

**POTENSI TERIPANG EMAS (STICHOPUS HERMANII)
TERHADAP PERUBAHAN HISTOPATOLOGI HATI PADA
TIKUS DENGAN INDUKSI STREPTOZOTOCIN**

Erina Yatmasari¹, Herin Setianingsih*¹, Riami¹

¹Faculty of Medicine, Hang Tuah University, Surabaya,

Korespondensi : herin.setianingsih@hangtuah.ac.id

Naskah Masuk : 05 Juli 2021, Revisi : 07 Agustus 2021, Layak Terbit : 08 September 2021

Abstrak

Diabetes mellitus merupakan masalah besar dunia saat ini dan penyebab kematian utama. Diabetes mellitus adalah suatu kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia sebagai akibat kelainan sekresi hormon insulin, kerja hormon insulin, ataupun keduanya. Teripang emas berperan sebagai anti hiperglikemia karena mengandung antioksidan. Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak teripang emas dengan melihat perubahan histopatologi hati. Penelitian menggunakan 24 hewan coba yang dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu : kelompok P0 / kontrol negatif (pakan standar), kelompok P1 (tikus wistar jantan yang diinduksi Streptozotocin (STZ) , dan kelompok P2 (diinduksi STZ dan di berikan ekstrak teripang emas dosis 4,25 mg/kgBB). Hewan coba mendapat perlakuan selama 21 hari. Setelah itu dilakukan pembedahan hepar dan penilaian histopatologi hepar berdasarkan tingkatan atau grading steatosis. Analisa statistik Uji Mann-Whitney pada dua kelompok (P1 dan P2), dengan tingkat kepercayaan 95%, didapatkan nilai $p = 0.025$ ($p < \alpha$) yang berarti terdapat perbedaan gambaran degenerasi lemak sel hepatosit atau steatosis yang bermakna antara kelompok tikus yang diberi induksi STZ dengan kelompok tikus yang diinduksi STZ dan di berikan ekstrak teripang emas dosis 4,25 mg/kgBB. Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak teripang emas dosis 4,25 mg/kgBB mempengaruhi gambaran degenerasi lemak sel hepatosit (steatosis) pada tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diinduksi STZ.

Kata kunci : Streptozotocin (STZ), *Stichopus hermanii*, steatosis, hepar.

Abstract

*Diabetes mellitus is a major problem in today's world and the leading cause of death. Diabetes mellitus is a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia as a result of abnormalities in the secretion of the hormone insulin, the work of the hormone insulin, or both. Golden sea cucumber acts as an anti-hyperglycemia because it contains antioxidants. Purpose: This study aims to find out the influence of gold sea cucumber extract by looking at changes in liver histopathology. Method: The study used 24 coba animals that were divided into 3 groups, namely: P0/negative control group (standard feed), P1 group (Streptozotocin-induced male wistar mice (STZ), and P2 group (induced STZ and given gold sea cucumber extract dose of 4.25 mg/kgBB). Animals try to be treated for 21 days. After that hepar surgery and hepar histopathology assessment based on the level or grading of steatosis. Results: Statistical analysis of the Mann-Whitney Test in two groups (P1 and P2), with a confidence level of 95%, obtained a value of $p = 0.025$ ($p < \alpha$) which means there is a significant difference in the picture of hepatocyte cell fat degeneration or steatosis between the group of mice induced STZ and the group of mice induced STZ and given gold sea cucumber extract dose of 4.25 mg / kgBB. Conclusion: This study shows that the administration of gold sea cucumber extract doses of 4.25 mg/kgBB affects the picture of fatty degeneration of hepatocyte cells (steatosis) in male wistar rats (*Rattus norvegicus*) STZ-induced Wistar strains*

Keywords: Streptozotocin (STZ), Stichopus hermanii, steatosis, hepar.

PENDAHULUAN

Kemajuan zaman menyebabkan perubahan gaya hidup tradisional menjadi modern yang terjadi pada masyarakat di Indonesia menyebabkan perubahan pola makan masyarakat, yaitu terjadinya kecenderungan untuk mengonsumsi makanan cepat saji (*fast food*) yang pada dasarnya merupakan makanan dengan tinggi kalori, lemak, serta kolesterol, dan pada akhirnya akan berdampak pada meningkatnya resiko obesitas maupun diabetes mellitus (1).

Peningkatan prevalensi obesitas dari waktu ke waktu, baik di negara maju dan berkembang. Interaksi berbagai faktor yang terlibat diantaranya mencakup faktor genetik dan lingkungan, termasuk jenis kegiatan, gaya hidup, sosial ekonomi dan gizi diklaim sebagai faktor yang menjelaskan timbulnya obesitas, sehingga obesitas disebutkan sebagai penyakit multifaktorial. Dampak obesitas di kemudian hari adalah peningkatan risiko setiap individu yang terkena penyakit metabolik seperti Diabetes Mellitus (DM) dan penyakit degeneratif. (1).

Pada keadaan Diabetes Mellitus terjadi penurunan produksi insulin yang menyebabkan metabolisme lemak terganggu yaitu terjadi penggalakan proses lipolisis yang menghasilkan *Low Density Lipoprotein (LDL)* dalam jumlah banyak. Molekul LDL ini kecil dan

padat dalam bentuk yang beredar di dalam aliran darah dan bersifat *atherogenic*. Kondisi seperti inilah yang dapat memperbesar risiko jantung koroner (PJK), stroke, gagal ginjal, dan penyakit pembuluh darah lainnya sehingga mempercepat risiko kematian (2)

Kelebihan lemak yang terjadi terutama pada orang dengan obesitas, akan disimpan pada jaringan adiposa dan terakumulasi pada hepar. Penimbunan lemak berlebih pada hepar tersebut nantinya akan menyebabkan perlemakan pada hati (3).

Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), adalah penyakit yang mengenai hepar dan paling sering terjadi di belahan dunia, prevalensinya sekitar 6,3-33% dari keseluruhan populasi sedangkan prevalensi di negara-negara barat berkisar 20-30%. Di Indonesia, NAFLD dikatakan merupakan masalah kesehatan yang relevan karena bebannya secara epidemiologi. NAFLD merupakan penyakit hati kronis terbanyak dengan prevalensi pada populasi perkotaan diperkirakan mencapai 30%, lebih tinggi dari sebagian besar negara-negara Asia lainnya Angka kejadian NAFLD ini kemungkinan akan terus bertambah seiring pertambahan waktu, karena adanya peningkatan angka kejadian obesitas serta diabetes dan penyakit metabolik lainnya(4).

Penanganan medis dari NAFLD dapat berupa penggunaan

obat-obat yang bersifat hepatoprotective maupun dengan penggunaan antioksidan (5).

Indonesia adalah negara pengekspor teripang/*holothurian* terbesar di dunia. *Holothurian* emas (*Stichopus hermannii*) memiliki aktivitas EPA dan DHA yang tinggi, ditandai dengan aktivitas (*superoxida dismutase*) SOD yang berperan dalam mencegah stres oksidatif dalam kondisi hiperglikemia sehingga *Stichopus hermannii* sangat baik digunakan karena bisa menjadi obat pilihan untuk diabetes dan hiperlipidemia.(6).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak teripang emas dengan melihat perubahan histopatologi hati. yang dilihat melalui gambaran degenerasi lemak sel hepatosit (steatosis) pada tikus bergalur wistar, berjenis kelamin jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Streptozotocin (STZ).

METODE

Metode eksperimental laboratoris telah digunakan pada penelitian ini dan menggunakan rancangan penelitian *post test-only control group design*, dengan 3 kelompok perlakuan, yaitu : P0 = diet pakan standar (kontrol negatif), P1 = tikus wistar jantan yang diinduksi Streptozotocin (STZ) , dan kelompok P2 = tikus wistar jantan diinduksi STZ dilanjutkan ekstrak teripang emas dosis 4,25 mg/kgBB) selama 21 hari. Induksi hiperglikemia akan dilakukan dengan injeksi

larutan STZ secara intraperitoneal dengan 50 mg : 1000 gram x 175 gram = 8,75 mg/175gBB per injeksi.

Penelitian dilakukan di Laboratorium Anatomi dan embriologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Surabaya, telah mendapatkan sertifikat laik etik dari *Health Research Ethical Clearance at the Faculty of Dental Medicine of Universitas Airlangga with reference number 591/HRECC.*

FODM/IX/2019.

Pembuatan Ekstrak Teripang Emas

Teripang emas segar pada penelitian ini diambil dari Sumenep, Pulau Madura. Teripang emas dibersihkan, dihilangkan bagian dalamnya, dan dipotong-potong dengan ukuran 3-10 cm dan dikeringkan dalam oven pada suhu 50°C sampai kering. Teripang emas kering dihaluskan dengan blender menjadi bubuk. Serbuk teripang emas dimaserasi dengan diaduk berulang-ulang selama 8 jam dan direndam dalam larutan etanol 80% selama 24 jam, setelah itu, larutan etanol 80% dikumpulkan dan pulp teripang emas di remaserasi dengan etanol 80% dengan cara yang sama (total etanol solusi yang digunakan sebanyak 5,5 liter). Solusi etanol 80% yang diperoleh diuapkan dengan suhu air 50°C sampai larutan etanol menguap dan diperoleh ekstrak teripang emas (7).

HASIL

Data hasil penelitian didapatkan melalui pengamatan preparat histopatologi hepar pada tiap kelompok. Pada pengamatan histopatologi hepar, data dibagi dalam beberapa grading atau tingkatan steatosis, yaitu : grade 0 gambaran steatosis < 5%, grade 1 gambaran steatosis antara 5-33%.

Tabel 1. Distribusi grading atau tingkatan steatosis

Kelo mpo k	Grading Steatosis			
	Gr ad e 0	Gr ad e 1	Gr ad e 2	Gr ad e 3

Berdasarkan tabel 1 berikut ini diketahui bahwa hasil pemeriksaan gambaran degenerasi lemak sel hepatosit pada kelompok P0 (diet pakan standar) sebanyak 100% berada pada grade 0, kelompok P1 (tikus wistar jantan yang diinduksi Streptozotocin (STZ) sebanyak 100% berada pada grade 3, sedangkan pada kelompok P2 (diinduksi STZ + ekstrak teripang emas dosis 4,25 mg/kgBB) sebanyak 50% berada pada grade 3 dan 50% berada pada grade 2.

Uji Kruskal-Wallis

Hasil yang di dapatkan pada data statistik dengan uji Kruskal-Wallis menggunakan nilai kemaknaan $\alpha = 0.05$, didapatkan angka $P = 0.000$, oleh karena nilai $P < 0.05$, maka dapat diambil kesimpulan bahwa pernyataan hipotesis menggunakan H_0 ditolak atau ada perbedaan bermakna dari gambaran degenerasi lemak sel

Pada grade 2 gambaran steatosis antara 33-66%, sedangkan pada grade 3 mempunyai gambaran steatosis > 66%

Hasil pengamatan histopatologi hepar berdasarkan grading atau tingkatan steatosis pada masing-masing kelompok telah dirangkum pada tabel dibawah ini.

P0	8	0	0	0
P1	0	0	0	8
P2	0	0	4	4
Total	8	0	4	12

hepatosit (steatosis) antara 3 kelompok tikus.

Uji Mann-Whitney

Setelah didapatkan hasil yang signifikan atau ada perbedaan bermakna antara ketiga kelompok tikus pada uji Kruskal-Wallis, maka analisis data dilanjutkan dengan analisis Post Hoc dengan menggunakan uji Mann-Whitney. Uji Mann-Whitney digunakan untuk mengetahui perbedaan bermakna dari gambaran degenerasi lemak sel hepatosit (steatosis) antara 2 kelompok tikus.

Hasil uji non-parametrik Mann-Whitney tersebut, dapat diambil kesimpulan sebagai berikut :

1. Ada perbedaan bermakna dari gambaran degenerasi lemak sel hepatosit (steatosis) pada kelompok P0 (diet pakan standar) dan kelompok P1 (tikus wistar jantan yang

- diinduksi Streptozotocin (STZ).
2. Ada perbedaan bermakna dari gambaran degenerasi lemak sel hepatosit (steatosis) pada kelompok P0 (diet pakan standar) dan kelompok P2 (diinduksi STZ + ekstrak teripang emas dosis 4,25 mg/kgBB)
 3. Ada perbedaan bermakna dari gambaran degenerasi lemak sel hepatosit (steatosis) pada kelompok P1 (tikus wistar jantan yang diinduksi Streptozotocin (STZ) dan P2 (diinduksi STZ + ekstrak teripang emas dosis 4,25 mg/kgBB)

PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan tikus sebagai hewan coba yang dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu P0 = diet pakan standar (kontrol negatif), P1 = tikus wistar jantanyang diinduksi Streptozotocin (STZ) , dan kelompok P2 =tikus wistar jantan diinduksi STZ dilanjutkan ekstrak teripang emas dosis 4,25 mg/kgBB selama 21 hari. Setelah itu tikus didiseksi untuk diambil jaringan heparnya.

Data hasil penelitian melalui pengamatan histopatologi hepar yang diambil dari tikus sesudah di diseksi, kemudian ditentukan berdasarkan tingkatan atau grading peneliti tentang steatosis. Hasil yang didapatkan menunjukkan bahwa

seluruh tikus (100%) pada kelompok P0 memiliki tingkatan atau grading steatosis yang normal, yaitu grade 0, seluruh tikus (100%) kelompok P1 memiliki tingkatan atau grading steatosis yang paling tinggi, yaitu grade 3, sedangkan pada kelompok P2, setengah dari kelompok tikus (50%) berada pada grade 2 dan sisanya (50%) pada grade 3, analisis lanjutan pada penelitian ini dilakukan pada ketiga kelompok tersebut. Data hasil penelitian merupakan variabel dependen yang berskala ordinal, sehingga dipilih uji statistik non-parametrik Kruskal-Wallis untuk mengetahui adanya perbedaan yang dianggap bermakna dari ketiga kelompok. Hasil analisis data menggunakan uji Kruskal-Wallis dengan $\alpha = 0.05$, didapatkan hasil $p = 0.000$, oleh karena nilai $P < 0.05$, maka dapat diambil kesimpulan bahwa setidaknya terdapat perbedaan yang bermakna dari gambaran degenerasi lemak hepatosit (steatosis) pada ketiga kelompok tersebut. Uji Kruskal-Wallis sekedar mengetahui bahwa ketiga kelompok tersebut berbeda, namun untuk mengetahui perbandingan kelompok mana saja yang berbeda secara bermakna, maka analisis Post Hoc diperlukan, yaitu dengan menggunakan uji Mann-Whitney. Uji Mann-Whitney digunakan untuk mengetahui perbedaan bermakna dari gambaran degenerasi lemak sel hepatosit (steatosis) antara 2 kelompok tikus, oleh karena itu dilakukan perbandingan antara

kelompok P0 dan P1, P0 dan P2, serta P1 dan P2.

Hasil yang didapatkan pada Uji Mann-Whitney antara kelompok kontrol (P0) dan kelompok dengan tikus wistar jantan yang diinduksi Streptozotocin (STZ) (P1) dengan nilai $\alpha = 0.05$, didapatkan hasil $p = 0.000$, oleh karena nilai $P < 0.05$, maka dapat diambil kesimpulan bahwa ada perbedaan yang bermakna dari kedua kelompok tersebut. Hal ini jelas membuktikan bahwa tikus wistar jantan yang diinduksi Streptozotocin (STZ) dapat meningkatkan gambaran degenerasi lemak sel hepatosit (steatosis). Penemuan gambaran degenerasi lemak sel hepatosit (steatosis) pada kelompok tikus tersebut merujuk pada penyakit perlemakan hati non-alkoholik atau yang biasa dikenal dengan singkatan NAFLD.

Ada banyak faktor yang mempengaruhi penyakit hati non-alkohol dan dibagi menjadi faktor eksternal dan internal. Salah satu faktor eksternal yang mempengaruhi penyakit hati non-alkoholik (NAFLD) adalah perilaku makan atau diet (8).

Salah satu hipotesis yang menjelaskan mekanisme NAFLD dan hubungannya dengan obesitas adalah terjadinya perburukan obesitas sebagai akibat NAFLD dan peningkatan produksi berlebihan spesies oksigen reaktif (ROS). Stres oksidatif yang menyertai obesitas ini, dianggap sebagai faktor kunci dalam perkembangan insulin resistensi (IR) (5).

Enzim lipogenic dan transporter glukosa-4 sangat menurun dalam WAT individu obesitas yang resisten terhadap insulin dibandingkan dengan kontrol non-obesitas. Sebaliknya, enzim lipogenik secara substansial diatur dalam heparpada masing-masing subyek penelitian dengan obesitas, hal tersebut di anggap karena peran dari ChREBP (*carbohydrate responsive element binding protein*)(5) Glukosa darah yang meningkat secara kronis dapat mengaktifkan ChREBP di pankreas, sehingga dapat menyebabkan sintesis lipid yang berlebihan dalam sel beta, serta meningkatkan akumulasi lipid dalam sel.

Pada penelitian ini dengan memberikan ekstrak teripang emas mempengaruhi degenerasi lemak sel hepatosit (steatosis) pada tikus putih (*Rattus novergicus*) Strain Wistar yang diinduksi Streptozotocin (STZ) berarti itu juga akan menyebabkan penurunan ChREBP (*carbohydrate responsive element binding protein*).

Ketika dikaitkan dengan meningkatnya prevalensi NAFLD sesuai dengan kenaikan usia, dengan jumlah terbaik pada usia 40-49 tahun, hal ini sering diduga terjadi karena pada usia tersebut, pekerjaan dan sosial ekonomi seseorang sudah lebih mapan, dan sering terjadi perubahan gaya hidup, yang dapat menyebabkan pilihan menu yang berbeda, yang biasanya cenderung memilih makanan berkalori tinggi dan juga tinggi lemak, tetapi kegiatan keterlibatan fisik dan aktivitas

olahraga mempunyai kecenderungan menurun(4).

Berdasarkan hasil analisa statistik dengan uji non-parametrik Mann-Whitney pada kelompok P1 dan kelompok P2 dengan $\alpha = 0.05$, didapatkan nilai pada P sebesar 0.025, sehingga $P < 0.05$, selanjutnya diambil kesimpulan bahwa ada terdapat perbedaan yang bermakna dari gambaran degenerasi lemak sel hepatosit (steatosis) antara kelompok tikus yang diberi induksi Streptozotocin (STZ) tanpa ekstrak teripang emas dosis 4,25 mg/kgBB dengan kelompok tikus yang diinduksi Streptozotocin (STZ) dan dilanjutkan pemberian ekstrak teripang emas dosis 4,25 mg/kgBB.

Hasil tersebut menunjukkan bahwa pemberian ekstrak teripang emas mampu mempengaruhi gambaran degenerasi lemak sel hepatosit (steatosis) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diberikan induksi Streptozotocin (STZ).

KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak teripang emas dosis 4,25 mg/kgBB mempengaruhi gambaran degenerasi lemak sel hepatosit (steatosis) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diberikan induksi Streptozotocin (STZ).

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada pihak-pihak yang telah membantu penelitian ini, LPPM Universitas Hang Tuah yang

memfasilitasi penelitian internal di Universitas Hang Tuah. Ucapan Terimakasih kepada dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah yang telah mendukung pendanaan pada penelitian ini. Terimakasih kepada seluruh tim peneliti Diabetes Mellitus di departemen anatomi untuk semua kontribusinya sehingga penelitian ini mencapai target yang diharapkan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kemenkes RI. Ayo Bergerak Lawan Obesitas [Internet]. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2017. p. 37. Available from: <http://p2ptm.kemkes.go.id>
2. Setyoadi, Wiji Y, Yuliatun L, Lowita FS. Jus brokoli menurunkan kadar low density lipoprotein darah pada tikus model diabetes mellitus broccoli juice reduce blood low density lipoprotein in diabetes mellitus mice model. *J Kedokt Brawijaya*. 2014;
3. Murray, Robert K; Granner, Daryl K; Mayer, Peter A; Rodwell VW. *Biokimia Harper*. 27th ed. Jakarta: Buku Kedokteran EGC; 2012.
4. Cininta Sari GA. Perlemakan Hati Non-Alkoholik Pada Sindroma Metabolik Dewasa. 2012.
5. Tarantino G, Citro V, Capone D. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Challenge from Mechanisms to Therapy. *J Clin Med*. 2019;9(1):15.
6. Setianingsih H, Putri FS, Mutiadesi WP. The Effect of Golden Sea Cucumber (*Stichopus hermannii*) Extracts to Serum LDL Cholesterol level as a Result of Insulin Resistance. 2020;1(1):7–12.
7. Setianingsih H, Wisnumarta SE, Tjandra SA. Repairing of renal tubules in diabetic rats (*rattus norvegicus*) diabetes after administration of golden sea

- cucumber (*stichopus hermanii*).
Pharmacogn J. 2021;13(4):958–64.
8. Sufyan DL. Pengaruh Pemberian Jus
Terong Ungu terhadap Perlemakan
Hati Tikus Wistar. J Ilm Kesehat.
2019;18(2):59–63.