

PENGARUH REBUSAN BUAH PARE (*Momordica charantia*) TERHADAP HISTOLOGI HATI MENCIT (*Mus musculus*) YANG DIINDUKSI ALOKSAN

Liah Kodariah^{1*} · Ahmad Mulyadi² · Irfan Abdullah R³ · Purwaeni⁴

¹ Program Studi DIII Analisis Kesehatan, Fakultas Kesehatan, Institut Kesehatan Rajawali, Jawa Barat, Indonesia

^{2,3} Program Studi DIV Teknologi Laboratorium Medik, Fakultas Kesehatan, Institut Kesehatan Rajawali, Jawa Barat, Indonesia

⁴ Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Institut Kesehatan Rajawali, Jawa Barat, Indonesia

e-Mail : liahkdrh@gmail.com

Telp : 083869865452

Abstract

Background: Hyperglycemia is a condition of insulin deficiency and increased blood glucose above 200 mg/dl can triggers oxidative stress in body. It conditions will decrease in liver sensitivity to insulin. Insulin resistance reduces the action of insulin in metabolizing glucose and fat in the liver and causing chronic liver disease. Natural ingredients such as bitter melon can be used as an alternative treatment for DM because flavonoid compounds that are hepatoprotective. **Purpose:** The aim of this study was to determine the effect of boiled bitter melon on the liver histology of mice (*Mus musculus*) induced by alloxan. **Method:** This study used an experimental method with non-probability sampling technique. Samples of 24 male mice were divided into 6 groups, (negative group (without treatment), positive group (alloxan), comparison group (alloxan + glibenclamide), alloxan+fruit decoction bitter melon dose I, dose II, dose III each 360g, 560g, 760g). **Result:** The Result there is an effect of bitter melon dosages on mouse liver histology ($p=0.001$). The greater the dose of bitter melon decoction showed less liver cell damage in the form of hydropic degeneration. **Conclusion:** The conclusion of the study was that bitter melon decoction had an effect on the liver histology of alloxan-induced mice.

Keywords: Alloxan, Bitter melon, Diabetes, Liver.

Abstrak

Latar Belakang: Hiperglikemia merupakan kondisi kekurangan insulin serta meningkatnya glukosa darah diatas 200 mg/dl. Hiperglikemia pada DM memicu terjadinya stress oksidatif dikarenakan pembentukan radikal bebas. Kondisi stress oksidatif yang diinduksi hiperglikemia menyebabkan penurunan sensitivitas hati terhadap insulin. Resistansi pada insulin menurunkan kerja insulin dalam memetabolisme glukosa dan lemak pada hati kemudian menyebabkan penyakit hati kronik. Penggunaan bahan alami seperti buah pare dapat dijadikan sebagai alternatif pengobatan untuk DM karena memiliki senyawa flavonoid yang bersifat hepatoprotektif. **Tujuan:** Tujuan penelitian untuk mengetahui pengaruh rebusan buah pare (*Momordica charantia*) terhadap histologi hati mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi aloksan. **Metode:** Penelitian ini menggunakan metode eksperimental dengan teknik *non probability sampling*. Sampel mencit (*Mus musculus*) jantan sebanyak 24 ekor terbagi dalam 6 kelompok, yaitu kelompok negatif (tanpa perlakuan), kelompok positif (aloksan), kelompok pembanding (aloksan + glibenklamid), dosis I, dosis II, dosis III (aloksan + rebusan buah pare) masing-masing 360 gr, 560 gr, 760 gr. **Hasil Penelitian:** Hasil penelitian terdapat pengaruh pemberian dosis buah pare terhadap histologi hati mencit ($p=0.001$) semakin tinggi kadar dosis air rebusan buah pare yang di berikan maka semakin rendah kerusakan sel hati berupa degenerasi hidropik. **Kesimpulan:** Simpulan penelitian adalah rebusan buah pare berpengaruh terhadap histologi hati mencit yang diinduksi aloksan.

Kata Kunci: Aloksan, Buah Pare, Diabetes, Hati.

PENDAHULUAN

Sudah banyak persoalan dimulai dari global maupun di Indonesia sendiri akibat dari kebiasaan hidup dan sosial serta ekonomi dampak migrasi dan modernisasi, sehingga meningkatkan faktor penyakit degeneratif. Diabetes melitus dianggap sebagai salah satu penyebab kasus kematian di Indonesia, kasus ini menempatkan posisi ke-7 dengan kejadian pengidap diabetes terbesar didunia setelah India, Cina dan Amerika Serikat, Brazil, Rusia dan Mexico. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menaksir kenaikan populasi pengidap diabetes di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi 21,3 juta pada tahun 2030 (Tuurma & Syahrizal, 2021).

DM ialah suatu kondisi gangguan yang menyerang pada metabolisme dengan keadaan glukosa darah melampaui batas normal. Penyakit ini juga disebabkan oleh penurunan sekresi dan sensitivitas pada insulin. (Petersen & Shulman, 2018) melaporkan resistansi pada insulin berdampak besar dalam peningkatan serta lepasnya gula menuju hati kemudian meneruskan pengambilan (*uptake*) gula ke dalam jaringan *adipose*. Diabetes melitus juga menyebabkan masalah kronis dengan meningkatnya mikrovaskular dan makrovaskular sehingga kondisi seperti ini akan menimbulkan terjadinya hiperglikemia dan kegagalan pembentukan glikogen (Risidiana, 2016).

Hiperglikemia adalah suatu kondisi di mana tubuh kekurangan insulin dan memiliki gula darah yang lebih tinggi (200 mg/dL). Hiperglikemia seorang pasien DM menyebabkan stres oksidatif melalui terciptanya radikal bebas. Radikal bebas ini menghancurkan membran sel dengan membentuk malondialdehid (MDA) yang jika terus terjadi dapat merusak sistem membran sel bahkan menyebabkan kematian sel (Risidiana, 2016).

Keadaan stres oksidatif yang diinduksi oleh hiperglikemia DM dapat dihubungkan meningkatnya apoptosis sel endotel *in vitro* dan *in vivo*. Studi yang dilakukan oleh para ahli menunjukkan bahwa kondisi ini meningkatkan proses pembentukan radikal bebas dan menurunkan kapasitas antioksidan. Dalam kondisi hiperglikemik, proses ROS yang merusak jaringan dirangsang oleh empat aksi molekuler utama: aktivasi protein kinase C (PKC), peningkatan regulasi jalur heksosamin, peningkatan regulasi produk akhir glikosilasi lanjutan (AGEs), dan meningkatnya regulasi jalur poliol (Prawitasari, 2019).

Hati merupakan organ utama yang berperan sebagai pertahanan terhadap

invasi bakteri dan racun serta berperan dalam fungsi metabolisme dan ekskresi tubuh. Hati juga membantu mengontrol gula darah, dan glukosa dari makanan diserap di usus dan selanjutnya dikirim ke hati melalui vena portal. Beberapa glikogen yang diserap dipecah di hati untuk membentuk glukosa (Ellingwood & Cheng, 2018).

Sel hepatosit ialah sel yang terletak pada bagian hati yang mudah bergenerasi dengan cara pembelahan untuk menggantikan sel yang telah rusak. Hepatosit berperan aktif dalam mensintesis protein serta lipid untuk disekresi, kerusakan pada sel hepatosit ditandai adanya pembekakan sel dan atrofik hepatosit akibat dari mitosis yang terhambat. Transfortasi dari perubahan struktur sel akibat dari pembengkakan sel disebut dengan perubahan degeneratif (Wahyuningtyas et al., 2018)

Penurunan sensitivitas jaringan hati terhadap insulin merupakan penyebab utama terjadinya *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD). Resistansi insulin tersebut dapat menurunkan kinerja dari insulin dalam memetabolisme glukosa dan lemak pada hati yang kemudian akan menyebabkan terjadinya penyakit hati kronik. Prevelensi terjadinya NAFLD pada penderita DM tipe 2 dapat mencapai 69,4%. Perlemakan pada hati memicu terjadinya inflamasi hepatik, nekrosis dan berlanjut pada kerusakan hati. Prevalensi terjadinya penyakit hati kronik pada penderita diabetes yaitu 25% dan untuk penyakit hati akut dapat mencapai 40% (Ayonrinde, 2021).

Pada pasien diabetes, gangguan metabolisme lemak menyebabkan kerusakan sel hati. Patogenesis penyakit hepatoseluler disebabkan oleh intensitas insulin yang disebabkan oleh lipolisis. Lipolisis menaikkan sirkulasi asam lemak bebas, yang kemudian diserap oleh hati. Asam lemak yang ditemukan di hati membentuk radikal bebas yang menyebabkan peroksidasi lemak. Lemak di hati pasien diabetes juga disimpan di hati sebagai glikogen dan diproses menjadi lemak karena ketosis yang diinduksi insulin, di mana gula diangkut ke sel dan karbohidrat dimetabolisme. Kerusakan hati akibat radikal bebas pada penderita diabetes dapat dikendalikan dengan senyawa yang mengandung antioksidan (Mohamed et al., 2016).

Pare (*Momordica charantia*) ialah tanaman merambat yang berpotensi untuk dikembangkan sebagai tanaman obat karena bernilai ekonomis yang tinggi. Pare memiliki efek menurunkan gula darah dengan menghambat produksi glukosa pada

hati, menjaga sel pankreas, mampu meningkatkan sensitivitas insulin dan mengurangi stres oksidatif, sehingga dapat menurunkan kadar gula (Puspitasari & Choerunisa, 2021).

Pare muda mempunyai kandungan saponin, flavonoid dan polifenol (antioksidan kuat) dan glikosida cucurbitacin, momordicin dan karantin. Kandungan pare membantu mengurangi gula darah, komponen mirip *xantin* dan *sulfonilurea*, *polipeptida-P* (polipeptida mirip insulin) (obat antidiabetes tertua dan paling banyak digunakan). Manfaat lain dari creatine selain meningkatkan produksi glikogen, gula yang disimpan di hati, dapat merangsang sel beta pankreas dalam tubuh sehingga mampu memproduksi lebih banyak insulin. Selain itu, efek penurunan gula darah dari pare mirip dengan insulin, dan polipeptida-P dapat secara langsung menurunkan kadar gula darah (Puspitasari & Choerunisa, 2021).

Melatarinya latar belakang di atas, tujuan pada penelitian ini ialah untuk mengetahui apakah konsumsi pare (*Momordica charantia*) mempengaruhi histologi hati pasien diabetes. Berdasarkan hal itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian dengan topik “Pengaruh Rebusan Buah Pare (*Momordica charantia*) Terhadap Histologi Hati Mencit (*Mus musculus*) Yang Diinduksi Aloksan”.

BAHAN DAN METODE

Pada penelitian ini digunakan sebanyak 24 ekor mencit jantan galur swiss (*Mus musculus*) berumur 4-8 minggu dengan berat 20-30 gram yang di adaptasi selama 1 minggu.

Alat yang digunakan Alat Tulis, Batang Pengaduk, Beaker glass, Corong, *Cover Glass*, Gelas Arloji, *Hotplate*, Kandang Mencit, *Erlenmeyer*, Labu Ukur, *Magnetic Stirrer*, Miropipet, Mikroskop, Objek Glass, Oven, Paraffin Dispenser, Pinset, *Rotatory microtome*, Silet, *Spuir 1cc*, Sonde, *Stopwatch*, Talenan, Tip (biru dan kuning), Timbangan Analitik, dan *Waterbath*. Bahan yang digunakan adalah Air Rebusan buah Pare, Aloksan Monohidrat Aldrich, Glibenklamid 5 mg, Alkohol 70%, Alkohol 80 %, Alkohol 90%, Alkohol 100%, Akuades, Etanol 20%, Formalin 10%, Na.CMC 1%, NaCl Fisiologis 0,9%, Pakan AD2, Parafin, Xylol dan bahan pewarna *Hematoxillin-Eosin* (HE).

Metode pengambilan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah *non-probability sampling* dengan menggunakan *sequential sampling* dan Jumlah hewan coba yang digunakan dalam setiap kelompok dihitung menggunakan rumus Federer

t-1 (n-1) = 15 sehingga diperoleh jumlah mencit dalam setiap kelompok berdasarkan hal tersebut adalah 4 ekor mencit.

Sebanyak 24 ekor mencit Swiss Webster berumur 4-8 minggu diadaptasikan selama 1 minggu yang di bagi dalam 6 kelompok perlakuan yaitu :

1. KN = Kelompok kontrol negatif yakni hanya diberi makan dan minum
2. KF = Kelompok kontrol positif yakni diinduksi aloksan 130 mg/20 gram BB dengan pelarut NaCl 0,9% (1 mL/20 gram BB) tanpa terapi
3. KP = Kelompok Kontrol pembanding yakni diinduksi aloksan 130 mg/20 gram BB dengan pelarut NaCl 0,9% (1 mL/20 gram BB) dan pemberian terapi glibenklamid 0,013 mg/20 gram BB dengan pelarut Na-CMC 1%.
4. P1 = Kelompok perlakuan dengan dosis I yakni mencit putih jantan (*Mus Musculus*) galur swiss yang diinduksi aloksan dan diberi air rebusan buah pare 360 gram/20 gram BB/0,52 mL.
5. P2 = Kelompok *Musculus* perlakuan dengan dosis II yakni mencit putih jantan (*Mus*) galur swiss yang diinduksi aloksan dan diberi air rebusan buah pare 560 gram/20 gram BB/0,52 mL.
6. P3 = Kelompok perlakuan dengan dosis III yakni mencit putih jantan (*Mus Musculus*) galur swiss webster yang diinduksi aloksan dan diberi air rebusan buah pere 760 gram/20 gram BB/0,52 mL.

Preparasi sampel Buah Pare (*Momordica charantia*) yang sudah dicuci bersih menggunakan air kemudian dipotong kecil-kecil dan dipersiapkan untuk masing-masing konsentrasi. Setelah itu persiapkan pemanas untuk merebus buah pare, masukkan air sebanyak 400 mL selanjutnya masukkan buah pare yang sudah dipotong-potong tadi rebus selama \pm 15 menit tunggu sampai air rebusan menyusut sampai 200 mL. Saring rebusan buah pare menggunakan penyaring kemudian tunggu sampai dingin, lalu masukkan air rebusan kedalam botol. Persiapkan rebusan buah pare setiap hari selama perlakuan pemberian dosis.

Selanjutnya setelah mencit dilakukan beberapa perlakuan dan terapi sampel Organ hati diambil dan dimasukkan kedalam larutan NBF 10% dengan label untuk di buat preparat histologi. Dilakukan pengamatan makroskopik jaringan hati mencit dan pemotongan jaringan menggunakan pisau tajam dengan ukuran 1,5 x 1 x 0,5 cm lalu dimasukkan kedalam kaset dan di fiksasi I ke dalam formalin 10% selama 30 menit dan fiksasi II kedalam Formalin 10% selama 60 menit. Setelah itu dilakukan proses

Dehidrasi kedalam Alkohol 70% selama 30 menit, dan Alkohol 80%, 90%, 100% masing - masing 60 menit. Kemudian dilakukan proses *Clearing* pada larutan Xylol I selama 30 menit, Xylol II dan III selama 60 menit. Pada proses selanjutnya yaitu *Impregnation* pada Parafin I selama 1 jam dan Parafin II selama 12 jam. kaset dimasukan ke dalam oven agar paraffin tetap cair dengan suhu oven 56°C-60°C. Setelah itu masukan sedikit paraffin cair pada alat blok dan letakan jaringan ditengah lalu tambahkan paraffin sampai penuh dan simpan dilemari pendingin agar blok paraffin menjadi padat. Dilakukan *Trimming* dengan ketebalan sangat tipis yaitu 4 - 10 u hingga membentuk pita pita berisi jaringan kemudian hasil potongan dimasukan ke air dingin supaya mudah dipisahkan. Setelah itu proses *Mounting* dengan memasukan pita jaringan ke dalam *Waterbath*/air hangat agar dapat memuai lalu diambil menggunakan objek glass yang telah diberi albumin dan keringkan.

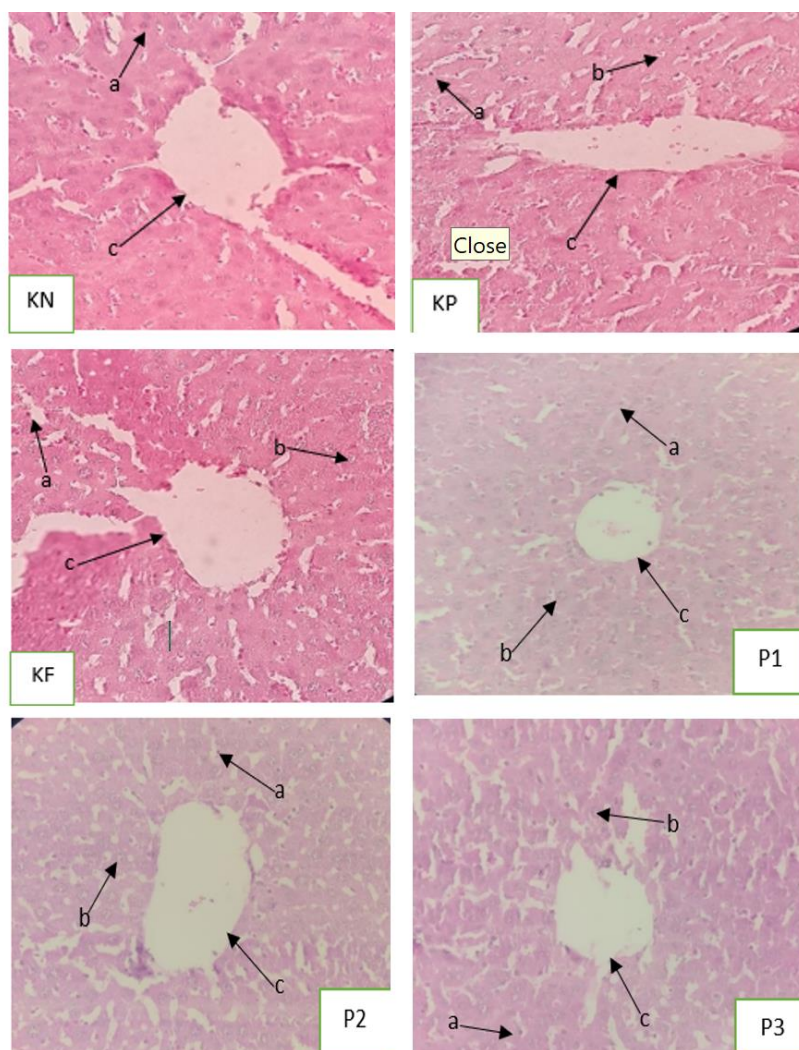
Preparat kemudian dilakukan *Staining* dengan *Harris Hematoxylin Eosin* dengan tahapan sebagai berikut : Objek glass dipanaskan dibawah *hotplate* selama 15-20 menit atau sampai paraffin cair pada suhu 40°C - 60°C. kemudian deparafinasi di dalam Xylol I selama 5 menit dan Xylol II selama 5 menit. Setelah itu Rehidrasi pada Alkohol 100%, 90%, 80%, dan 70% secara berturut masing -masing selama 2 menit. Lalu dimasukan ke dalam akuades selama 1 menit. Preparat jaringan dimasukan ke dalam pewarnaan *hematoxylin* selama 3 - 5 menit. Setelah itu rendam ke dalam air selama 2-5 menit. Celupkan ke dalam larutan *acid alcohol* 0.5% sebanyak 2 celup. Kemudian rendam di air selama 1 menit. Kemudian masukan ke dalam lithium karbonat 0.5% selama 2 menit untuk mempertahankan warna biru. Kemudian masukan ke dalam larutan eosin selama 3 menit. Dan masukan kembali ke dalam air selama 1 menit. Setelah itu masukan kedalam alkohol bertingkat yaitu 70%, 80%, 90%, dan 100% masing - masing selama 2 menit. Dan masukan kedalam Xylol I selama 2 menit dan Xylol II selama 2 menit. Terakhir teteskan entelan lalu tutup dengan *cover glass*, tunggu hingga kering kemudian amati dibawah mikroskop.

Kriteria Penilaian derajat Histologi Hati mencit dinilai berdasarkan tingkat perubahan derajat kerusakan metode Mitchel (Gufon, 2001) yaitu normal dengan nilai 0, Vena sentral dengan nilai 1, Degenerasi hidrofik dengan nilai 2 dan Piknotik dengan nilai 3. Hasil data yang telah didapatkan disajikan dalam bentuk gambaran. Kemudian analisis data tersebut secara sistematis. Data tersebut kemudian dianalisis

secara statistik dengan metode deskriptif, berupa keterangan dari peneliti dan beberapa sumber pustaka. Data dari hasil skor histologi hati. Hasil data kemudian diuji secara statistik dalam bentuk persentase dan dianalisis menggunakan uji Kruskal Wallis. Jika hasil uji Kruskal Wallis menunjukkan perbedaan yang signifikan maka dilanjutkan uji Mann Whitney ($\alpha = 0,05$) dengan kepercayaan 95%.

HASIL

Hasil Penelitian dari pemberian rebusan buah pare terhadap Histologi Hati mencit yang diinduksi Aloksan dapat dilihat pada Gambar 1. berikut.



Gambar 1. Gambaran Histologi Hati Mencit (*Mus musculus*), **Keterangan :** Kontrol Negatif (KN), Kontrol Pembeding (KP), Kontrol Positif (KF), Dosis I (P1), Dosis II (P2), Dosis III (P3), Sel Hepatosit Normal (a), Degenerasi Hidropik (b), Vena Sentral (c)

Sementara untuk hasil derajat kerusakan dengan pemberian rebusan buah pare pada histologi hati mencit yang di induksi aloksan dapat dilihat pada tabel 1. Berikut.

Tabel 1. Skor Preparat Histologi Hati

Mencit	Kelompok					
	Negatif	Positif	Pembanding	Dosis I	Dosis II	Dosis III
1	0	4	1	2	1	1
2	0	4	1	2	1	1
3	0	4	2	2	2	1
4	0	4	1	2	1	2
Jumlah	0	16	5	8	5	5
Rerata	0	4	1,25	2	1,25	1,25

Derajat Kerusakan Metode Mitchel (Gufron, 2001)

Keterangan :

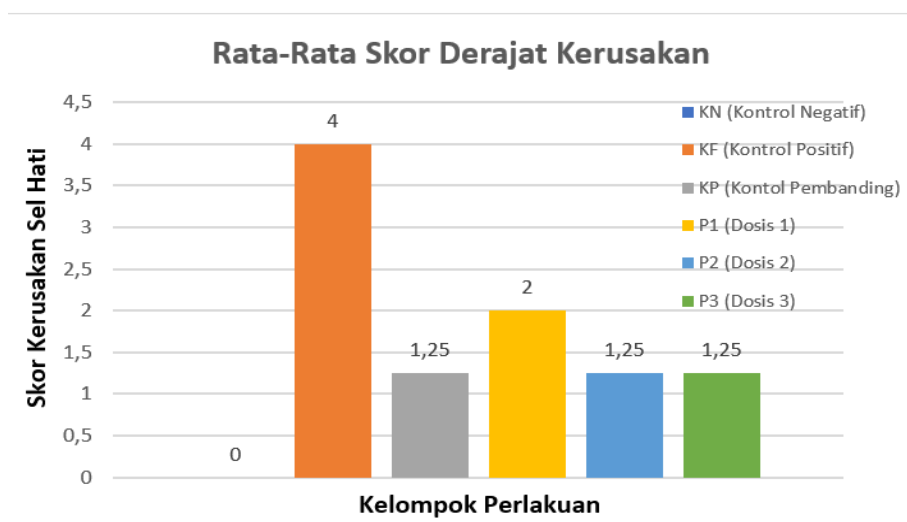
0 : tidak terjadi kerusakan sel hepar

1 : kerusakan sel hepar mencapai 0,1-5%

2 : kerusakan sel hepar mencapai 6-25%

3 : kerusakan sel hepar mencapai 26-50%

4 : kerusakan sel hepar lebih dari 50%



Gambar 2. Rerata Skor Derajat Kerusakan Sel Hati

Dari hasil pengamatan histopatologi pada hati mencit (*Mus musculus*) jantan galur swiss webster dengan mikroskop terdapat kerusakan sel yang mengalami degenerasi hidropik dan ada yang normal. Rata-rata persentase kerusakan sel hati dihitung dan ditampilkan dalam bentuk tabel dan diagram.

Setelah mendapatkan hasil kadar rata-rata skor derajat kerusakan hati kemudian diuji normalitasnya menggunakan uji Shapiro wilk dan didapatkan hasil seperti yang disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Uji Normalitas Data

Kelompok	Nilai P
Kontrol Negatif	0,000
Kontrol Positif	0,000
Kontrol Pembanding	0,001
Dosis I	0,000
Dosis II	0,001
Dosis III	0,001

Dari Tabel 2. dapat dilihat nilai sig dari masing-masing kelompok yang berbeda-beda yaitu kontrol negatif dan kontrol positif 0,000, kontrol pembanding dan dosis III 0,001, sedangkan dosis I 0,000 dan dosis II 0,001. Bisa disimpulkan bahwa semua nilai dari kontrol dan perlakuan ini $p < 0,05$ maka nilai tersebut dikategorikan sebagai nilai tidak terdistribusikan dengan normal. Selanjutnya dilanjutkan dengan uji non parametrik yaitu uji kruskal wallis.

Tabel 3. Analisis Uji Mann Whitney Skor Kerusakan Hati Mencit Antar Kelompok Perlakuan

Kelompok	Kelompok	Nilai P
Kontrol Negatif (KN)	KF	0,008
	KP	0,011
	P1	0,008
	P2	0,011
	P3	0,011
Kontrol Positif (KF)	KP	0,011
	P1	0,008
	P2	0,011
	P3	0,011
Kontrol Pembanding (KP)	P1	0,040
	P2	1,000
	P3	1,000
Dosis I (P1)	P2	0,040
	P3	0,040
Dosis II (P2)	P3	1,000

Berdasarkan tabel 3 maka diperoleh hasil bahwa terdapat perbedaan yang nyata kadar kerusakan hati antar kelompok perlakuan karena nilai $p < 0,05$. Akan tetapi pada kelompok perlakuan kontrol pembanding (KP) dengan dosis III (P3) tidak terdapat perbedaan yang nyata karena nilai $p > 0,05$. Sehingga penelitian ini menunjukkan bahwa mencit yang diberikan air rebusan buah pare (*Momordica charantia*) dan diberikan glibenklamid memiliki pengaruh nyata terhadap kerusakan hati mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi aloksan. Semakin tinggi kadar dosis air

rebusan buah pare (*Momordica charantia*) yang diberikan maka semakin rendah kerusakan sel hati berupa degenerasi hidropik.

DISKUSI

Biopsi hati dari rebusan pare (*Momordica charantia*) pada mencit diabetes (*Mus musculus*) mengungkapkan infiltrasi sel inflamasi dan degenerasi hidropik. Perubahan struktur histologis hati dipengaruhi oleh jumlah dan jenis senyawa yang masuk ke hati, termasuk pengenalan pare rebus. Hasil statistik mengenai terjadinya degenerasi hepatoseluler menunjukkan perbedaan yang bermakna antar perlakuan. Hal ini cukup membuktikan bahwa rebusan pare memiliki peran yang baik dalam regenerasi hepatosit akibat pemberian aloksan (Rahayu Ratri et al., 2021).

Sebuah studi tahun 2015 oleh Ni Komang Aprilina Widi Saputri menemukan bahwa mengonsumsi aloksan menyebabkan hiperglikemia dengan mencegah glukosa memasuki sel, yang menyebabkan hiperglikemia. Kondisi ini dapat menyebabkan stres oksidatif di berbagai organ, termasuk hati, jantung, otak, dan otot rangka. Stres oksidatif dapat menyebabkan kerusakan oksidatif dan, jika terus-menerus, dapat menyebabkan kerusakan sel hati dan kematian.

Berdasarkan hasil pengamatan preparat histologi hati yang sudah dilakukan telah terjadi kerusakan hati dan tidak terjadi kerusakan hati pada kelompok tersebut: Kontrol negatif (KN) tidak terjadi perubahan/kerusakan gambaran hati yang ditandai dengan adanya hepatosit normal, bentuk vena sentralnya sempurna, intinya selnya teratur dan tidak ada degenerasi karena pada saat perlakuan hanya diberi pakan normal dan minum. Kontrol positif (KF) telah terjadi perubahan/kerusakan gambaran hati yang ditandai adanya degenerasi hidropik, intinya menumpuk, tidak ada hepatosit normal dan bentuk vena sentralnya tidak normal karena pada saat perlakuan diberikan aloksan dan tidak diberikan dosis rebusan buah pare. Kontrol pembanding (KP) terjadi perubahan/kerusakan gambaran hati tapi tidak terlalu banyak yang ditandai dengan adanya hepatosit normal, vena sentral lebih baik dari kontrol positif dan degenerasi yang tidak banyak karena pada saat perlakuan diberikan aloksan dan diberikan glibenklamid. Kelompok perlakuan 1 (KP1) terjadi perubahan/kerusakan gambaran hati yang ditandai adanya degenerasi hidropik pada sel hati dengan tingkat kerusakan mencapai 6-25%. Kelompok perlakuan 2 (KP2) terjadi perubahan/kerusakan gambaran hati yang ditandai adanya degenerasi hidropik pada sel hati dengan tingkat kerusakan

mencapai 0,1-5%. Kelompok perlakuan 3 (KP3) terjadi perubahan/ kerusakan gambaran hati yang ditandai adanya degenerasi hydropik pada sel hati dengan tingkat kerusakan mencapai 0,1-5%. Artinya jika dibandingkan dengan perlakuan pertama, kelompok perlakuan 3 ini lebih baik dalam memperbaiki serta mencegah kerusakan pada sel hati.

Hasil pengamatan preparat histologis hati kelompok kontrol negatif, sel-sel penyusun jaringan hati tersusun secara teratur, tanpa zat toksik atau unsur lain. Degenerasi hidraulik, bentuk atau stasis vena sentral yang abnormal, yaitu oklusi darah vena sentral, diamati pada kontrol komparatif dan kelompok perlakuan dosis 1,2,3 dibandingkan dengan histologi hati kontrol positif. Hal ini terjadi pada kondisi hiperglikemia karena diinduksi oleh aloksan. Pada kondisi hiperglikemia, radikal bebas merusak struktur dan fungsi retikulum endoplasma. Lesi hepatoseluler tipe hati berlemak menyebabkan akumulasi lemak di hepatosit karena penurunan sintesis apoprotein di hati dan penurunan transportasi lemak dari hepatosit (Kim et al., 2019)

Glibenklamid merupakan salah satu turunan sulfonilurea. Mekanisme kerja obat ini adalah berikatan dengan reseptor di pankreas, menutup saluran kalium, kemudian depolarisasi membuka saluran kalsium, dan ion kalsium masuk ke sel beta pankreas untuk merangsang granula insulin menurunkan kadar gula darah (Syalendra et al., 2023)

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Erlina Rustam, Eka Dwi Kautsar Ariadi Ariadi 2019 mengungkapkan bahwa aloksan dikenal sebagai agen penyebab diabetes karena kemampuannya menghancurkan sel-sel penghasil insulin, terutama sel beta pankreas secara selektif. Aloksan adalah senyawa hidrofilik labil yang bentuknya menyerupai glukosa, dan kesamaan aloksan dengan glukosa bertanggung jawab atas penghancuran selektif aloksan. Karena aloksan mirip dengan glukosa, ia dapat masuk ke sitoplasma melalui transporter glukosa (GLUT2) pada membran plasma sel beta pankreas. Dalam proses ini, aloksan memicu respons glikemik bertingkat pada hewan laboratorium, diikuti oleh perubahan proporsional terbalik dalam konsentrasi insulin plasma, dan hasil akhirnya adalah perubahan berurutan dalam struktur sel beta pankreas yang mengarah ke pembelahan sel. Tahap akhir dari proses induksi aloksan yang mana keadaan hiperglikemia diabetik yang menetap setelah degranulasi sel beta pankreas, yang berlangsung kira-kira 24-48 jam setelah pemberian aloksan pada hewan percobaan (Rustam et al., 2019).

Stres oksidatif memainkan peran penting dalam pengembangan dan inisiasi komplikasi kronis diabetes. Sebuah studi oleh (Tangvarasittichai, 2015) menemukan peningkatan yang signifikan dalam produksi radikal teroksidasi lipid peroksida (Hp) di jaringan hati dari tikus diabetes yang tidak diobati, konsisten dengan penurunan aktivitas enzim antioksidan seperti SOD dan CAT dan GSH-PX. Stres oksidatif juga mempengaruhi struktur dan permeabilitas membran sel dan organel intraseluler seperti mitokondria, retikulum endoplasma kasar, pertukaran ion dan sintesis protein, dan diketahui berperan penting dalam mengatur identitas sel matriks ekstraseluler, proliferasi dan migrasi. Ada juga mekanisme pensinyalan dari proses oksidatif (Rustam et al., 2019).

Produksi spesies oksigen reaktif (ROS) juga mempengaruhi lisosom dan DNA seluler, membuatnya rentan terhadap mutasi yang dapat menyebabkan kerusakan toksik dan kematian sel. Gangguan hiperglikemia intraseluler juga dapat mengaktifkan oksidasi adenosin dinukleotida fosfat, yang berperan penting dalam konversi glukosa menjadi sorbitol. Akumulasi sorbitol di lingkungan intraseluler dapat meningkatkan tekanan osmotik dan meningkatkan kematian sel. Aktivasi jalur poliol secara langsung mengurangi produksi enzim antioksidan (GSH-Px) pada pasien diabetes. Ini karena hasil dari proses ini tergantung pada tingkat NADPH yang biasanya berkurang yang dikonsumsi selama konversi glukosa. Menurut sorbitol. Akibatnya, aktivitas antioksidan GSH-PX yang diberikan kepada pasien diabetes dapat dikurangi dengan aktivasi jalur poliol, yang sebagian dapat menjelaskan aktivitas rendah enzim ini di jaringan hati hewan-hewan ini (Rustam et al., 2019).

Selama cedera hati, sel-sel stelata hepatik menjadi teraktivasi dan menjadi miofibroblas fibrosa dan proliferasi, yang menyebabkan penurunan kadar oksida nitrat (NO) dan kematian hepatosit. Semua pensinyalan astrosit dan peristiwa transkripsi mendasari respons fibrotik terhadap cedera hati, dan modulasi pelepasan NO adalah target potensial untuk melindungi hepatosit dari loop umpan balik negatif untuk memblokir peradangan dan cedera hepatoseluler. Penurunan ekspresi Enos pada penyakit hati kronis dapat menurunkan perfusi hati dan mempercepat fibrosis. Oleh karena itu, produksi NO akibat stenosis hati dapat mempertahankan aliran darah arteri dan vena yang normal di hati. Defisiensi NO turunan eNOS memperburuk kerusakan hati, sedangkan ekspresi NO turunan Enos yang berlebihan mencegah kerusakan hati (Rustam et al., 2019).

Menurut studi tahun 2021 oleh Vina Puspitasari dan Nisrina Choerunisa, pare (*Momordica charantia*) merupakan jenis tanaman yang potensial untuk dikembangkan karena memiliki nilai ekonomi yang tinggi sebagai tanaman pangan dan obat tradisional. Pare mengandung flavonoid, polifenol dan saponin. Kandungan buah pare yang bermanfaat untuk menurunkan kadar gula darah adalah karantina, polipeptida insulin dan lektin. Saponin, flavonoid, polifenol dan vitamin C yang terkandung dalam melon bertindak sebagai antioksidan yang melindungi terhadap radikal bebas. Pare menurunkan gula darah dengan menghambat produksi glukosa di hati, melindungi sel B pankreas, meningkatkan sensitivitas insulin, dan mengurangi stres oksidatif.

Karena senyawa flavonoid memiliki efek antioksidan dengan mengais atau menetralkan radikal bebas yang terkait dengan gugus OH fenolik, mereka dapat bertindak sebagai inhibitor *alfa-amilase* dan *alfa-glukosidase* untuk memperbaiki dan mencegah kerusakan sel yang disebabkan oleh peristiwa oksidasi radikal bebas. Mekanisme penurunan kadar gula darah dengan meningkatkan sekresi insulin (Suharyanto dan et al., 2019)

Sekelompok flavonoid, katekin, meningkatkan kadar glikogen hati, meningkatkan kadar glikogen sintase, dan menurunkan kadar glikogen fosfatase. Silivinin dari golongan flavonoid juga memiliki kemampuan untuk menghambat proses glikogenolitik dengan menonaktifkan enzim glukosa-6-fosfatase. Enzim ini terlibat dalam hidrolisis glikogen yang disimpan dalam sel hati selama glikogenolisis (Suharyanto dan et al., 2019).

Hepatosit di hati adalah sel yang sangat aktif dan mudah rusak, tetapi juga mudah memperbaiki diri dengan mitosis untuk menggantikan sel yang rusak. Kerusakan hati dimulai dengan pembengkakan dan degenerasi hati. Oleh karena itu, diperlukan zat yang memulihkan sel-sel hati (Sius et al., 2024).

Penurunan rerata kerusakan sel hati yang terjadi pada mencit perlakuan disebabkan oleh dosis rebusan buah pare yang diberikan tergolong tinggi. KP3 merupakan dosis rebusan yang paling tinggi dalam penelitian ini sehingga kandungan bahan aktif juga tinggi. Semakin tingginya dosis rebusan yang diberikan maka kandungan senyawa aktif juga berpotensi sebagai anti radikal bebas juga semakin tinggi. Rerata kerusakan sel hati pada perlakuan rebusan yang mengalami penurunan juga dapat disebabkan oleh kemampuan sel-sel hati dalam melakukan regenerasi

sel. Regenerasi pada sel hati terjadi sebagai respon penyembuhan akibat senyawa aktif pada rebusan yang diberikan.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat diketahui bahwa rebusan buah pare (*Momordica charantia*) dalam perannya memiliki pengaruh dan efektif memperbaiki kerusakan histologi hati mencit yang diinduksi aloksan. Semakin tinggi dosis konsentrasi buah pare yang diberikan maka semakin tampak dalam memperbaiki kerusakan hati yang terjadi. Terbukti pada setiap kelompok perlakuan masing-masing berbeda nilai reratanya, perbaikan optimal terjadi pada kelompok perlakuan 2 dan 3 dengan dosis 560/760 gr/BB (KP3) dengan nilai rerata 1,25.

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih kami ucapkan kepada rektor institut kesehatan rajawali yang telah memberikan dukungan moral maupun materil kepada penulis.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat konflik kepentingan di dalam penelitian ini.

REFERENSI

- Ayonrinde, O. T. (2021). Historical narrative from fatty liver in the nineteenth century to contemporary NAFLD - Reconciling the present with the past. *JHEP Reports*, 3(3), 100261. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100261>
- Ellingwood, S. S., & Cheng, A. (2018). Biochemical and clinical aspects of glycogen storage diseases. *Journal of Endocrinology*, 238(3), R131-R141. <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0120>
- Kim, S. S., Layton, C., & Bancroft, J. D. (2019). *THEORY AND PRACTICE OF HISTOLOGICAL TECHNIQUES 8th*. Elsevier, China.
- Mohamed, J., Nazratun Nafizah, A. H., Zariyantey, A. H., & Budin, S. B. (2016). Mechanisms of Diabetes-Induced Liver Damage: The role of oxidative stress and inflammation. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 16(2), e132. <https://doi.org/10.18295/SQUMJ.2016.16.02.002>
- Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiological Reviews*, 98(4), 2133. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00063.2017>
- Prawitasari, D. S. (2019). Diabetes Melitus dan Antioksidan. *Keluwih: Jurnal Kesehatan Dan Kedokteran*, 1(1), 47-51. <https://doi.org/10.24123/KESDOK.V1I1.2496>
- Puspitasari, V., & Choerunisa, N. (2021). Kajian Sistematis : Efek Anti Diabetes Buah Pare (*Momordica charantia* Linn.) Terhadap Kadar Glukosa Darah pada Tikus yang Diinduksi Aloksan. *Generics: Journal of Research in Pharmacy*, 1(2), 18-27. <https://doi.org/10.14710/genres.v1i2.11052>

- Rahayu Ratri, P., Yulianti, A., Nur Setia Restuti, A., Studi Gizi Klinik, P., Kesehatan, J., & Negeri Jember, P. (2021). Pengaruh Pemberian Minuman Cokelat (*Theobroma cacao* L.) Terhadap Berat Basah Organ Hati Tikus Diabetes Melitus. *ARTERI: Jurnal Ilmu Kesehatan*, 2(3), 74-79. <https://doi.org/10.37148/ARTERI.V2I3.169>
- Risdiana, N. I. (2016). *Terapi infusa pekat buah pare (Momordica Charantia L.) terhadap kadar glukosa darah dan MDA (Malondialdehyde) pada ginjal tikus putih (Rattus Norvegicus) yang diinduksi aloksan.*
- Rustam, E., Kautsar, E. D., & Ariadi, A. (2019). Pengaruh Pemberian Infusa Teh Hijau Terhadap Kadar SGOT dan SGPT Pada Mencit Diabetes Melitus yang diinduksi Aloksan. *Jurnal Farmasi Higea*, 11(2), 184-194. <https://doi.org/10.52689/HIGEA.V11I2.237>
- Sius, U., Revianty, S., Andriani, D., RS, S., Nurprilinda, M., Dewi, Y. R., Widyawati, R., Manik, S. E., Aini, Khudri, G., Janah, R., Prasetyo, P. D., Putri, B. O., Huda, M., & Basarang, M. (2024). *SITOHISTOTEKNOLOGI*. Eureka Media Aksara.
- Suharyanto dan, E., Wijayanti, N., & Studi Kesehatan Masyarakat Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Teuku Umar, P. (2019). Pengaruh Ekstrak Rebusan Daun *Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A. Gray Terhadap Kadar Glukosa Darah. *BIOTIK: Jurnal Ilmiah Biologi Teknologi Dan Kependidikan*, 7(1), 41-48. <https://doi.org/10.22373/BIOTIK.V7I1.5470>
- Syalendra, A., Andini, A., Iswara, A., Sayekti, F. D. J., Kurniati, I., Farizal, J., Kodariah, L., Tombokan, N., & Tasya, R. (2023). *SITOHISTOTEKNOLOGI TEKNOLOGI LABORATORIUM MEDIK*. EGC.
- Tangvarasittichai, S. (2015). Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 6(3), 456. <https://doi.org/10.4239/WJD.V6.I3.456>
- Tiurma, R. J., & Syahrizal. (2021). Obesitas Sentral dengan Kejadian Hiperglikemia pada Pegawai Satuan Kerja Perangkat Daerah. *Higeia Journal of Public Health Research and Development*, 5(3), 227-238.
- Wahyuningtyas, P., Sitasiwi, A. J., & Mardiaty, M. S. (2018). Hepatosomatic Index (Hsi) Dan Diameter Hepatosit Mencit (*Mus musculus* L.) Setelah Paparan Ekstrak Air Biji Pepaya (*Carica papaya* L.). *Jurnal Biologi*, 7(1), 8-17.