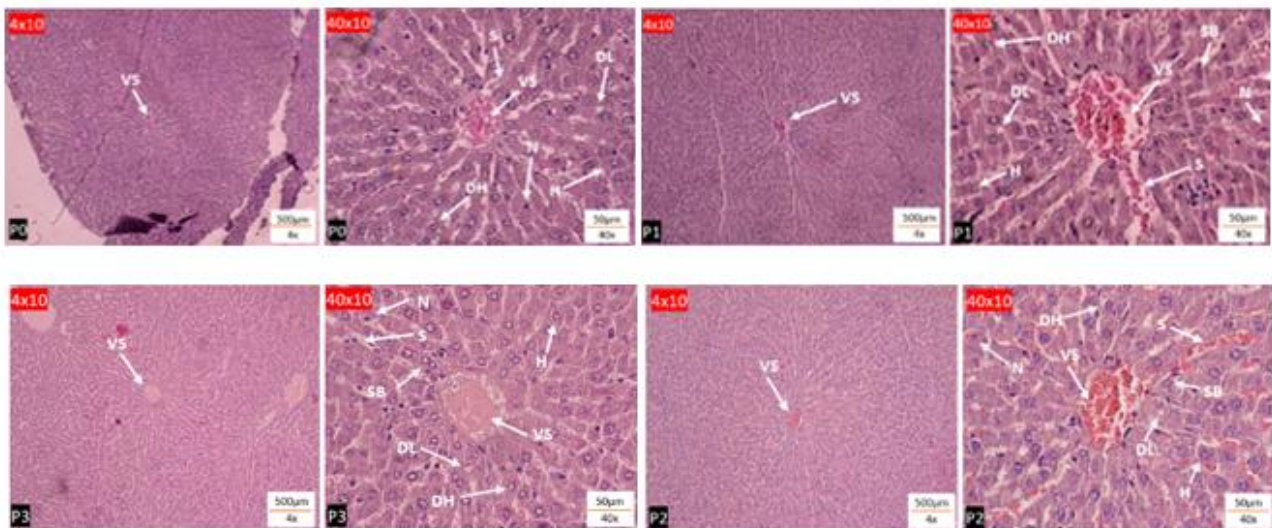
Penelitian Kio *et al* (2018) menunjukkan hasil rerata diameter hepatosit kelompok kontrol sebesar $17.09 \pm 0.66 \mu\text{m}$. Penelitian Wicaksono dkk. (2023) menunjukkan angka rerata diameter hepatosit sebesar $14.766 \pm 0.47 \mu\text{m}$. Tabel 1 menunjukkan nilai diameter hepatosit kelompok P2 dan P3 berada di atas kisaran normal, sehingga hal tersebut disebabkan adanya faktor dari pemberian serbuk kunyit terhadap penambahan diameter hepatosit.

Pemberian serbuk kunyit dosis 27 mg dan 54 mg memberikan dampak berupa gangguan terhadap sel yang ditunjukkan melalui peningkatan diameter hepatosit akibat akumulasi hasil metabolisme hepar, sedangkan pada pemberian dosis 13,5 mg mampu menjaga dan mempertahankan struktur diameter hepatosit yang ditunjukkan melalui ukuran diameter hepatosit yang masih dalam kisaran angka normal. Penelitian Winarsih dkk. (2012) menunjukkan bahwa pemberian fraksi etil asetat rimpang kunyit pada dosis 7,5 mg/ kgBB mampu mempertahankan struktur hepar tetap dalam kondisi normal, sedangkan pemberian dosis 15 mg/ kgBB dan 30 mg/ kgBB menyebabkan terganggunya sel hepatosit yang ditunjukkan melalui munculnya kerusakan pada struktur sel hepatosit. Penelitian Saraswati *et al.* (2013) menunjukkan bahwa kenaikan diameter hepatosit oleh serbuk kunyit disebabkan oleh pengaruh kunyit yang dapat menyebabkan pembentukan vakuola pada hepatosit yang disebabkan kenaikan akumulasi hasil metabolisme hepar. Kurkumin yang terkandung dalam serbuk kunyit mampu memperbaiki fungsi hepar sehingga dapat kembali bekerja dengan maksimal.

Tabel 1. Hasil Analisis Rata-rata Diameter Hepatosit, Diameter vena sentralis, bobot hepar, dan Indeks hepatosomatik tikus putih (*Rattus norvegicus*)

| Variabel | Perlakuan | | | |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | P0 ($\bar{x} \pm SD$) | P1 ($\bar{x} \pm SD$) | P2 ($\bar{x} \pm SD$) | P3 ($\bar{x} \pm SD$) |
| Diameter hepatosit (μm) | 16,15 ^a ±1,12 | 17,07 ^a ±0,62 | 18,69 ^b ±0,47 | 19,35 ^b ±0,86 |
| Diameter vena sentralis (μm) | 84,69 ^a ±16,67 | 75,15 ^a ±9,42 | 79,07 ^a ±5,40 | 86,05 ^a ±11,80 |
| Bobot hepar (g) | 7,29 ^a ±1,16 | 7,04 ^a ±0,76 | 6,77 ^a ±1,41 | 6,64 ^a ±1,14 |
| Indeks hepatosomatik (%) | 4,25 ^a ±0,63 | 4,09 ^a ±0,47 | 3,62 ^a ±0,45 | 3,93 ^a ±0,58 |

Keterangan : Data yang disajikan merupakan nilai rata-rata (\bar{x}) ± standar deviasi (SD). Angka dengan superskrip yang sama pada baris yang sama menunjukkan tidak berbeda secara nyata pada taraf kepercayaan 95%. P0 = tikus diinduksi streptozotocin diberikan pakan minum standar, P1 = P0+serbuk kunyit 13,5mg/ ekor/ hari, P2 = P0+serbuk kunyit 27mg/ ekor/ hari, P3 = P0+serbuk kunyit 54mg/ ekor/ hari.



Gambar 1. Histologi Hepar Tikus Putih (H&E, 4x10 & 40x10). Keterangan: P0 = tikus diinduksi streptozotocin diberikan pakan minum standar, P1 = P0+serbuk kunyit 13,5mg/ ekor/ hari, P2 = P0+serbuk kunyit 27mg/ ekor/ hari, P3 = P0+serbuk kunyit 54mg/ ekor/ hari, H= Sel Hepatosit, DH= Degenerasi Hidropik, DL= Degenerasi Lemak, N= Nekrosis, SB= Sel Binukleat, VS= Vena Sentralis, S= Sinusoid.

Kerusakan struktur hepatosit tikus putih akibat induksi streptozotocin terjadi di seluruh kelompok perlakuan (Gambar 1). Gambaran histologi menunjukkan kerusakan yang ditandai dengan munculnya degenerasi hidropilik, degenerasi melembak, kongesti pada sinusoid, serta nekrosis. Kelompok perlakuan P1, P2, dan P3 pada gambar menunjukkan adanya sel binukleat atau hepatosit dengan dua nukleus. Kelompok P3 menunjukkan struktur sinusoid mengalami perbaikan yang mengecil serta berkurangnya

kongesti yang muncul dalam sinusoid. Beberapa sinusoid terlihat melebar dengan kongesti yang dijumpai pada sinusoid yang dicirikan dengan warna merah muda. Penelitian Pidada dkk. (2018) menyatakan bahwa tikus yang diinduksi streptozotocin pada kelompok kontrol menyebabkan terjadinya diabetes melitus yang menunjukkan adanya degenerasi dan nekrosis pada histopatologi hepar.

Pembengkakan berupa degenerasi hidropilik dijumpai pada sel dengan ciri sel hepatosit yang

tidak terwarnai dengan rata. Maulina (2018) menyatakan bahwa pembengkakan sel disebabkan oleh membran sel yang gagal dalam mempertahankan homeostatik ion serta penumpukan cairan yang berdampak pada hilangnya fungsi pompa ion pada membran. Robbins *et al.* (2007), menyatakan bahwa fungsi pompa ion yang hilang akan mengganggu proses transport aktif yang menyebabkan sel tidak mampu memompa ion Na^+ keluar sehingga konsentrasi ion Na^+ di dalam sel naik. Adikara & Winaya (2013) menyatakan rusaknya membran sel akan diikuti dengan rusaknya mitokondria dan aparatus golgi yang mengakibatkan penimbunan di sitoplasma karena sel tidak dapat mengeluarkan air dan trigliserida.

Degenerasi melemak dijumpai pada gambaran histologi dicirikan dengan vakuola berwarna putih. Berata *et al.* (2011), menyatakan bahwa degenerasi melemak adalah lemak yang terakumulasi dalam sitoplasma sel yang dapat disebabkan oleh gangguan hepatosit akibat defisiensi asupan makanan dan zat toksik. Ermayanti *et al.* (2014), menjelaskan bahwa degenerasi lemak terbentuk karena penumpukan trigliserida yang disebabkan oleh terganggunya sintesis protein.

Nekrosis disebabkan oleh zat toksin yang mengakibatkan membran sel menjadi rusak yang kemudian berkembang menuju inti sel. Kerusakan tersebut dapat menyebabkan fungsi dan struktur sel menjadi tidak normal (Agverianti *et al.*, 2020). Nekrosis sel ditandai dengan adanya perubahan dan destruksi nukleus yang meliputi piknosis, karioreksis, dan kariolisis (Roikhana dkk., 2022). Penelitian Oktaviona dkk. (2023) menunjukkan pengamatan mikroskopis degenerasi dan nekrosis terjadi pada semua kelompok perlakuan tak terkecuali kelompok kontrol normal. Berata *et al.* (2011) menyatakan nekrosis merupakan kematian yang disebabkan oleh proses degenerasi yang bersifat ireversibel.

Kumar *et al.* (2017), menyatakan bahwa kongesti muncul sebagai pembendungan darah yang disebabkan aliran darah balik vena yang terganggu. Makiyah & Khumaisah (2018) menyatakan bahwa kongesti hepar ditandai dengan melebarnya pembuluh nadi secara tidak normal

sebagai dampak dari melemahnya pembuluh darah di dalam sinusoid hepar. Francisco *et al.* (2018) menjelaskan bahwa kongesti merupakan respon patologis yang merupakan ciri terjadi peradangan oleh jejas. Kerusakan yang muncul memicu rangsang vasodilator yang menyebabkan dilatasi kapiler sehingga pembuluh darah pada daerah jejas melebar dan berisi bendungan darah (kongesti). Kongesti akut umumnya terjadi pada area sentralis dan jika berlangsung lama dapat menyebabkan kongesti melebar ke seluruh tepi lobulus disertai juga dengan pelebaran sinusoid dengan eritrosit di dalamnya.

Induksi streptozotocin pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang menyebabkan terjadinya hiperglikemia akibat stres oksidatif terjadi melalui mekanisme donor NO yang menyebabkan destruksi pada sel beta pankreas melalui alkilasi DNA sehingga menyebabkan terjadi fragmentasi DNA yang mengubah DNA sel β pankreas. Aktivitas siklus krebs yang terhambat akan menurunkan konsumsi oksigen oleh mitokondria sehingga terjadi penurunan ATP sel β pankreas yang mengakibatkan hiperglikemia (Sakinah, 2017). Stres oksidatif juga menyebabkan peningkatan ekspresi GLUT-2 pada sel hepatosit tikus. Tingginya kadar glukosa darah akibat induksi STZ menyebabkan kegagalan fungsi sel β , sehingga memungkinkan memberi respon untuk meningkatkan ekspresi GLUT-2 yang distimulasi oleh adanya glukosa di sel hepatosit pada transkripsi gen. Peningkatan ekspresi GLUT-2 akan berdampak pada jumlah transporter glukosa (GLUT-2) pada organ pankreas yang menurun namun meningkat jumlahnya di hepar (Kahraman, 2015).

Sel binukleat yang dijumpai pada histologi hepar kelompok P1, P2, dan P3 menunjukkan adanya proses regenerasi sel yang terjadi yang dicirikan dengan sel hepatosit yang memiliki dua inti yang saling berhimpitan (Nugraha dkk., 2018). Herrington (2014) menyatakan bahwa hepar memiliki tingkat regenerasi yang tinggi, proliferasi hepatosit umumnya ditandai oleh mitosis dan munculnya sel binukleat. Michalopoulos (2013) menuturkan bahwa regenerasi hepar dilakukan untuk menggantikan jaringan pada hepar yang hilang. Esperanza dkk. (2021) menyatakan

kandungan kurkumin mampu meningkatkan daya regenerasi sel serta menstabilkan fungsi membran sel. Alipin *et al.* (2019), menyampaikan bahwa kandungan kurkumin memiliki aktivitas hepatoprotektor yang dapat memicu regenerasi jaringan sel hepar yang rusak.

Rata-rata diameter vena sentralis seluruh kelompok perlakuan berada di atas kisaran normal (Tabel 1.). Penelitian Putri dkk. (2018) menyatakan bahwa diameter vena sentralis tikus jantan (*Rattus norvegicus*) kelompok kontrol tanpa perlakuan yaitu sebesar $45,24 \pm 2,17 \mu\text{m}$. Faktor-faktor yang dapat menyebabkan penambahan diameter antara lain, distribusi substrat metabolisme ke jaringan tubuh yang lebih banyak (Nugraheni dkk., 2018), kadar toksikan yang tinggi di dalam darah dimana dibawa melalui sinusoid menuju vena sentralis yang berdampak pada lisinya sel-sel endotel vena sentralis (Madiah *et al.*, 2017), serta kongesti hepatic yang ditandai oleh vena sentralis yang membesar oleh darah (Susantoputro dkk., 2014).

Tabel 1. menunjukkan rerata bobot hepar seluruh kelompok perlakuan berada di atas kisaran normal. Bobot hepar di atas normal diduga disebabkan oleh induksi streptozotocin yang menyebabkan hiperglikemia sehingga terjadi perlemakan pada hepar. Penelitian Putri dkk. (2018) menyatakan bahwa bobot hepar kelompok kontrol tanpa perlakuan yaitu sebesar $5,46 \pm 0,34 \text{ g}$.

Kandungan senyawa kurkumin dalam serbuk kunyit memiliki fungsi sebagai hepatoprotektif (Pivari *et al.*, 2019), namun dosis senyawa tersebut diduga belum mampu mempengaruhi aktivitas metabolik tubuh, sehingga seluruh kelompok kontrol dan kelompok perlakuan menunjukkan hasil sama yaitu berbeda tidak nyata. Harbison *et al.* (2015) menyampaikan bahwa hepar adalah target toksisitas sehingga paparan zat toksik pada tubuh dapat berpengaruh dalam meningkatkan atau menurunkan berat hepar.

Indeks hepatosomatik berdasarkan Tabel 1. menunjukkan hasil uji tidak berbeda nyata serta seluruh kelompok perlakuan berada dalam kisaran angka normal. Penelitian Syahidah dkk. (2022) menunjukkan angka rerata indeks hepatosomatik kelompok kontrol normal sebesar $3,15 \pm 0,42 \mu\text{m}$. Rata-rata indeks hepatosomatik kelompok kontrol normal berdasarkan penelitian Isdadiyanto dkk

(2022) menunjukkan nilai sebesar $3.84 \pm 0.36 \mu\text{m}$. Penelitian Yuneldi dkk. (2018) menunjukkan hasil rata-rata indeks hepatosomatik kelompok normal sebesar $4.46 \pm 0.28 \mu\text{m}$.

Isdadiyanto dkk. (2022) menjelaskan bahwa faktor yang menyebabkan HSI tidak dipengaruhi secara signifikan diduga akibat pemberian pakan serta perlakuan yang tidak memberikan pengaruh nyata. Wicaksono dkk. (2023) menyatakan bahwa faktor pemberian pakan dan perlakuan diduga tidak dapat memberikan efek bermakna terhadap bobot hewan dan bobot hepar sehingga tidak berpengaruh signifikan terhadap hepatosomatik indeks.

Indeks hepatosomatik digunakan untuk mengetahui kondisi hepar yang berkaitan dengan fungsi hepar dalam aktivitas metabolik dan penyimpanan cadangan energi. Faktor yang mempengaruhi naik turunnya bobot, fisiologis, serta morfologis hepar pada hewan meliputi kondisi kesehatan hewan, pakan yang dikonsumsi, serta kadar zat toksik di dalam tubuh hewan (Ashwini *et al.* (2016). Penelitian Fitriani dkk. (2020) menyatakan bobot hepar dan indeks hepatosomatik yang menunjukkan hasil tidak berbeda nyata diduga disebabkan oleh adanya mekanisme perubahan reversibel dimana perubahan struktur sel mengalami perubahan degeneratif masih memungkinkan sel dapat kembali ke kondisi normal.

KESIMPULAN

Kesimpulan dari penelitian ini adalah serbuk kunyit memiliki potensi dalam mempertahankan struktur hepar tikus putih akibat kerusakan yang diinduksi streptozotocin.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini didukung dan didanai oleh Fakultas Sains dan Matematika Universitas Diponegoro, tahun anggaran 2022, Nomor: 1261N/UN7.5.8/PP2022.

DAFTAR PUSTAKA

Adikara, I. P. A., & Winaya, I. B. O. 2013. Studi Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) yang Diberi Ekstrak Etanol

- Daun Kedondong (*Spondias Dulcis* G.Forst) Secara Oral. *Buletin Veteriner Udayana* 5(2): 107–113.
- Agverianti, T., Muhartono., & Khairun, N. 2020. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Rimpang Lengkuas (*Alpinia galanga*) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Mencit (*Mus musculus* L.) yang Diinduksi Monosodium Glutamat. *JIMKI* 7(2): 7–13.
- Alipin, K., N. Istiqamah, A. Maryani, & Madihah. 2019. The Potential of Combined Curcuma xanthorrhiza Rhizome and Averrhoa bilimbi Fruit Extract on Decreasing Blood Glucose Levels, Insulinitis Degree and Liver Structure Repair of Diabetic Male Wistar Rats Streptozotocin Induced. *Journal of Diabetes and Metabolism* 10(835): 1-7.
- Ashwini, L., Benakappa, S., Anjanayappa, H. N., & Akshay, L. 2016. Observation on the Gonado-Somatic Index-GSI and Hepato-Somatic Index-HSI of *Decapterus russelli* Mangaluru Coast. *International Journal of Engineering Science and Computing* 6(6): 7396-7399.
- Badan Pusat Statistik. 2017. *Statistik Tanaman Biofarmaka Indonesia 2017*. BPS-Statistics Indonesia, Jakarta.
- Berata, I. K., Winaya, I. B. O., Adi, A. A. A. M., Adnyana, I.B.W., & Kardena, I. M. 2011. *Patologi Veteriner Umum: Edisi Kedua*. Swasta Nulus, Denpasar.
- Chaudhry, Z. Z., Morris, D. L., Moss, D. R., Sims, E. K., Chiong, Y., Kono, T., & Evans-Molina, C. 2013. Streptozotocin is Equally Diabetogenic Whether Administered to Fed or Fasted Mice. *Laboratory Animals* 47(4): 257-265.
- Chereddy, K. K., Coco, R., Memvanga, P. B., Ucar, B., des Rieux, A., Vandermeulen, G., & Pr eat, V. 2013. Combined Effect of PLGA and Curcumin on Wound Healing Activity. *Journal of Controlled Release* 171(2): 208-215.
- Dewi, M. K., Lantika, U. A., & Ahmad, S. 2014. Efek Ekstrak Air Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Distribusi Lemak Tubuh pada Tikus Jantan Galur Wistar Model Obesitas. *Prosiding Seminar Nasional Penelitian Sains, Teknologi, dan Kesehatan* 4(1): 81-88.
- Ermayanti, N. G. A. M., Dwi, A. Y., & Ni Wayan, S. 2014. Struktur Histologi Hati Mencit (*Mus musculus* L.) Setelah Perlakuan Monosodium Glutamat (MSG). *Prosiding Seminar Nasional Prodi Biologi FMIPA UNHI*, pp. 298–303.
- Esperanza, Y., Prabowo, S., & Handajani, F. 2021. Efektivitas Pemberian Curcumin Terhadap Perbaikan Fungsi Hepar Tikus Putih (*Rattus Novergicus*) yang Diinduksi Parasetamol Dosis Tinggi: Studi Literatur. *Jurnal Ilmu Kedokteran Wijaya Kusuma* 10(2): 208-221.
- Firdaus, F., Rimbawan, R., Marliyati, S. A., & Roosita, K. 2016. Model Tikus Diabetes yang Diinduksi Streptozotocin-Sukrosa untuk Pendekatan Penelitian Diabetes Melitus Gestasional. *PERENNIAL* 12(1): 29-34.
- Fitriani, R. N., Sitasiwi, A. J., & Isdadiyanto, S. 2020. Struktur Hepar dan Rasio Bobot Hepar Terhadap Bobot Tubuh Mencit (*Mus musculus* L.) Jantan Setelah Pemberian Ekstrak Etanol Daun Mimba (*Azadirachta indica* A. Juss). *Buletin Anatomi dan Fisiologi* 5(1): 75-83.
- Francisco, J. S., Waldo, L., Garcia, J., Isadora, L., & Karin. S. 2018. Histopathological and Immunohistochemical Characterisation of Hepatic Granulomas in Leishmania Donovaniinfected BALB/c Mice:a Time-course Study. *Parasites Vector Journal* 11(73): 1–9.
- Gangopadhyay, K. K., & Singh, P. 2017. Consensus Statement on Dose Modifications of Antidiabetic Agents in Patients with Hepatic Impairment. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 21(2), 341.
- Gothai, S., Ganesan, P., Park, S., Fakurazi, S., Choi, D., & Arulselvan, P. 2016. Natural Phyto-Bioactive Compounds for The Treatment of Type 2 Diabetes: Inflammation as A Target. <https://doi.org/10.3390/nu8080461>.
- Harbison, R. D., Bourgeois, M. M., & Johnson, G. T. 2015. *Hamilton & Hardy's Industrial Toxicology*. John Wiley & Sons Inc, New Jersey.
- Hardianto, D. 2020. Telaah Komprehensif Diabetes Melitus: Klasifikasi, Gejala, Diagnosis, Pencegahan, dan Pengobatan. *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia (JBBI)* 7(2): 304-317.
- Herrington, C. S. 2014. *Muir's Textbook of Pathology*. CRC Press, Boca Raton.
- Hinton, P. 2013. *Statistics Explained 3rd Edition*. Routledge, London.
- Isdadiyanto, S., Pratiwi, A. R., & Mardiaty, S. M. 2022. Indeks Hepatosomatic *Rattus*

- norvegicus* Hiperlipidemia Setelah Paparan Ekstrak Etanol Daun *Azadirachta Indica*. *Buletin Anatomi dan Fisiologi* 7(2): 110-119.
- Kahraman, S., Aydin, C., Elpek, G. O., Dirice, E., & Sanlioglu, A. D. 2015. Diabetes-resistant NOR Mice Are More Severely Affected by Streptozotocin Compared to the Diabetes-Prone NOD Mice: Correlations with Liver and Kidney GLUT2 Expressions. *Journal of Diabetes Research*: 2314-6745. <https://doi.org/10.1155/2015/450128>.
- Kio, A. D., Saraswati, T. R., & Yuniwanti, E. Y. W. 2018. The Effect of Red Fruit Oil (*Pandanus conoideus*) to the Histophysiology of Rat (*Rattus norvegicus*) Liver Exposed to Cigarette Smoke. *Biosaintifika: Journal of Biology & Biology Education* 10(1): 125-130.
- Kumar, V., Frcpath, M. M., Abbas, A. K., & Aster, J. C. 2017. *Robbins Basic Pathology 10th Edition*. Elsevier, Singapore.
- Madihah, R. N., Malini, D. M., Faiza, A. H., & Iskandar, J. 2017. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Kulit Buah Jengkol (*Archidendron pauciflorum*) Terhadap Tikus Wistar Betina. *Prosiding Seminar Nasional Masyarakat Biodiversitas Indonesia* 3(1): 33-8.
- Makiyah, A., & Khumaisah, L. L. 2018. Studi Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih Strain Wistar yang Diinduksi Aspirin Pascapemberian Ekstrak Etanol Umbi Iles-iles (*Amorphophallus variabilis* Bl.) Selama 7 Hari. *Majalah Kedokteran Bandung* 50(2): 93-101.
- Malik, M., Ulma, A. B., Sarmoko, S., & Nugraha, Y. 2021. Fungsi Kurkumin Sebagai Antidiabetes pada Tingkat Molekular. *Acta Pharmaciae Indonesia: Acta Pharm Indo* 9(1): 70-77.
- Maulina, M. 2018. Zat-Zat yang Mempengaruhi Histopatologi Hepar. Unimal Press, Lhokseumawe.
- Michalopoulos, G. K. 2013. Principles of Liver Regeneration and Growth Homeostasis. *Comprehensive Physiology* 3(1): 485-513.
- Mohebbati, R., Anaeigoudari, A., & Khazdair, M. R. 2017. The Effects of *Curcuma longa* and Curcumin on Reproductive Systems. *Endocrine Regulations Journal* 51(4): 220-228.
- Mutis, A., & Karyawati, A. T. 2021. Potensi Kunyit (*Curcuma longa*) Sebagai Nutraceutical. *Jurnal Biotropikal Sains* 18(2): 93.
- Nugraha, A. P., Isdadiyanto, S., & Tana, S. (2018). Histopatologi Hepar Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Jantan Setelah Pemberian Teh Kombucha Konsentrasi 100% Dengan Waktu Fermentasi yang Berbeda. *Buletin Anatomi dan Fisiologi* 3(1): 71-78.
- Nugraheni, B. C., Sunarno, S., & Mardiaty, S. M. 2018. Respon Histologis Hepar Tikus Wistar yang Mengalami Stres Fisiologis setelah Pemberian Pakan dengan Suplementasi Daging Ikan Gabus (*Channa striata*). *Buletin Anatomi dan Fisiologi* 3(2): 173-180.
- Nugroho, S. 2008. *Dasar-dasar Rancangan Percobaan Edisi Pertama*. UNIB Press, Bengkulu.
- Oktaviani, E., Indriani, L., & Wulandari, H. 2022. Profil Kontrol Glikemik Antidiabetik pada Pasien DM Tipe 2 dengan Sirosis Hati. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi (Journal of Management and Pharmacy Practice)* 12(1): 1-13.
- Oktaviona, E. E. P., Qomariyah, N., & Khaleyla, F. 2023. Aktivitas Hepatoprotektif Ekstrak Daun *Phyllanthus acidus* L. pada Mencit Diabetes Mellitus Tipe 2. *Lentera Bio: Berkala Ilmiah Biologi* 12(3): 381-388.
- Pidada, I. A. A., Setiasih, N. L. E., & Winaya, I. B. O. 2018. Daun Kelor Memperbaiki Histopatologi Hati Tikus Putih yang Mengalami Diabetes Melitus. *Buletin Veteriner Udayana* 10(1): 50.
- Pivari, F., Mingione, A., Brasacchio, C., & Soldati, L. 2019. Curcumin and Type 2 Diabetes Mellitus: Prevention and Treatment. *Nutrients* 11(8): 1837.
- Pratiwi, E. C., Trinovita, E., & Toemon, A. I. 2022. Literatur Review: Hubungan Model Hewan Coba (Faktor Jenis Kelamin dan Hormon) pada Sensitivitas Induksi Streptozotocin sebagai Agen Diabetogenik. *Jurnal Surya Medika (JSM)* 7(2): 132-141.
- Putri, R. P., Rousdy, D. W., & Yanti, A. H. 2018. Aktivitas Hepatoprotektif Ekstrak Metanol Buah Lakum (*Cayratia trifolia* (L.) Domin) Terhadap Diameter Vena Sentralis, Lebar Sinusoid dan Berat Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) yang Diinduksi Parasetamol. *Protobiont* 7(3): 72-76.
- Putri, R. P., Rousdy, D. W., Yanti, A. H., & Wardoyo, E. R. P. 2019. Aktivitas Hepatoprotektif Ekstrak Metanol Buah Lakum [*Cayratia trifolia* (L.) Domin]

- Terhadap Hepatosit Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) yang Diinduksi Parasetamol. *Majalah Ilmiah Biologi BIOSFERA: A Scientific Journal* 36(2): 71-78.
- Rabaity, A., & Sulchan, M. 2012. Konsumsi Gula Sederhana dan Aktifitas Fisik Sebagai Faktor Risiko Kejadian Hipertensi Obesitik pada Remaja Awal. *Journal of Nutrition College* 1(1): 185-191.
- Ramadan, M. A., Pramaningtyas, M. D., & Lusiantari, R. 2022. Derajat Fibrosis dan NAS pada Hepar Tikus Diabetes Mellitus Tipe 2 Remaja. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan: Publikasi Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya* 9(1): 83-90.
- Robbins S.L., Cotran R.S. & Kumar V. 2007. *Buku Ajar Patologi I*. Jakarta: EGC.
- Roikhana, A., Sjafoer, N. A. A., & Mubarakati, N. J. 2022. Pengaruh ekstrak metanolik kombinasi benalu teh dan benalu mangga terhadap histopatologi hepar tikus model hipertensi (DOCA-Garam). *Jurnal Biologi Udayana* 26(1): 132-143.
- Rosyadi, I., Romadhona, E., Utami, A. T., Hijrati, Y. N., & Santosa, C. M. 2018. Gambaran Kadar Gula Darah Tikus Wistar Diabetes Hasil Induksi Streptozotocin Dosis Tunggal. *ARSHI Veterinary Letters* 2(3): 41-42.
- Sakinah, E. N. 2017. The Role of Cholecalciferol in the Improvement of Insulin Resistance in Diabetic Mice Model. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences* 3(3): 24-29.
- Saputra, N., Suartha I., & Dharmayudha A. 2018. Agen Diabetagonik Streptozotocin untuk Membuat Tikus Putih Jantan Diabetes Mellitus. *Buletin Veteriner Udayana* 10(2): 116- 21.
- Saraswati, T.R., W. Manalu., D.R. Ekastuti., N.Kusumorini. 2013. Increase Egg Production of Japanese Quail (*Coturnix japonica*) by Improving Liver Function Through Turmeric Powder Supplementation. *International Journal of poultry Science* 12(10): 601-614.
- Siervo, M., Montagnese, C., Mathers, J. C., Soroka, K. R., Stephan, B. C., & Wells, J. C. 2014. Sugar Consumption and Global Prevalence of Obesity and Hypertension: An Ecological Analysis. *Public health nutrition* 17(3): 587-596.
- Sundana, M. J., & Simanjuntak, S. M. 2022. Adiksi Gula: Bagaimana Pandangan dan Pengalaman Masyarakat Indonesia Mengenai Kebiasaan Mengonsumsi Gula yang Berlebih? Sebuah Studi Kualitatif Fenomenologi. *Journals of Ners Community* 13(6): 687-696.
- Suprihatin, T., Rahayu, S., Rifa'i, M., & Widyarti, S. 2020. Senyawa pada Serbuk Rimpang Kunyit (*Curcuma longa* L.) yang Berpotensi Sebagai Antioksidan. *Buletin Anatomi dan Fisiologi* 5(1): 35-42.
- Susanti, I., Lestari, F., Putri, N. S., & Asmara, P. A. I. 2023. Inventarisasi Tumbuhan Obat Berpotensi Antidiabetes di Kecamatan Lubuklinggau Utara. *Nusantara Hasana Journal* 2(8): 314-325.
- Susantoputro, S. H., Arimbi, H. P., & Legowo, D. 2014. Potensi Suplementasi Potasium Klorida dan Sodium Bikarbonat Sebagai Thermotolerance Agent pada Hepar Broiler yang Terpapar Heat Stress Kronis. *Media Kedokteran Hewan* 30(1) 67-74.
- Syahidah, W., Pertiwi, R., & Adfa, M. 2022. Pengaruh Pemberian Kombinasi Ekstrak Daun Merdeka (*Chromolaena odorata* L.) dan Umbi Bengkuang (*Pachyrhizus erosus* L.) Terhadap Hepatosomatic Index Tikus yang Diinduksi Etanol. *Bencoolen Journal of Pharmacy* 2(1): 11-17.
- Wahyuningtyas, P., Sitaswi, A. J., & Mardiaty, S. M. 2018. Hepatosomatic Index (Hsi) dan Diameter Hepatosit Mencit (*Mus musculus* L.) Setelah Paparan Ekstrak Air Biji Pepaya (*Carica papaya* L.). *Jurnal Akademika Biologi* 7(1): 8-17.
- Wicaksono, A. R., Mardiaty, S. M., & Isdadiyanto, S. 2023. Efek Pemberian Ekstrak Etanol Daun Mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) Terhadap Struktur Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Jantan Hiperglikemia. *Buletin Anatomi dan Fisiologi* 8(1): 53-57.
- Widowati, S., Praseno, K., & Saraswati, T. R. 2012. Pengaruh Tepung Kunyit (*Curcuma longa* L.) Terhadap Kadar Kolesterol dan Kadar Trigliserida Darah Burung Puyuh (*Coturnix coturnix japonica* L.). *Jurnal Akademika Biologi* 1(1): 50-56.
- Winarsih, W., Wientarsih, I., Sulistyawati, N. P., & Wahyudina, I. 2012. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Rimpang Kunyit pada Mencit: Kajian Histopatologis Lambung, Hati dan Ginjal. *Journal Veteriner* 13(4): 402-409.

Histopatologi Hepar Tikus (Rattus norvegicus) yang Diinduksi Streptozotocin setelah Pemberian Serbuk Rimpang Kunyit (Curcuma longa)

Yuneldi, R.F Saraswati, T. R., & Yuniwarti, E. Y. W. 2018. Profile of SGPT and SGOT on Male Rats (*Rattus norvegicus*) Hyperglycemic After Giving Insulin Leaf Extract (*Tithonia diversifolia*). Biosaintifika: Journal of Biology & Biology Education 10(3): 519-525.