

**“PENGARUH EKSTRAK DAUN PIRDOT (*Saurauia vulcani*
Korth.) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI
JARINGAN PANKREAS PADA TIKUS WISTAR
MODEL DIABETES MELITUS INDUKSI
STREPTOZOTOCIN”**

SKRIPSI



UMSU

Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh :
YEISI NEFRIANTI SURBAKTI
2208260078

**FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA**

MEDAN

2025

**“Pengaruh Ekstrak Daun Pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.)
Terhadap Gambaran Histopatologi Jaringan Pankreas
Pada Tikus Wistar Model Diabetes Melitus
Induksi Streptozotocin”**

**Skripsi Ini Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh
Kelulusan Sarjana Kedokteran**



UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh :
YEISI NEFRIANTI SURBAKTI
2208260078

**FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2025**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertanda tangan di bawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Yeisi Nefrianti Surbakti

NPM : 2208260078

Judul Skripsi : Pengaruh Ekstrak Daun Pirdot (*Saurauia Vulcani* Korth.) Terhadap Gambaran Histopatologi Jaringan Pankreas Pada Tikus Wistar Model Diabetes Melitus Induksi Streptozotocin.

Demikianlah pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 19 Desember 2025



Yeisi Nefrianti Surbakti

HALAMAN PENGESAHAN



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext.
20 Fax. (061) 7363488
Website : fk@umsu.ac.id



HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh:

Nama : Yeisi Nefrianti Surbakti
NPM : 2208260078
Judul : Pengaruh Ekstrak Daun Pirdot (*Saurauia Vulcani* Korth.) Terhadap Gambaran Histopatologi Jaringan Pankreas Pada Tikus Wistar Model Diabetes Melitus Induksi Streptozotocin.

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

DEWAN PENGUJI

Pembimbing,

(Assoc. Prof. Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked.(PA), Sp.PA)

(dr. Rita Juliana Pohan, M.ked(PA), Sp.PA)

Penguji 2

(dr. Arridha Hutami Putri, M.Ked(DV), Sp.DV)

Mengetahui,

Dekan FKIK UMSU

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter FKIK UMSU

(dr. Siti Masliana Siregar, Sp. THT-KL., Subsp.Rino(K))
NIDN: 0106098201

(dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked)
NIDN: 0112098605

Ditetapkan di: Medan
Tanggal: 24 Desember 2025

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Segala puji penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas limpahan rahmat, taufik, dan karunia-nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik. Shalawat dan salam semoga senantiasa tercurah kepada Nabi Muhammad SAW, yang telah menjadi teladan bagi seluruh umat manusia serta memberikan inspirasi bagi penulis dalam melaksanakan penelitian ilmiah sebagai salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas dan Ilmu Kesehatan Muhammadiyah Sumatera Utara.

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini merupakan proses panjang yang tidak terlepas dari berbagai tantangan, hambatan, dan usaha yang berkesinambungan. Tanpa bantuan, dukungan, serta bimbingan dari berbagai pihak, penyelesaian skripsi ini tentu akan jauh lebih sulit dicapai.

1. dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL., Subsp.Rino (K)., selaku Dekan dari Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
2. dr. Rahmanita Sinaga, M.Ked (OG),Sp.OG sebagai Wakil Dekan I Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
3. Dr. dr. Muhammad Edy Syahputra Nasution, M.Ked (ORL-HNS)., Sp. THT-KL selaku Wakil Dekan III Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
4. dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked., selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter dari Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
5. Assoc. Prof. Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked(PA)., Sp.PA., selaku dosen pembimbing skripsi dan dosen pembimbing PKM 2025, terimakasih atas bimbingan dan arahnya untuk penulisan skripsi yang lebih baik dan bimbingannya selama penulis mengikuti seleksi proposal PKM 2025, serta selama penulis menjalani studi di Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
6. dr. Rita Juliana Pohan, M,Ked (PA)., Sp.PA selaku dosen penguji 1, dan dr. Arridha Hutami Putri, M.Ked (DV)., Sp.DV selaku dosen penguji 2 atas bimbingan yang telah diberikan.
7. Cinta pertama dan panutanku, ayahanda tercinta Reno dan ibu tersayang Nurdiana. Tidak ada kata yang mampu menggambarkan sepenuhnya betapa besar pengorbanan, kasih sayang, dan perjuangan ayah dan ibu dalam mendampingi penulis hingga sampai di tahap ini. Setiap langkah dalam perjalanan pendidikan ini tidak akan pernah bisa penulis lalui tanpa doa dan

dukungan dari ayah dan ibu yang senantiasa hadir, baik dalam suka maupun duka. Ayah, terima kasih atas segala kerja kerasmu yang tanpa kenal lelah. Meski ayah hanya menempuh pendidikan sampai tingkat sma, semangat dan tanggung jawab ayah telah menjadi contoh nyata bahwa keberhasilan tidak hanya ditentukan oleh seberapa tinggi pendidikan seseorang, melainkan oleh seberapa besar kemauan untuk berusaha dan berjuang. Dari ayah, penulis belajar arti kesederhanaan, kejujuran, dan keteguhan dalam menghadapi hidup. ayah selalu menjadi sosok yang tidak banyak bicara, tetapi setiap tindakan dan pengorbananmu adalah bentuk cinta yang nyata. Terima kasih karena selalu berusaha memberikan yang terbaik untuk keluarga dan menjadi teladan dalam hal kerja keras serta keikhlasan.

Ibu, terima kasih atas kasih sayang yang tidak pernah berkurang sedikit pun, bahkan di saat penulis sering kali sibuk dan kurang meluangkan waktu. Ibu adalah sosok yang paling sabar, yang tidak pernah lelah memberikan semangat ketika penulis merasa putus asa. Dari ibu, penulis belajar arti kesabaran, ketulusan, dan doa yang tidak pernah putus. ibu selalu menjadi tempat berkeluh kesah, tempat penulis menemukan ketenangan, dan sumber kekuatan untuk terus melangkah. Tidak ada yang bisa menggantikan peran dan kasih seorang ibu yang dengan penuh cinta mengiringi setiap langkah anaknya menuju kesuksesan. Setiap pencapaian yang penulis raih, termasuk selesainya skripsi ini, adalah hasil dari doa-doa ayah dan ibu yang tidak pernah berhenti dipanjatkan siang dan malam. Semua keberhasilan ini tidak hanya milik penulis, tetapi juga milik ayah dan ibu yang selalu menjadi bagian dari setiap prosesnya. Penulis menyadari bahwa tanpa dukungan moral, materi, dan doa dari ayah dan ibu, perjalanan ini tidak akan mudah dijalani.

8. Adik perempuan Lia Surabina Surbakti terima kasih atas keceriaan, perhatian, serta doa yang tidak pernah putus selama penulis menjalani proses penyusunan skripsi ini. Kehadiranmu selalu menjadi sumber semangat dan penguat di saat penulis merasa lelah maupun ragu. Dukungan sederhana yang kamu berikan baik melalui kata-kata, waktu, maupun pengertian telah memberikan arti besar dalam perjalanan panjang ini. Semoga kelak kita dapat terus saling mendukung dalam menggapai cita-cita dan masa depan yang lebih baik.
9. Penulis juga menyampaikan terima kasih kepada sahabat-sahabat penulis Nurkholis Harahap, Assyfa Azzahra Alnaya Siregar, Fabillah Putri Br Bukit, Putri Yuliza Muti'ah, Alda Larasati, Khairunnida, Salwa Yasmin Assalam dan Shafira Salsabilla Anrora, terima kasih atas kehadiran, perhatian, dan dukungan kalian selama penulis menjalani proses panjang penyusunan skripsi ini. Kebersamaan, motivasi, serta bantuan yang kalian berikan baik

dalam bentuk semangat, waktu, maupun nasihat telah menjadi kekuatan besar bagi penulis untuk terus melangkah dan menyelesaikan setiap tahap penelitian. Setiap tawa, cerita, dan dorongan dari kalian menjadi bagian berharga yang turut mengiringi perjalanan akademik ini. Semoga persahabatan ini senantiasa terjaga dan menjadi ikatan yang terus menguatkan hingga di masa mendatang.

10. Pihak laboratorium, abangda Rizky Anovka, S.H., kakanda Triana Neli Putri, S.Si., dan Kakanda Kiki Annisa, S.Si., yang telah banyak membantu dalam proses penelitian untuk menyelesaikan skripsi ini.
11. Seluruh pengajar, civitas akademika, dan staff pegawai FK UMSU atas bimbingan selama perkuliahan, dan yang telah membantu penulis selama penyelesaian skripsi ini.
12. Seluruh rekan sejawat di FK UMSU stambuk 2022 serta seluruh pihak yang tidak bisa disebutkan satu-persatu yang telah membantu serta mendukung sampai terselesaikannya penyusunan skripsi ini.

Demikian skripsi ini dibuat, semoga Allah SWT. senantiasa dalam memberikan rahmat dan karunia-Nya serta membalas semua kebaikan dari pihak yang telah membantu. Penulis mengetahui bahwa masih jauh dari kata sempurna, oleh sebab itu penulis mengharapkan adanya kritik dan saran.

Akhir kata, semoga skripsi ini memberikan manfaat kepada penulis dan pembaca dalam pengembangan ilmu, semoga kita selalu dalam lindungan Allah SWT.Aamiin.

Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Medan, 19 Desember 2025

Yeisi Nefrianti Surbakti

PERNYATAAN PUBLIKASI AKADEMIS

PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, saya
yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Yeisi Nefrianti Surbakti
NPM : 2208260078
Fakultas : Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Non-eksklusif atas skripsi saya yang berjudul: “pengaruh ekstrak daun pirdot (*saurauia vulcani* korth.) terhadap gambaran histopatologi jaringan pankreas pada tikus wistar model diabetes melitus induksi streptozotocin” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Non-eksklusif ini Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan
Pada tanggal : 19 Desember 2025

Yang menyatakan



Yeisi Nefrianti Surbakti

ABSTRAK

Pendahuluan : Diabetes Melitus merupakan gangguan metabolik kronik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat penurunan fungsi sel β pada pulau *Langerhans* pankreas. Streptozotocin sering digunakan untuk menginduksi kerusakan pulau *Langerhans* sehingga menyerupai kondisi diabetes melitus. Daun Pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) merupakan tanaman lokal Sumatera Utara yang memiliki kandungan *alkaloid, flavonoid, saponin, steroid* atau *triterpenoid* yang berpotensi sebagai antioksidan, anti-inflamasi, dan antidiabetes. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun pirdot terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus Wistar model diabetes melitus yang diinduksi oleh Streptozotocin. **Metode :** Penelitian eksperimental laboratorium ini menggunakan 25 ekor tikus Wistar jantan yang dibagi menjadi lima kelompok yaitu kontrol negatif, kontrol positif (STZ 35 mg/kgBB), perlakuan 1 (STZ + Metformin 50 mg/kgBB), perlakuan 2 (STZ + ekstrak Daun Pirdot 250 mg/kgBB), dan perlakuan 3 (STZ + ekstrak Daun Pirdot 500 mg/kgBB). Setelah periode perlakuan selama dua minggu, pankreas diambil untuk pemeriksaan histopatologi menggunakan pewarnaan *Hematoksilin-Eosin*. Parameter yang dinilai meliputi kongesti, vakuolisasi, nekrosis, serta skor luas kerusakan pulau *Langerhans* menggunakan skoring dan aplikasi ImageJ. Analisis data dilakukan menggunakan uji *Kruskal–Wallis* dan *Mann–Whitney*. **Hasil :** Kelompok kontrol positif menunjukkan peningkatan kongesti, vakuolisasi, dan nekrosis yang signifikan dibandingkan kelompok kontrol negatif. Kelompok perlakuan ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.), khususnya dosis 500 mg/kgBB, menunjukkan perbaikan struktur histopatologis pulau *langerhans* berupa penurunan derajat kerusakan pulau *Langerhans*, berkurangnya vakuolisasi, serta peningkatan luas pulau *Langerhans* dibandingkan kontrol positif. Terdapat perbedaan signifikan antar kelompok ($p < 0,05$). **Kesimpulan :** Ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) memiliki efek protektif dan restoratif terhadap jaringan pankreas tikus Wistar model diabetes melitus induksi Streptozotocin. Dosis 500 mg/kgBB menunjukkan perbaikan histopatologi paling optimal, sehingga berpotensi dikembangkan sebagai terapi herbal pendamping diabetes melitus.

Kata kunci : Daun Pirdot, Histopatologi Pankreas, Diabetes Melitus, Streptozotocin (STZ).

ABSTRACT

Introduction : *Diabetes Mellitus is a chronic metabolic disorder characterized by hyperglycemia resulting from impaired β -cell function in the pancreatic islets of Langerhans. Streptozotocin is commonly used to induce damage to the islets of Langerhans, thereby mimicking diabetic conditions. Pirdot leaves (Saurauia vulcani Korth.) are a local plant from North Sumatra containing alkaloids, flavonoids, saponins, steroids, and triterpenoids, which have potential antioxidant, anti-inflammatory, and antidiabetic properties. This study aimed to determine the effect of pirdot leaf extract on the pancreatic histopathological features of Streptozotocin-induced diabetic Wistar rats. Methods :* This laboratory experimental study involved 25 male Wistar rats divided into five groups: negative control, positive control (STZ 35 mg/kgBW), treatment 1 (STZ + Metformin 50 mg/kgBW), treatment 2 (STZ + pirdot leaf extract 250 mg/kgBW), and treatment 3 (STZ + pirdot leaf extract 500 mg/kgBW). After a two-week treatment period, pancreatic tissues were collected for histopathological examination using Hematoxylin–Eosin staining. Parameters assessed included congestion, vacuolization, necrosis, and the extent of islet damage using a scoring system and ImageJ software. Data were analyzed using the Kruskal–Wallis and Mann–Whitney tests. Results : The positive control group showed a significant increase in congestion, vacuolization, and necrosis compared to the negative control group. Treatment with pirdot leaf extract (Saurauia vulcani Korth.), particularly at a dose of 500 mg/kgBW, demonstrated improvement in the histopathological structure of the islets of Langerhans, characterized by a reduced degree of islet damage, decreased vacuolization, and increased islet area compared to the positive control group. A significant difference was observed among groups ($p < 0.05$). Conclusion : Pirdot leaf extract (Saurauia vulcani Korth.) exhibits protective and restorative effects on pancreatic tissue in Streptozotocin-induced diabetic Wistar rats. The 500 mg/kgBW dose showed the most optimal histopathological improvement, indicating its potential as an adjunctive herbal therapy for diabetes mellitus.

Keywords : *Pirdot leaf, Pancreatic Histopathology, Diabetes Mellitus, Streptozotocin (STZ)*

DAFTAR ISI

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
PERNYATAAN PUBLIKASI AKADEMIS.....	vii
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum	4
1.3.2. Tujuan Khusus	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1. Bagi Peneliti.....	5
1.4.2. Bagi Masyarakat	5
1.4.3. Bagi Bidang Ilmu Kedokteran	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Diabetes Melitus	6
2.1.1. Definisi Diabetes Melitus.....	6
2.1.2. Etiologi dan Patofisiologi Diabetes Melitus.....	6
2.1.3. Faktor Risiko Diabetes Melitus.....	7

2.1.4. Penegakan Diagnosis Diabetes Melitus	7
2.1.5. Komplikasi Diabetes Melitus	8
2.2. Organ Pankreas	9
2.2.1. Anatomi Organ Pankreas.....	9
2.2.2. Histologi Organ Pankreas.....	10
2.2.3. Histopatologi Organ Pankreas pada Diabetes Melitus	11
2.3. Daun Pirdot (<i>Saurauia vulcani</i> Korth.)	13
2.3.1. Klasifikasi Daun Pirdot (<i>Saurauia vulcani</i> Korth.).....	13
2.3.2. Klasifikasi Daun Pirdot (<i>Saurauia vulcani</i> Korth.).....	14
2.4. Streptozotocin Menginduksi Hiperglikemia.....	14
2.5. Metformin.....	15
2.6. Hubungan Daun Pirdot (<i>Saurauia vulcani</i> Korth.) dan Organ Pankreas Tikus Wistar Diabetes Melitus yang Diinduksi Streptozotocin	15
2.7. Kerangka Teori	17
2.8. Kerangka Konsep	18
BAB 3 METODE PENELITIAN	19
3.1. Definisi Operasional	19
3.2. Jenis dan Rancangan Penelitian.....	20
3.3. Tempat dan Waktu Penelitian	21
3.3.1. Waktu Penelitian.....	21
3.4. Populasi dan Sampel Penelitian.....	21
3.4.1. Populasi Penelitian	21
3.4.2. Sampel Penelitian.....	22
3.4.3. Kriteria Inklusi :	23
3.4.4. Kriteria Eksklusi :	23
3.5. Metode Pengumpulan Data	23
3.5.1. Bahan dan Alat Penelitian	23
3.5.2. Pembuatan Ekstrak Daun Pirdot (<i>Saurauia vulcani</i> Korth.)....	24
3.5.3. Fitokimia Daun Pirdot (<i>Saurauia vulcani</i> Korth.)	24
3.6. Cara Melakukan Penelitian.....	25

3.6.1. Pengurusan Etika.....	25
3.6.2. Aklimatisasi Tikus.....	25
3.6.3. Perlakuan Hiperglikemia pada Tikus Wistar.....	25
3.6.4. Tahap Terminasi Tikus	26
3.6.5. Tahap Isolasi Organ.....	26
3.6.6. Pembuatan Preparat Histopatologi Pankreas.....	26
3.7. Pemeriksaan Gambaran Histopatologi Preparat Pankreas Tikus.....	29
3.7.1 Penilaian Preparat Histopatologi Pankreas :	29
3.7.2 Langkah – Langkah Penggunaan Aplikasi <i>Imagej</i> :.....	30
3.8. Metode Analisis Data.....	32
3.8.1. Pengolahan Data.....	32
3.8.2. Analisa Data	32
3.9. Alur Penelitian.....	33
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	34
4.1. Hasil Penelitian.....	34
4.1.1. Uji Fitokimia Ekstrak Daun Pirdot (<i>Saurauia vulcani</i> Korth.)	34
4.1.2. Hasil Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah Pada Tikus Wistar yang Diinduksi Streptozotocin	34
4.1.3. Gambaran Histopatologi Pankreas, Skoring Pankreas dan Perhitungan Luas Pulau <i>Langerhans</i> Masing – Masing Kelompok	36
4.2. Analisis Data.....	43
4.3. Pembahasan	49
4.3.1. Uji Fitokimia Ekstrak Daun Pirdot (<i>Saurauia Vulcani</i> Korth.)	49
4.3.2. Hasil Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah pada Tikus Wistar yang Diinduksi Streptozotocin	50
4.3.3. Gambaran Histopatologi Pankreas, Skoring Pankreas dan Perhitungan Luas Pulau <i>Langerhans</i> Masing – Masing Kelompok	51

4.3.4. Pembahasan Mengenai Analisis Data pada Masing – Masing Kelompok.....	53
4.4. Keterbatasan Penelitian	57
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN.....	58
5.1. Kesimpulan.....	58
5.2. Saran.....	58
DAFTAR PUSTAKA	60
LAMPIRAN.....	66

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Anatomi Pankreas.....	10
Gambar 2.2 Histologi Pankreas	11
Gambar 2.3 Kongesti (panah merah), vakuolisasi (panah hitam)	13
Gambar 2.4 Daun Pirdot (Saurauia vulcani korth.)	13
Gambar 2.5 Kerangka Teori	17
Gambar 2.6 Kerangka Konsep	18
Gambar 3.1 Alat <i>Blocking / Casting</i>	27
Gambar 3.2 <i>Mikrotom Rotary</i>	27
Gambar 3.3 <i>Waterbath</i>	28
Gambar 3.4 Alur Penelitian	33
Gambar 4.1 Kontrol Negatif	37
Gambar 4.2 Kontrol Positif	37
Gambar 4.3 Perlakuan 1	38
Gambar 4.4 Perlakuan 2	38
Gambar 4.5 Perlakuan 3	39

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus	8
Tabel 2.2 Diagnosis Diabetes dan Prediabetes.....	8
Tabel 3.1 Definisi Operasional	19
Tabel 3.2 Waktu Penelitian.....	21
Tabel 4.1 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Daun Pirdot (<i>Saurauia vulcani</i> Korth.)	34
Tabel 4.2 Hasil Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah Hari Ke Tiga Setelah Diinduksi Streptozotocin	35
Tabel 4.3 Hasil Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah Hari Ke Tujuh Setelah Diinduksi Streptozotocin.....	36
Tabel 4.4 Data Skoring Kerusakan Pulau <i>Lengerhans</i> Pankreas Tikus Wistar Kontrol Negatif	40
Tabel 4.5 Data Skoring Kerusakan Pulau <i>Lengerhans</i> Pankreas Tikus Wistar Kontrol Positif.....	40
Tabel 4.6 Data Skoring Kerusakan Pulau <i>Lengerhans</i> Pankreas Tikus Wistar Perlakuan 1.....	40
Tabel 4.7 Data Skoring Kerusakan Pulau <i>Lengerhans</i> Pankreas Tikus Wistar Perlakuan 2.....	40
Tabel 4.8 Data Skoring Kerusakan Pulau <i>Lengerhans</i> Pankreas Tikus Wistar Perlakuan 3.....	41
Tabel 4.9 Data Persentase Kerusakan Pulau <i>Lengerhans</i> Pankreas Tikus Wistar Kontrol Negatif	41
Tabel 4.10 Data Persentase Kerusakan Pulau <i>Langerhans</i> Pankreas Tikus Wistar Kontrol Positif.....	42
Tabel 4.11 Data Persentase Kerusakan Pulau <i>Langerhans</i> Pankreas Tikus Wistar Perlakuan 1.....	42
Tabel 4.12 Data Persentase Kerusakan Pulau <i>Langerhans</i> Pankreas Tikus Wistar Perlakuan 2.....	42
Tabel 4.13 Data Persentase Kerusakan Pulau <i>Langerhans</i> Pankreas Tikus Wistar perlakuan 3.....	43
Tabel 4.14 Mean Dari Luas Pulau <i>Langerhans</i>	43

Tabel 4.15 Uji Normalitas	43
Tabel 4.16 Tes Homogenitas	44
Tabel 4.17 Uji <i>Kruskal-Wallis</i>	46
Tabel 4.18 Uji <i>Mann-Whitney U</i>	46

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 <i>Ethical Clearence</i>	66
Lampiran 2 Uji Hewan Coba	67
Lampiran 3 Uji Histopatologi	68
Lampiran 4 Identifikasi Tanaman	69
Lampiran 5 Dokumentasi Penelitian.....	70
Lampiran 6 Analisis Data.....	77

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) adalah kondisi kronis yang ditandai dengan kadar glukosa darah yang tinggi akibat penurunan kapasitas pankreas dalam menghasilkan insulin atau ketidakefektifan tubuh dalam memanfaatkan insulin yang telah diproduksi secara optimal.¹ Berdasarkan kasus diabetes melitus dari *Internasional Diabetes Federation* (IDF) jumlah kasus diabetes melitus di dunia pada tahun 2017 mencapai 422 juta orang, dan pada tahun 2021 penyakit diabetes melitus mengalami peningkatan mencapai 463 juta orang, dan jumlah kasus diabetes melitus diperkirakan akan terus bertambah sekitar 629 juta kasus pada tahun 2045, hal ini menengaskan bahwa diabetes melitus menjadi ancaman besar dalam sistem kesehatan masyarakat global.²

Diabetes melitus berpotensi menimbulkan beragam komplikasi akut maupun kronis yang memengaruhi kualitas hidup penderitanya. Ada salah satu organ penting yang terdampak langsung dalam pathogenesis diabetes melitus adalah pankreas, khususnya pada bagian pulau *Langerhans* yang mengandung sel-sel endokrin. Di antara sel-sel tersebut, sel β pankreas berfungsi memproduksi hormon insulin, yang berperan penting dalam pengaturan kadar glukosa darah. Pada kondisi diabetes melitus, terutama tipe 1 atau diabetes melitus tipe 2 akibat agen toksik, terjadi kerusakan atau disfungsi sel β yang menyebabkan menurunnya produksi insulin. Hiperglikemia kronis menyebabkan stres oksidatif, di mana terjadi peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang bersifat toksik terhadap sel β pada pulau *Langerhans*. Proses ini berujung pada nekrosis sel, peradangan, hingga perubahan arsitektur jaringan pankreas secara histologis.^{3,4}

Pengobatan diabetes melitus selama ini dapat dilakukan dengan terapi antidiabetes, mengonsumsi obat diabetes melitus seperti metformin, mencoba pengobatan alternatif, dan juga menjalani operasi,⁵ Meskipun terapi farmakologis mampu meredakan gejala dan keluhan, penggunaan obat-obatan tersebut dalam jangka panjang berpotensi menimbulkan efek samping yang merugikan bagi

kesehatan.⁶

Metformin berperan dalam mengatur produksi insulin pada hati dan otot, namun tidak memberikan pengaruh langsung terhadap sel beta pankreas. Akibatnya, pankreas tetap mengalami kerusakan yang disebabkan oleh stres oksidatif sehingga dalam penelitian ini metformin digunakan sebagai perlakuan pada tikus Wistar untuk membandingkan antara obat diabetes melitus dan daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) yang dapat memperbaiki pulau *Langerhans* pankreas dengan pemberian dosis metformin 50 mg/kgBB secara intraperitoneal.⁷

Meningkatnya angka kejadian diabetes melitus mendorong perlunya upaya intensif dalam mengidentifikasi berbagai alternatif pengobatan berbasis herbal yang berasal dari tumbuhan, sehingga dapat dimanfaatkan secara luas oleh masyarakat. Salah satu tanaman yang memiliki potensi besar sebagai sumber obat herbal namun masih jarang diteliti secara mendalam di laboratorium adalah daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.).⁸

Daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) adalah tanaman endemik dari Sumatera Utara yang telah digunakan secara empiris oleh masyarakat sebagai pengobatan herbal untuk penyakit diabetes melitus dan gangguan metabolik lainnya. Daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) diketahui mengandung berbagai senyawa aktif, antara lain *flavonoid*, *saponin*, *tanin*, *fenol*, dan *triterpenoid*, yang memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan antidiabetik.⁹ Beberapa studi pra-klinis menunjukkan bahwa ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) mampu menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan ekspresi insulin.¹⁰

Selain menurunkan kadar glukosa darah, ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) juga menunjukkan potensi protektif terhadap pankreas, khususnya pada sel β pulau *Langerhans* yang berperan penting dalam sekresi insulin. Pada kondisi hiperglikemia kronik, peningkatan stres oksidatif menjadi salah satu penyebab utama kerusakan struktural dan fungsional sel β , yang pada akhirnya memperparah kondisi diabetes melitus. Ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) diketahui mengandung *flavonoid*, *triterpenoid*, dan senyawa *fenolik* yang menunjukkan potensi aktivitas antioksidan serta antiinflamasi yang kuat. Pada sebuah studi sebelumnya pemberian ekstrak etanol daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) pada

tikus hiperglikemik yang diinduksi Streptozotocin secara signifikan meningkatkan ekspresi insulin serta memperbaiki morfologi pulau *Langerhans*. Efek ini berkaitan erat dengan kemampuan senyawa aktif dalam ekstrak untuk menurunkan kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS).¹¹

Lebih lanjut, pada penelitian sebelumnya tikus diabetes melitus mengindikasikan bahwa ekstrak daun pirdot (*saurauia vulcani* korth.) dapat memulihkan struktur pulau *Langerhans*, ditandai dengan peningkatan jumlah dan ukuran sel β . Hal ini menunjukkan potensi regeneratif ekstrak terhadap jaringan endokrin pankreas yang mengalami kerusakan akibat hiperglikemia dan toksisitas obat induksi. Kedua studi tersebut memperkuat dugaan bahwa ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) tidak hanya berperan sebagai agen penurun glukosa darah, tetapi juga sebagai agen histoprotektif yang dapat mempertahankan dan meregenerasi sel β pankreas. Potensi ini menjadikan daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) sebagai kandidat terapi herbal yang menjanjikan dalam pengelolaan diabetes melitus secara lebih menyeluruh, termasuk perbaikan fungsi dan struktur pankreas.¹²

Salah satu aspek penting dalam penggunaan ekstrak herbal adalah pemilihan dosis yang tepat dan aman. Pada berbagai studi praklinis, ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) telah diuji dalam rentang dosis yang bervariasi, dengan hasil yang menunjukkan efektivitas dan keamanan yang menjanjikan. Dosis 200 mg/kgBB banyak digunakan sebagai dosis minimal yang efektif untuk menurunkan kadar glukosa darah serta meningkatkan ekspresi insulin dan aktivitas enzim antioksidan pada tikus model diabetes melitus yang diinduksi Streptozotocin.¹¹ Sementara itu, dosis 500 mg/kg BB juga sering digunakan sebagai dosis tinggi yang tetap aman, dan bahkan menunjukkan efek regeneratif terhadap struktur histologi pankreas, terutama sel β pada pulau *Langerhans*.¹² Oleh karena itu, dalam penelitian ini dipilih dua dosis yaitu 250 mg/kgBB dan 500 mg/kgBB untuk mengevaluasi potensi efek terapeutik ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) tidak hanya dalam menurunkan hiperglikemia, tetapi juga dalam memperbaiki jaringan pankreas yang mengalami kerusakan akibat Diabetes melitus.^{11,12}

Model hewan coba menggunakan tikus Wistar yang diinduksi dengan Streptozotocin merupakan metode yang valid dan banyak digunakan untuk mensimulasikan kerusakan pankreas pada diabetes melitus. Streptozotocin bekerja dengan merusak DNA sel β pankreas secara selektif melalui mekanisme alkilasi, sehingga menyebabkan defisiensi insulin dan kondisi hiperglikemia. Melalui pendekatan ini, efek protektif atau terapeutik dari suatu agen dapat dievaluasi secara objektif melalui pemeriksaan histopatologi jaringan pankreas.¹³

Berdasarkan latar belakang tersebut, Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengevaluasi pengaruh ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) terhadap gambaran histopatologi jaringan pankreas pada tikus Wistar dengan model diabetes melitus yang diinduksi Streptozotocin. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah dalam pengembangan terapi berbasis herbal yang tidak hanya menurunkan kadar glukosa darah, tetapi juga memperbaiki struktur dan fungsi pankreas secara histologis.

1.2. Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah dari penelitian ini adalah bagaimana pengaruh ekstrak daun pirdot (*saurauia vulcani* korth.) terhadap gambaran histopatologi jaringan pankreas pada tikus Wistar model diabetes melitus induksi Streptozotocin?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) terhadap gambaran histopatologi jaringan pankreas, khususnya pada pulau *Langerhans*, pada tikus Wistar model diabetes melitus yang diinduksi dengan Streptozotocin.

1.3.2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus dalam Riset ini adalah :

1. Membandingkan pengaruh pemberian ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dengan dosis 250 mg/kgBB dan 500 mg/kgBB terhadap kerusakan pulau *Langerhans* pankreas pada tikus Wistar yang diinduksi Streptozotocin.
2. Menilai pengaruh pemberian ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) terhadap kerusakan pulau *Langerhans* pankreas pada tikus Diabetes berupa

penilaian pada Tingkat kongesti, vakuolisasi, dan nekrosis, antara kelompok kontrol dan pada kelompok yang diberikan perlakuan berupa ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* korth.).

3. Menilai pengaruh pemberian ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* korth.) terhadap morfologi pulau *Langerhans* yaitu luas kerusakan pulau *Langerhans*.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Bagi Peneliti

Penelitian ini memberikan kesempatan untuk peneliti yang manfaatnya dapat mengembangkan kemampuan dalam melakukan riset eksperimental *in vivo*, khususnya dalam bidang farmakologi dan histopatologi. Peneliti juga memperoleh pengalaman dalam proses ekstraksi tanaman herbal, induksi hewan coba, dan teknik analisis jaringan, yang dapat menjadi bekal penting dalam riset lanjutan dan dunia akademik.

1.4.2. Bagi Masyarakat

Penelitian ini berpotensi memberikan informasi ilmiah mengenai pemanfaatan tanaman lokal, khususnya daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.), sebagai alternatif terapi herbal untuk diabetes melitus. Jika terbukti efektif, hasil penelitian ini dapat mendorong pemanfaatan obat tradisional yang lebih aman, terjangkau, dan berbasis bukti, sehingga dapat meningkatkan akses pengobatan di kalangan masyarakat luas.

1.4.3. Bagi Bidang Ilmu Kedokteran

Penelitian ini memberikan kontribusi dalam pengembangan ilmu kedokteran, khususnya dalam bidang farmakologi eksperimental dan histopatologi pankreas. Hasil penelitian ini dapat menjadi dasar ilmiah bagi pengembangan fitofarmaka dari tanaman herbal asli Indonesia, serta dijadikan sebagai salah satu bahan bacaan atau referensi untuk penelitian selanjutnya.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Diabetes Melitus

2.1.1. Definisi Diabetes Melitus

Diabetes melitus diklasifikasikan menjadi dua jenis, salah satunya adalah diabetes melitus tipe 1 yang terjadi akibat respons autoimun terhadap protein pada sel-sel pulau pankreas.⁵

Diabetes melitus tipe 2 merupakan kelompok gangguan metabolisme karbohidrat yang ditandai oleh kondisi hiperglikemia kronis, yang timbul akibat gangguan pada sekresi insulin, aktivitas insulin, atau kombinasi keduanya. Kelainan metabolik yang terjadi pada diabetes melitus ini dapat disebabkan oleh rendahnya produksi insulin atau adanya resistensi insulin pada jaringan target.¹⁴

Diabetes melitus juga ditandai oleh keadaan hiperglikemia yang muncul akibat ketidakseimbangan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein, yang berujung pada gangguan sekresi insulin, fungsi insulin, atau keduanya.¹⁵

2.1.2. Etiologi dan Patofisiologi Diabetes Melitus

Pada diabetes melitus tipe I, sel beta pankreas mengalami kerusakan akibat proses autoimun sehingga tubuh tidak mampu memproduksi insulin. Hiperglikemia puasa terjadi karena peningkatan produksi glukosa oleh hati yang tidak dapat dikendalikan. Selain itu, glukosa yang berasal dari makanan tetap berada dalam sirkulasi darah dan menyebabkan hiperglikemia postprandial, karena tidak dapat disimpan dengan efektif di hati. Ketika konsentrasi glukosa darah meningkat hingga melebihi kapasitas reabsorpsi ginjal, sebagian glukosa yang telah difiltrasi tidak dapat diserap kembali sehingga terbuang melalui urine (glukosuria). Ekskresi glukosa yang berlebihan ini juga menarik cairan serta elektrolit, sehingga menimbulkan diuresis osmotik. Kehilangan cairan yang signifikan kemudian memicu peningkatan frekuensi buang air kecil (poliuria) dan rasa haus yang berlebihan (polidipsia).⁵

Diabetes melitus Tipe 2 terjadi akibat kombinasi antara resistensi insulin dan penurunan fungsi sel β pankreas. Pada tahap awal, insulin masih diproduksi dalam jumlah cukup, namun jaringan tubuh seperti otot, hati, dan lemak tidak merespons

insulin secara normal. Akibatnya, glukosa tidak dapat diserap oleh sel dan tetap berada dalam sirkulasi darah (hiperglikemia). Untuk mengatasi hal ini, pankreas meningkatkan produksi insulin. Namun, bila berlangsung lama, sel β akan mengalami stres dan kerusakan, sehingga sekresi insulin menjadi tidak adekuat.

Selain itu, jaringan adiposa pada penderita obesitas menghasilkan sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6 yang memperparah resistensi insulin dan memicu inflamasi sistemik. Hati tetap melakukan glukoneogenesis meskipun kadar glukosa sudah tinggi, sehingga memperparah hiperglikemia. Gabungan dari resistensi insulin, gangguan sekresi insulin, dan proses inflamasi ini menyebabkan gangguan metabolisme kronik yang dapat memicu komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular jika tidak ditangani secara adekuat.^{16,17}

2.1.3. Faktor Risiko Diabetes Melitus

Faktor risiko terjadinya diabetes melitus dikelompokkan menjadi dua kategori, yaitu faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan yang tidak dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi meliputi hipertensi, obesitas, dislipidemia, kurangnya aktivitas fisik, serta pola konsumsi makanan yang tidak sehat dan tinggi glukosa. Sementara itu, faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi mencakup jenis kelamin, usia, riwayat keluarga dengan diabetes melitus, ras, etnis, serta riwayat diabetes melitus gestasional.¹⁸

2.1.4. Penegakan Diagnosis Diabetes Melitus

Penetapan diagnosis diabetes melitus ditentukan melalui evaluasi kadar glukosa darah, pemeriksaan yang direkomendasikan adalah pengukuran glukosa menggunakan metode enzimatik dengan sampel plasma dari darah vena. Untuk kebutuhan pemantauan terapi atau pengobatan, pengukuran kadar glukosa darah dapat dilakukan menggunakan glukometer.

Penderita diabetes melitus dapat memperlihatkan beragam manifestasi klinis. Kecurigaan terhadap penyakit ini perlu dipertimbangkan apabila ditemukan gejala klasik seperti peningkatan frekuensi berkemih (poliuria), rasa haus yang berlebih (polidipsia), peningkatan nafsu makan (polifagia), serta penurunan berat badan tanpa penyebab yang jelas. Selain itu, keluhan lain yang sering muncul meliputi mudah merasa lelah, sensasi kesemutan, dan gangguan penglihatan.¹⁹

Tabel 2.1 Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus

Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2-jam setelah tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik.
Atau
Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh <i>National Glycohaemoglobin Standarization Program</i> (NGSP).

Tabel 2.2 Diagnosis Diabetes dan Prediabetes

	HbA1c (%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	$\geq 6,5$	≥ 126	≥ 200
Pre-Diabetes	5,7-6,4	100-125	140-199
Normal	$<5,7$	70-99	70-139

2.1.5. Komplikasi Diabetes Melitus

Diabetes Melitus merupakan gangguan metabolik yang terjadi akibat abnormalitas pada produksi maupun efektivitas kerja insulin, yaitu hormon yang dihasilkan oleh sel beta pankreas dan berperan dalam pengaturan kadar glukosa darah. Pada diabetes melitus tipe 1, respons autoimun menyebabkan kerusakan dan destruksi sel beta pankreas, sedangkan pada diabetes melitus tipe 2 terjadi resistensi insulin yang disertai dengan penurunan fungsi sel beta secara progresif. Defisiensi insulin yang muncul sebagai akibat proses tersebut menimbulkan hiperglikemia kronis, yang menjadi faktor utama pemicu berbagai komplikasi

Komplikasi mikrovaskuler, seperti retinopati, nefropati, dan neuropati diabetik, muncul akibat kerusakan pembuluh darah kecil karena paparan glukosa yang terus-menerus.²⁰ Dan komplikasi makrovaskular seperti penyakit jantung iskemik, stroke, dan gangguan pembuluh darah perifer, disebabkan oleh proses aterosklerosis yang dipercepat pada pembuluh darah besar. Oleh karena itu, disfungsi pankreas, khususnya pada sel beta, memainkan peran kunci dalam memicu hiperglikemia yang menjadi dasar terbentuknya komplikasi vaskular pada diabetes melitus.²¹

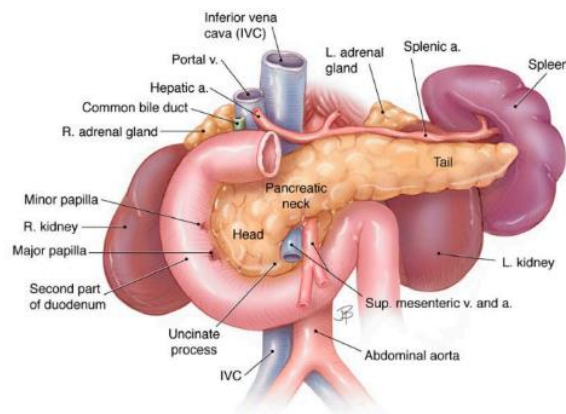
2.2. Organ Pankreas

2.2.1. Anatomi Organ Pankreas

Pankreas merupakan organ yang terletak secara retroperitoneal di bagian atas abdomen, membentang secara horizontal pada regio epigastrium dari lengkungan duodenum hingga mencapai hilus limpa. Secara struktural, pankreas terdiri atas empat bagian utama, yaitu kepala (caput), leher (collum), badan (corpus), dan ekor (cauda). Kepala pankreas berada dalam lekukan duodenum, sedangkan ekornya menjulur ke arah limpa di kuadran kiri atas abdomen.

Pankreas memiliki peran ganda, yaitu sebagai kelenjar eksokrin dan endokrin. Fungsi eksokrin dijalankan oleh sel-sel asinus yang memproduksi enzim pencernaan seperti amilase, lipase, dan protease, yang dialirkan ke duodenum melalui duktus pankreatikus utama (ductus Wirsung). Fungsi endokrin pankreas dijalankan oleh pulau-pulau *Langerhans*, yang menghasilkan hormon seperti insulin, glukagon, somatostatin, dan polipeptida pankreas yang berperan penting dalam pengaturan glukosa darah serta menjaga keseimbangan metabolik.

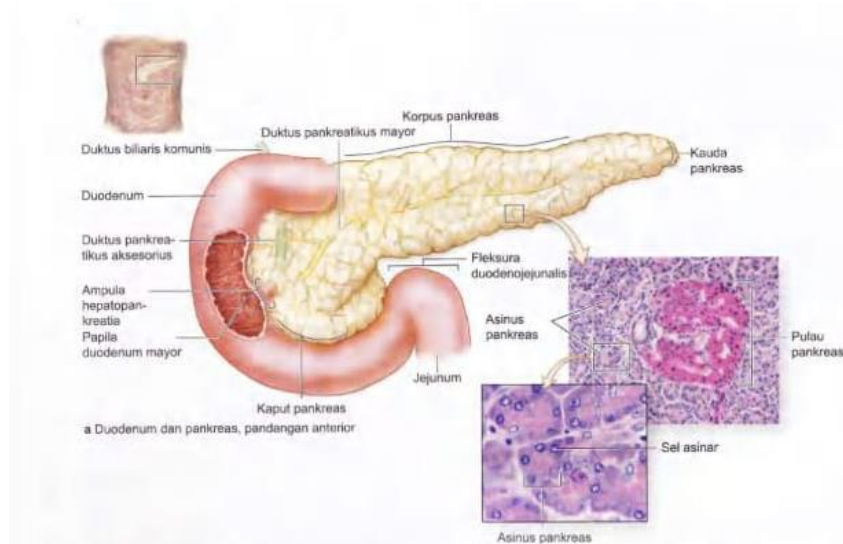
Vaskularisasi pankreas terutama disuplai oleh arteri lienalis serta arteri pankreatik duodenalis superior dan inferior, sementara aliran darah vena dialirkan ke sistem porta hepatis. Pengetahuan yang komprehensif tentang anatomi pankreas sangat penting dalam penegakan diagnosis dan terapi penyakit pankreas seperti pankreatitis, neoplasma pankreas, dan gangguan metabolik seperti Diabetes melitus.²²



Gambar 2.1 Anatomi Pankreas

2.2.2. Histologi Organ Pankreas

Secara umum, pankreas tersusun atas dua komponen histologis utama, yaitu bagian eksokrin dan endokrin. Komponen eksokrin terdiri dari sel-sel asinus serosa yang menghasilkan enzim pencernaan seperti *amilase*, *lipase*, dan *protease*. Sel-sel asinus ini berbentuk piramidal dengan inti bulat di bagian basal dan sitoplasma basofilik, tersusun dalam lobulus dan bermuara ke dalam sistem duktus, mulai dari duktus interkalar hingga duktus pankreatikus utama (Wirsung). Sementara itu, komponen endokrin pankreas tersusun atas pulau-pulau *Langerhans*, yang tersebar di seluruh parenkim dan tampak lebih terang dalam pewarnaan hematoksilin-eosin (H&E). Pulau ini terdiri dari beberapa jenis sel, di antaranya: sel alfa yang memproduksi glukagon, sel beta yang mensintesis insulin, sel delta yang menghasilkan somatostatin, serta sel p yang menghasilkan polipeptida pankreas. Interaksi antara bagian eksokrin dan endokrin tidak hanya mendukung fungsi pencernaan dan metabolisme glukosa, tetapi juga memiliki peran penting dalam menjaga homeostasis tubuh secara keseluruhan.²³ Pada kelompok kontrol negatif, struktur histologis pankreas tampak normal. Pulau *Langerhans* memiliki batas yang jelas.²⁴



Gambar 2.2 Histologi Pankreas

2.2.3. Histopatologi Organ Pankreas pada Diabetes Melitus

Pada penderita dengan diabetes melitus, terjadi perubahan struktur mikroskopis yang mencolok pada jaringan pankreas, terutama di bagian endokrin. Diabetes melitus, kerusakan lebih bersifat progresif dan degeneratif, ditandai dengan penyusutan jumlah dan ukuran pulau *Langerhans*, kongesti, vakuolisasi sitoplasma serta nekrosis sel β pulau *Langerhans*.²⁵

Menurut penelitian sebelumnya kongesti merujuk pada akumulasi darah dalam lumen kapiler atau vena kecil, yang terjadi akibat gangguan aliran balik vena atau peningkatan permeabilitas vaskular. Secara mikroskopis, kongesti ditandai dengan pelebaran pembuluh darah dan banyaknya eritrosit yang memenuhi lumen. Derajat kongesti dibagi sebagai berikut:

- 1) 0% (normal) : tidak tampak pelebaran pembuluh atau penumpukan eritrosit, lumen vaskular bersih.
- 2) 25% (ringan) : hanya beberapa pembuluh darah yang mengalami pelebaran dengan sedikit eritrosit.
- 3) 50% (sedang) : setengah dari lapang pandang memperlihatkan pembuluh darah yang melebar dan penuh eritrosit.
- 4) 75% (berat) : sebagian besar area menunjukkan kongesti luas dan masif.
- 5) 100% (sangat berat) : hampir seluruh lobulus pankreas mengalami kongesti berat; seluruh pembuluh tampak melebar dan penuh eritrosit.²⁶

Vakuolisasi adalah perubahan subseluler akibat stres metabolik, ditandai dengan munculnya vakuola di sitoplasma sel, terutama sel β di pulau *Langerhans*. Vakuola terbentuk akibat gangguan fungsi organel seperti mitokondria dan retikulum endoplasma. Derajat vakuolisasi ditentukan dari jumlah dan luas sel yang mengalami vakuola:

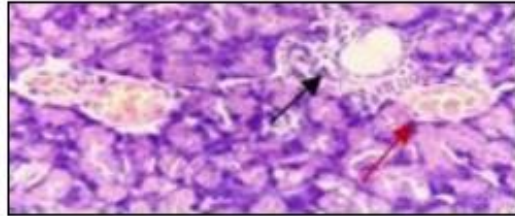
- 1) 0% (normal) : tidak ditemukan vakuola; seluruh sitoplasma sel homogen.
- 2) 25% (ringan) : sedikit vakuola pada sebagian kecil sel β (<25%).
- 3) 50% (sedang) : vakuola ditemukan pada sekitar setengah sel β di lapang pandang.
- 4) 75% (berat) : sebagian besar sel β (>75%) mengalami vakuolisasi besar.
- 5) 100% (sangat berat) : semua sel β menunjukkan vakuolisasi masif; struktur sel tidak tampak jelas.²⁶

Nekrosis merupakan bentuk kematian sel yang tidak terprogram, ditandai dengan hilangnya integritas membran, piknosis atau karyolisis inti, dan akumulasi debris seluler. Nekrosis sel β terjadi akibat stres oksidatif berat dan kerusakan DNA setelah induksi streptozotosin. Derajat nekrosis ditentukan berdasarkan proporsi sel yang menunjukkan tanda-tanda kematian:

- 1) 0% (normal) : seluruh sel di pulau *Langerhans* utuh dengan inti normal.
- 2) 25% (ringan) : sebagian kecil sel menunjukkan inti piknotik atau kehilangan struktur.
- 3) 50% (sedang) : setengah dari sel mengalami kerusakan; sebagian sel kehilangan inti.
- 4) 75% (berat) : sebagian besar sel hancur; banyak debris seluler tampak.
- 5) 100% (sangat berat) : seluruh pulau *Langerhans* rusak total; tidak tampak batas sel, hanya sisa jaringan nekrotik.²⁷

Studi eksperimental sebelumnya yang menggunakan model tikus dengan induksi Streptozotocin menunjukkan adanya nekrosis, disorganisasi struktur seluler, serta penurunan intensitas pewarnaan sitoplasma sel β . Selain itu, ditemukan juga tanda-tanda inflamasi dan edema pada jaringan interstisial pankreas. Kerusakan jaringan ini berkaitan langsung dengan defisiensi insulin dan meningkatnya kadar glukosa darah. Oleh karena itu, pemeriksaan histopatologi pankreas menjadi

penting untuk mengevaluasi derajat kerusakan jaringan serta efektivitas pengobatan, termasuk potensi agen alami seperti ekstrak tanaman dalam melindungi dan meregenerasi sel β .^{28,29}



Gambar 2.3 Kongesti (panah merah), vakuolisasi (panah hitam)

2.3. Daun Pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.)

2.3.1. Klasifikasi Daun Pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.)

Tanaman daun pirdot memiliki nama ilmiah *Saurauia vulcani* Korth., dan termasuk dalam famili *Actinidiaceae*. Berdasarkan hasil identifikasi yang dilakukan oleh Herbarium Medanense Universitas Sumatera Utara (2025), klasifikasi taksonomi tanaman tersebut dapat dijabarkan sebagai berikut :

- 1) Kingdom : Plantae
- 2) Divisi : Spermatophyta
- 3) Kelas : Dicotyledoneae
- 4) Ordo : Ericales
- 5) Famili : Actinidiaceae
- 6) Genus : Saurauia
- 7) Spesies : *Saurauia vulcani* Korth.
- 8) Nama lokal : Daun Pirdot



Gambar 2.4 Daun Pirdot (*Saurauia vulcani* korth.)

2.3.2. Klasifikasi Daun Pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.)

Daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) mengandung beragam senyawa bioaktif yang berperan dalam berbagai aktivitas biologisnya. Analisis fitokimia menunjukkan bahwa daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) ini kaya akan *flavonoid*, *fenolik*, *tanin*, *alkaloid*, dan *saponin*, yang masing-masing memiliki potensi sebagai antioksidan, antidiabetes, antibakteri, dan antiinflamasi. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa ekstrak methanol daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) menunjukkan aktivitas antioksidan tinggi, dengan nilai IC_{50} sebesar 18,19 ppm, berkat kandungan senyawa *fenolik* dan *flavonoid*.

Selain itu, terdapat juga *triterpenoid* dan *steroid* yang berkontribusi pada aktivitas imunomodulator dan antiinflamasi. Di samping itu, keberadaan glikosida *flavonoid* seperti *quercetin*, serta vitamin C dalam kadar rendah, turut memberikan efek perlindungan terhadap stres oksidatif. Dengan kombinasi kandungan senyawa tersebut, daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) memiliki potensi kuat untuk dikembangkan sebagai bahan fitofarmaka untuk terapi penyakit inflamasi dan metabolik.³⁰

2.4. Streptozotocin Menginduksi Hiperglikemia

Streptozotocin merupakan senyawa yang secara luas digunakan dalam penelitian eksperimental untuk menghasilkan model hewan Diabetes melitus, Streptozotocin memiliki afinitas tinggi terhadap sel β pankreas karena kemampuannya diangkut oleh transporter glukosa 2 (*GLUT2*) yang sangat banyak di sel β . Setelah masuk ke dalam sel, Streptozotocin merusak DNA melalui proses alkilasi, menghasilkan radikal bebas dan memicu stres oksidatif yang berujung pada nekrosis sel β , penurunan produksi insulin, dan peningkatan kadar glukosa darah. Model ini banyak digunakan karena menghasilkan hiperglikemia yang konsisten dan stabil, serta menunjukkan gejala klinis seperti poliuria, polidipsia, dan penurunan berat badan. Penelitian sebelumnya menegaskan bahwa efektivitas Streptozotocin tergantung pada dosis, rute pemberian, serta kondisi fisiologis hewan seperti usia dan jenis kelamin. Penggunaan Streptozotocin dalam dosis tunggal 35–65 mg/kgBB secara intraperitoneal terbukti mampu menginduksi kondisi diabetes yang bertahan dalam jangka waktu lama pada tikus Wistar.³¹

Selain menimbulkan hiperglikemia, model ini juga digunakan untuk mengevaluasi gangguan metabolik dan komplikasi diabetes. Penelitian sebelumnya juga menunjukkan bahwa diabetes melitus yang diinduksi Streptozotocin menyebabkan perubahan signifikan pada farmakokinetik dan farmakodinamik berbagai obat, karena gangguan fungsi hati dan ginjal yang menyertai hiperglikemia kronis.³²

Penelitian lebih lanjut juga membuktikan bahwa model ini efektif digunakan untuk mengevaluasi terapi eksperimental, di mana pemberian agen antidiabetes baru menunjukkan perbaikan parameter metabolik dan struktur pankreas.³³

Dengan demikian, Streptozotocin adalah alat penting dalam pengembangan dan evaluasi terapi diabetes. model diabetes melitus yang diinduksi oleh Streptozotocin tidak hanya mereplikasi kerusakan pankreas, tetapi juga memungkinkan peneliti untuk mempelajari komplikasi sistemik serta menguji efektivitas agen terapeutik baru dalam konteks metabolisme glukosa.

2.5. Metformin

Metformin merupakan obat yang lazim digunakan untuk menurunkan kadar glukosa darah pada pasien diabetes melitus. Mekanisme kerjanya meliputi penurunan produksi glukosa oleh hati serta peningkatan sensitivitas tubuh terhadap insulin, sehingga regulasi kadar glukosa darah dapat berlangsung lebih optimal.³⁴

Metformin yang bekerja mengatur produksi insulin di hati dan otot tetapi tidak memiliki efek langsung pada sel beta pankreas sehingga pankreas tetap mengalami kerusakan akibat stress oksidatif sehingga dalam penelitian ini metformin digunakan sebagai perlakuan pada tikus Wistar untuk membandingkan antara obat diabetes melitus dan daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) yang dapat memperbaiki sel β pankreas dengan pemberian dosis metformin 50 mg/kgBB secara intraperitoneal.⁷

2.6. Hubungan Daun Pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dan Organ Pankreas Tikus Wistar Diabetes Melitus yang Diinduksi Streptozotocin

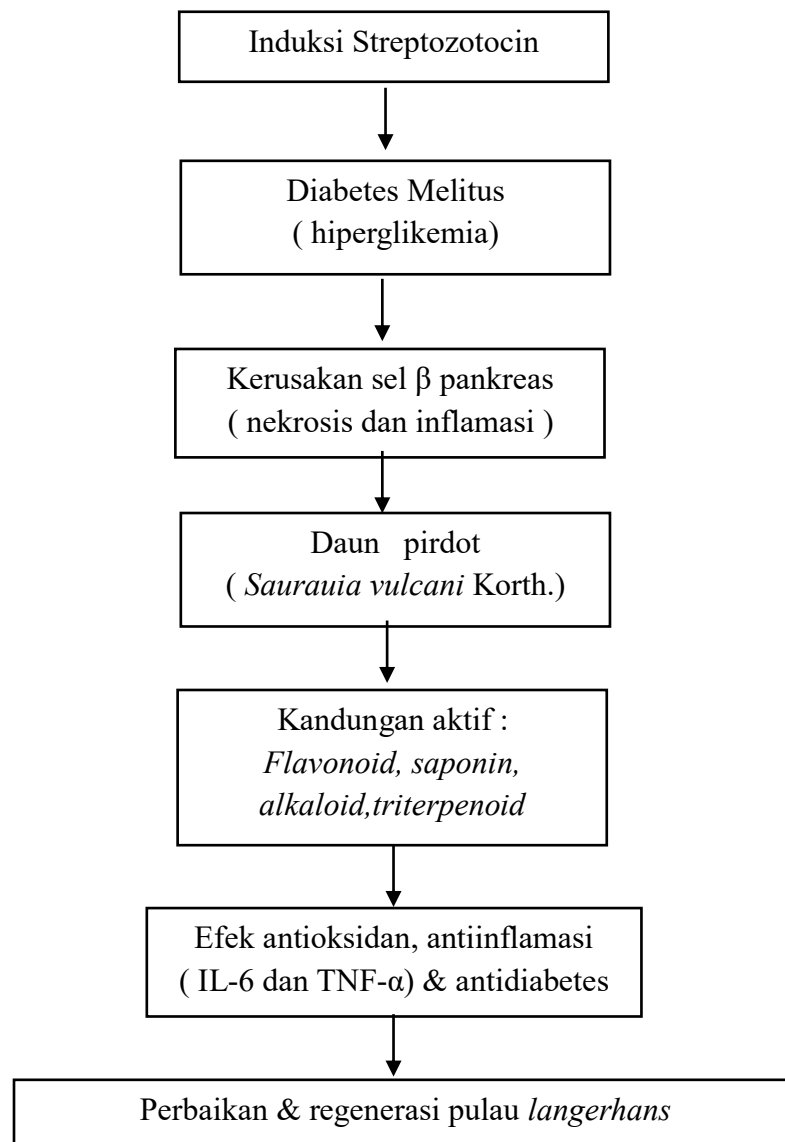
Diabetes melitus yang diinduksi oleh Streptozotocin pada tikus Wistar menyebabkan gangguan serius pada sel β pankreas. Secara mikroskopis, kerusakan ini tampak dalam bentuk perubahan struktur pulau *Langerhans*, seperti kehilangan

susunan sel yang teratur, munculnya nekrosis, infiltrasi sel imun, dan berkurangnya kemampuan sekresi insulin. Selain itu, hiperglikemia yang terjadi akibat kerusakan ini memperparah stres oksidatif dan memicu proses inflamasi lokal dalam jaringan pankreas. Dalam situasi ini, ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) menunjukkan potensi sebagai agen pelindung jaringan. Senyawa aktif yang terkandung di dalamnya, seperti *flavonoid*, *fenolik*, *saponin*, dan *triterpenoid*, memiliki kemampuan antioksidan dan antiinflamasi yang dapat melindungi sel β dari kerusakan lebih lanjut serta mendukung proses perbaikannya.³⁵

Hasil penelitian sebelumnya mengungkapkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) pada dosis 500 mg/kgBB mampu memperbaiki struktur histopatologis pankreas pada tikus diabetes. Regenerasi pulau *Langerhans* yang lebih teratur serta berkurangnya tingkat kerusakan sel β menjadi indikator adanya efek restoratif dari ekstrak ini. Di sisi lain, studi yang mendukung temuan tersebut dengan menunjukkan bahwa daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) juga dapat menurunkan ekspresi gen proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- α . Efek ini diyakini terjadi karena aktivitas senyawa bioaktif daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) yang bekerja menetralkan radikal bebas, menjaga stabilitas membran sel, dan menghambat jalur inflamasi seperti NF- κ B, yang berperan besar dalam kerusakan jaringan pankreas akibat hiperglikemia.²⁹

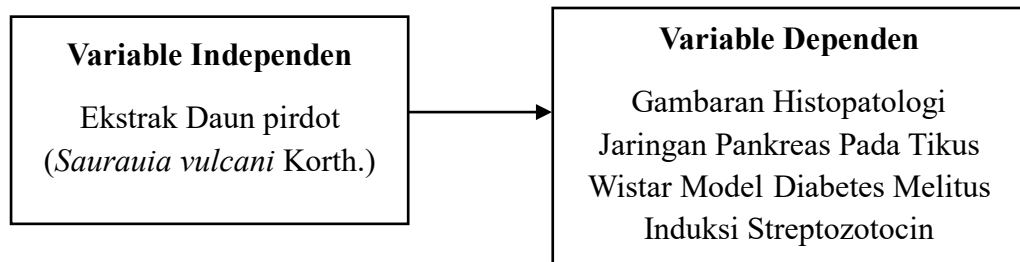
Secara keseluruhan, keterkaitan antara pemberian ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dan perbaikan histologi pankreas tikus Wistar yang mengalami Diabetes melitus menunjukkan hubungan yang saling mendukung. Tidak hanya berfungsi menurunkan kadar glukosa darah, daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) juga terbukti memberikan efek pemulihan terhadap kerusakan jaringan pankreas. Hal ini menunjukkan potensi besar daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) sebagai kandidat fitofarmaka yang dapat dimanfaatkan dalam terapi pendamping diabetes melitus, khususnya yang berkaitan dengan perbaikan struktur pankreas.

2.7. Kerangka Teori



Gambar 2.5 Kerangka Teori

2.8. Kerangka Konsep



Gambar 2.6 Kerangka Konsep

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1. Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi Operasional

Variable	Definisi	Alat ukur	Skala Ukur	Hasil Ukur
Variable Independen				
Ekstrak Daun Pirdot (<i>Saurauia vulcani</i> Korth.)	Sediaan yang diperoleh melalui proses maserasi daun (<i>Saurauia vulcani</i> Korth.) menggunakan pelarut etanol 70%, kemudian diuapkan hingga mendapatkan sediaan kental.	Timbangan analitik	Ordinal	1. 250 mg/kgBB 2. 500 mg/kgBB
Variabel Dependen				
Penilaian kerusakan Pulau Langerhans	Dalam pemeriksaan gambaran histopatologi di organ pankreas di nilai ukuran luas kerusakan dari pulau <i>Langerhans</i> pankreas.	Aplikasi <i>image j</i>	Numerik	- % kerusakan Pulau <i>langerhans</i>

Kerusakan Histopatologi Sel Pulau Langerhans	1.Vakuolisasi ditandai dengan adanya ruang kosong saat membrane mengalami fragmentasi.	Microscope	Ordinal	- normal : 0% - ringan : 25% - sedang : 50% - berat : 75% - sangat berat : 100%
	2.Kongesti adalah proses pasif akibat gangguan aliran darah keluar dari vena suatu jaringan	Microscope	Ordinal	- normal : 0% - ringan : 25% - sedang : 50% - berat : 75% - sangat berat : 100%
	3.Nekrosis Nekrosis sel merupakan kematian sel yang ditandai dengan inti sel lebih padat	Microscope	Ordinal	- normal : 0% - ringan : 25% - sedang : 50% - berat : 75% - sangat berat : 100%

3.2. Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini bersifat eksperimentasl *in vivo* dengan rancangan *post-test only control group* secara *randomized controlled trial*, dengan dosis esktrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) yang bervariasi dan mengukur dampaknya pada

gambaran histopatologi pankreas tikus galur Wistar model diabetes melitus yang diinduksi Streptozotocin.

3.3. Tempat dan Waktu Penelitian

3.3.1. Waktu Penelitian

Tabel 3.2 Waktu Penelitian

No	Kegiatan	Juni 2025	Juli 2025	Agustus 2025	Sept 2025	Okt 2025	Nov 2025	Des 2025
1	Penyusunan proposal							
2	Seminar proposal							
3	Pelaksanaan penelitian							
4	Analisis data dan evaluasi							
5	Seminar hasil							

3.3.2. Tempat Penelitian

Identifikasi tumbuhan dilakukan di Laboratorium Sistematika Tumbuhan Departemen Biologi FMIPA USU. Pelaksanaan riset untuk menganalisis karakteristik ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) secara *in vivo* dilaksanakan di Laboratorium Departemen Farmakologi, Biokimia dan Terpadu Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

3.4. Populasi dan Sampel Penelitian

3.4.1. Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus novergicus*) yang sehat, berumur 8-10 minggu, dan memiliki berat badan 205-220 gram, dan belum pernah digunakan dalam penelitian sebelumnya.

3.4.2. Sampel Penelitian

Sampel penelitian terdiri atas 25 ekor tikus Wistar, ditambah 5 ekor tikus Wistar jantan sebagai cadangan yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Penentuan jumlah sampel didasarkan pada rumus *Federer*:

$$(t-1)(n-1) \geq 15$$

$$(5-1)(n-1) \geq 15$$

$$4(n-1) \geq 15$$

$$4n-4 \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 5$$

Keterangan:

n: jumlah sampel

t: jumlah kelompok

Penetapan jumlah tikus Wistar jantan cadangan pada penelitian ini ditetapkan sebanyak satu ekor tikus Wistar dalam setiap kelompok sehingga total nya adalah 30 tikus Wistar.

Tikus-tikus tersebut diacak ke dalam lima kelompok, dengan setiap kelompok terdiri atas lima ekor tikus Wistar jantan :

- Kelompok kontrol negatif : Tikus Wistar jantan diberikan diet standar selama empat minggu tanpa diinduksi diabetes melitus.
- Kelompok kontrol positif : Tikus Wistar jantan yang diberikan *high-fat diet* (HFD) selama empat minggu, diinduksi diabetes melitus dengan Streptozotocin dan observasi ulang setelah satu minggu.
- Kelompok perlakuan 1 : Tikus Wistar jantan yang diberikan *high-fat diet* (HFD) empat minggu, diinduksi diabetes melitus dengan Streptozotocin dan observasi ulang setelah satu minggu, dan diberikan Metformin 50 mg/kgBB secara intraperitoneal selama dua minggu.

- Kelompok perlakuan 2 : Tikus Wistar jantan diberikan *high-fat diet* (HFD) empat minggu, diinduksi Streptozotocin dan observasi ulang setelah satu minggu, dan diberikan ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dengan dosis 250 mg/kgBB melalui sonde oral selama dua minggu.
- Kelompok perlakuan 3 : Tikus Wistar jantan diberikan *high-fat diet* (HFD) empat minggu, diinduksi Streptozotocin dan observasi ulang setelah satu minggu, dan diberikan ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dengan dosis 500 mg/kgBB selama dua minggu.

3.4.3. Kriteria Inklusi :

- Tikus putih jantan galur Wistar
- Berusia 8-10 minggu
- Berat badan 205-250 gram
- Memiliki kondisi fisik yang sehat dan menunjukkan aktivitas gerak yang normal.
- Tidak menunjukkan adanya kelainan fisik.
- Belum pernah digunakan sebagai subjek dalam penelitian sebelumnya.

3.4.4. Kriteria Eksklusi :

- Mengalami kecacatan fisik, seperti luka dan/atau patah tulang, selama periode percobaan.
- Tikus yang mengalami kematian selama proses aklimatisasi.
- Tidak mencapai kadar glukosa darah puasa ≥ 200 mg/dl setelah induksi Streptozotocin.³⁶

3.5. Metode Pengumpulan Data

3.5.1. Bahan dan Alat Penelitian

Bahan yang digunakan adalah daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.), aquades, etanol 70%, larutan Mayer, larutan asam asetat anhidrat, larutan asam sulfat pekat, dan larutan kloroform, Hematoxyllin Eosin, larutan *Neutral Buffered Formalin* (NBF) 10%, serta menggunakan lima kelompok tikus Wistar dengan dosis larutan yang berbeda pada setiap kelompok perlakuan.

Alat yang digunakan adalah timbangan analitik, rak tabung, wadah kaca, tabung reaksi, *beaker glass*, pipet *Mohr*, batang pengaduk, *hot plate*, pipet tetes, sonde, kertas saring, blender, *rotary evaporator*, dan *waterbath*.

3.5.2. Pembuatan Ekstrak Daun Pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.)

Satu kilogram daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) yang diperoleh dari Kawasan Hutan Sipiso-piso, Kabupaten Karo, Provinsi Sumatera Utara, dipotong kecil-kecil, dikeringkan, setelah kering lalu dihaluskan menjadi bubuk. Kemudian, bubuk diekstraksi menggunakan metode ekstraksi daun yang diperoleh kemudian dipekatkan menggunakan *rotary vacuum evaporator*.

3.5.3. Fitokimia Daun Pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.)

1. *Alkaloid*

Skrining fitokimia terhadap simplisia daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dilakukan dengan menimbang 2 g serbuk simplisia, kemudian dimasukkan ke dalam mortar dan dibasahi dengan 5 ml amonia sambil digerus. Selanjutnya ditambahkan 20 ml kloroform dan dilakukan penggerusan kembali. Campuran tersebut disaring, lalu filtrat yang diperoleh dimasukkan ke dalam tabung reaksi atau plat tetes. Penambahan pereaksi Dragendorff yang menghasilkan warna merah atau jingga menandakan adanya kandungan alkaloid. Sementara itu, pembentukan endapan putih setelah penambahan pereaksi Mayer menunjukkan hasil positif terhadap keberadaan *alkaloid*.

2. *Flavanoid*

Sebanyak 1 g serbuk simplisia dipanaskan dalam 100 ml akuades hingga mendidih selama 5 menit, kemudian disaring untuk memperoleh ekstrak air. Filtrat sebanyak 5 ml dimasukkan ke dalam tabung reaksi, lalu ditambahkan serbuk magnesium secukupnya, 2 ml HCl 2 N, serta 5 ml amil alkohol. Campuran dalam tabung reaksi kemudian digosok dengan kuat. Adanya kandungan *flavonoid* ditunjukkan oleh terbentuknya warna jingga pada lapisan amil alkohol.

3. *Saponin*

Sebanyak 1 g serbuk simplisia dipanaskan dalam 100 ml aquades hingga mencapai titik didih selama 5 menit, kemudian disaring untuk memperoleh ekstrak air. Sebanyak 10 ml ekstrak tersebut digojok secara vertikal selama 10 menit, lalu ditambahkan beberapa tetes HCl 2 N. Pembentukan busa yang stabil menunjukkan adanya kandungan saponin.

4. *Steroid atau Triterpenoid*

Sebanyak 1 g serbuk simplisia dimaserasi dengan 20 ml eter selama 2 jam. Hasil maserasi kemudian disaring dan diuapkan hingga diperoleh residu. Residu tersebut ditetesi dengan pereaksi liebermann–burchard; pembentukan warna biru-hijau atau merah-ungu mengindikasikan keberadaan senyawa *steroid* atau *triterpenoid*.

3.6. Cara Melakukan Penelitian

3.6.1. Pengurusan Etika

Pengurusan etika penelitian dalam penelitian ini mencakup *etichal clearance* dan akan diajukan surat untuk memperoleh persetujuan dari komisi etik penelitian kesehatan Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

3.6.2. Aklimatisasi Tikus

Tikus yang memenuhi kriteria inklusi diadaptasikan di laboratorium selama satu minggu hal ini bertujuan untuk memperoleh keseragaman sebelum melakukan penelitian dan untuk mengontrol hewan coba, selama masa adaptasi diberikan makan pelet dengan minum secukupnya.

3.6.3. Perlakuan Hiperglikemia pada Tikus Wistar

Prosedur induksi model diabetes melitus pada tikus Wistar dimulai dengan aklimatisasi hewan selama tujuh hari, diikuti pemberian *high-fat diet* (HFD) selama empat minggu untuk memicu obesitas dan resistensi insulin. Diet HFD umumnya campuran antara pakan standar, lemak, dan gula, diberikan *ad libitum* Bersama air minum. Setelah periode HFD, tikus berpuasa selama 12 jam, kemudian diinjeksi Streptozotocin dosis rendah 35 mg/kgBB yang dilarutkan dalam *buffer* sirat pH 4,5 secara intraperitoneal untuk menginduksi disfungsi sel beta pancreas tanpa merusaknya secara total.³⁷ Dalam 72 jam pasca-injeksi, kadar glukosa darah puasa diukur dengan glukometer. Tikus dengan glukosa ≥ 200 mg/dl dianggap berhasil

masuk model diabetes melitus. Konsistensi hiperglikemia dipantau selama satu minggu berikutnya untuk memastikan stabilitas model sebelum intervensi terapeutik dimulai.³⁸

3.6.4. Tahap Terminasi Tikus

lakukan tahapan terminasi tikus dengan langkah-langkah berikut:

- Letakkan tikus di atas permukaan yang datar dengan posisi terlentang.
- Lakukan dislokasi dengan memegang kepala tikus menggunakan tangan kiri dan menarik ekor tikus dengan tangan kanan secara cepat dan kuat. Pastikan terjadi pemisahan antara tulang leher dan tengkorak.
- Konfirmasi kematian tikus dengan memeriksa hilangnya refleks kornea, pernapasan, dan denyut jantung.
- Lakukan prosedur pembuangan bangkai tikus sesuai dengan protokol penelitian dan regulasi yang berlaku, misalnya dengan menggunakan kantong sampah khusus atau incinerator.

3.6.5. Tahap Isolasi Organ

- a) hewan percobaan tikus yang sudah dilakukan terminasi selanjutnya dilakukan pembedahan secara aseptik untuk membuka rongga abdomen. Pankreas diidentifikasi dan diangkat dengan hati-hati untuk menghindari kontaminasi dari jaringan lain seperti limpa atau usus.
- b) Selanjutnya kita lakukan fiksasi yaitu merendam dalam larutan pengawet yang paling sederhana dan sering dilakukan ialah fiksasi Pankreas dengan larutan formalin 10% selama 12-18 jam.

3.6.6. Pembuatan Preparat Histopatologi Pankreas

1. Dehidrasi (*Dehydration*)

Dehidrasi merupakan proses penghilangan air dari jaringan agar jaringan dapat terinfiltrasi dengan parafin, sehingga memungkinkan untuk dilakukan pengirisan secara tipis. Cairan yang digunakan dalam tahap dehidrasi adalah:

- Alkohol: Alkohol 70%, 80%, 90%, masing-masing 1 hari
- Alkohol 95% 2 hari (2x ganti)
- Alkohol 100 % 2 hari (2x ganti).

2. Pembeningan (*Clearing*)

Clearing merupakan tahap untuk menghilangkan zat penarik air dari jaringan dan menggantikannya dengan bahan kimia yang mampu berinteraksi baik dengan dehidran maupun parafin. *Xylol* merupakan salah satu agen clearing yang paling umum digunakan :

- Proses pembeningan dilakukan dengan merendam jaringan ke dalam xylol sebanyak dua kali selama 15 menit, hingga jaringan tampak jernih dan transparan.

3. Pembenaman (*Infiltration / Impregnation / Embedding*)

Media pembenaman yang digunakan berupa parafin dengan titik leleh 56–59 °C. Proses pembenaman dilakukan dengan merendam jaringan dalam parafin cair pada oven bersuhu 60 °C selama 1 jam.

4. Pengecoran (*Blocking / Casting*)

Pengecoran merupakan tahap pembentukan blok parafin sehingga jaringan dapat dipotong menggunakan mikrotom. Untuk mempermudah proses pengirisan, jaringan dibentuk dan dipadatkan dengan parafin.



Gambar 3.1 Alat *Blocking / Casting*

5. Pengirisan *slide* dari *tissue block*

Untuk mengiris jaringan, *mikrotom rotary* diperlukan, organ pankreas yang sudah di blok dipotong menggunakan *mikrotom rotary* setebal 3 - 5 mikron.



Gambar 3.2 *Mikrotom Rotary*

Setelah dipotong satu pita berisi jaringan dan letakkan di air hangat (55°C) dalam *waterbath*. setelah mengembang irisan jaringan yang ada dalam *waterbath*, selanjutnya sediakan satu *objective glass* yang telah dilapisi tipis dengan putih telur dan gliserin (1:1) akan mengikat irisan jaringan yang mengembang. Keringkan *objective glass* berisi irisan semalaman.



Gambar 3.3 *Waterbath*

6. Tahap Pewarnaan *Hematoxylin-Eosin*

- Deparafinisasi dilakukan menggunakan *xylol* sebanyak dua kali, masing-masing selama 2 menit.
- Rehidrasi jaringan dilakukan melalui perendaman bertahap dalam alkohol 100% (2×2 menit), 95% (2 menit), 90% (2 menit), 80% (2 menit), 70% (2 menit), kemudian dibilas dengan air kran selama 3 menit.
- Jaringan diinkubasi dalam larutan hematoksin Mayer selama 5 menit.
- Selanjutnya, jaringan dicuci di bawah air mengalir selama 15–20 menit.
- Preparat diamati di bawah mikroskop; apabila warna masih terlalu biru, pencucian di bawah air mengalir dilanjutkan beberapa menit hingga diperoleh intensitas pewarnaan yang sesuai.
- Dilakukan *counterstaining* menggunakan eosin *working solution* selama 3 menit, dengan durasi penyanggaan disesuaikan dengan umur reagen dan intensitas warna yang diinginkan.
- Dehidrasi dilakukan kembali melalui perendaman bertingkat dalam alkohol mulai dari 80% hingga 100%, masing-masing selama 2 menit.
- Preparat kemudian direndam dalam *xylol* sebanyak dua kali, masing-masing selama 2 menit.
- Tahap penutupan (*mounting*) dilakukan menggunakan balsam Kanada.

- Selanjutnya, preparat diberi label sesuai identifikasi sampel.

3.7. Pemeriksaan Gambaran Histopatologi Preparat Pankreas Tikus

Pemeriksaan preparat pankreas tikus dilakukan menggunakan mikroskop *Olympus CX 22* dilakukan dengan pembesaran 100x sampai dengan 400x dengan menggunakan *TrueChrome III*. Setelah itu perhitungan gambar histopatologi dilakukan dengan cara pengambilan gambar histopatologi pankreas tikus dari monitor, setelah itu dilakukan pengukuran luas area dengan menggunakan aplikasi *ImageJ*.

3.7.1 Penilaian Preparat Histopatologi Pankreas :

A. Kerusakan Sel Pulau *Langerhans*

Kerusakan luas pulau *Langerhans* dilihat dari preparat jaringan pankreas dengan perbesaran 40x lensa objektif kemudian dilakukan pengukuran diameter pulau *Langerhans* dalam satu lapang pandang menggunakan aplikasi *Image J*.³⁹ Perhitungan dan pengukuran persentase kerusakan pada gambaran histopatologi area pulau *Langerhans* dilakukan dengan menggunakan rumus :

$$\% \text{ kerusakan} = \frac{\text{luas area kerusakan sel kelompok perlakuan}}{\text{luas area pulau } Langerhans} 100\%$$

B. Kongesti

- 0% (normal) : tidak tampak pelebaran pembuluh atau penumpukan eritrosit, lumen vaskular bersih.
- 25% (ringan) : hanya beberapa pembuluh darah yang mengalami pelebaran dengan sedikit eritrosit.
- 50% (sedang) : setengah dari lapang pandang memperlihatkan pembuluh darah yang melebar dan penuh eritrosit.
- 75% (berat) : sebagian besar area menunjukkan kongesti luas dan masif.
- 100% (sangat berat) : hampir seluruh lobulus pankreas mengalami kongesti berat; seluruh pembuluh tampak melebar dan penuh eritrosit.

C. Vakuolisasi

- 0% (normal) : tidak ditemukan vakuola; seluruh sitoplasma sel homogen.
- 25% (ringan) : sedikit vakuola pada sebagian kecil sel β (<25%).

- 50% (sedang) : vakuola ditemukan pada sekitar setengah sel β di lapang pandang.
- 75% (berat) : sebagian besar sel β (>75%) mengalami vakuolisasi besar.
- 100% (sangat berat) : semua sel β menunjukkan vakuolisasi masif; struktur sel tidak tampak jelas.

D. Nekrosis

- 0% (normal) : seluruh sel di pulau *Langerhans* utuh dengan inti normal.
- 25% (ringan) : sebagian kecil sel menunjukkan inti piknotik atau kehilangan struktur.
- 50% (sedang) : setengah dari sel mengalami kerusakan; sebagian sel kehilangan inti.
- 75% (berat) : sebagian besar sel hancur; banyak debris seluler tampak.
- 100% (sangat berat) : seluruh pulau *Langerhans* rusak total; tidak tampak batas sel, hanya sisa jaringan nekrotik.

3.7.2 Langkah – Langkah Penggunaan Aplikasi *Imagej* :

- Persiapan File
Susun semua gambar pasangan disektor dalam satu folder dan beri nama berurutan (misal: 01, 02, dst).
- Membuka *ImageJ FIJI*
jalankan aplikasi *ImageJ FIJI* di komputer.
- Impor Gambar Berurutan
Klik *File > Import > Image Sequence*, pilih gambar awal, centang “*Sort Names Numerically*” dan “*Use Virtual Stack*”, lalu klik ok.
- Membuat Proyek Baru di *TrakEM2*
klik *file > New > TrakEM2* (from blank), pilih lokasi penyimpanan proyek lalu klik *select*.
- Membuat Template Struktur di jendela *TrakEM2*, klik kanan pada “*root*”
bullet point → *Add new child > New*, beri nama (misalnya “*On One*”),
Tambahkan node baru lainnya dengan nama “*On Both*”. Dan

Tambahkan objek baru dengan klik kanan *Add > New Anything*, lalu buat dua objek analisis: *add > on one* dan *add > on both*.

- Menambahkan Area Disektor
Klik kanan di bawah “*On One*” dan “*On Both*”, pilih *Add > New disector*, beri nama sesuai.
- Impor Citra *Stack*
Klik kanan pada area hitam di jendela *Image Processing > Import > Import Stack*, pilih sekuens gambar.
- Navigasi dan Penyesuaian Gambar
Gunakan scroll mouse atau navigasi di kiri bawah untuk berpindah antar gambar, Gunakan zoom dan drag untuk menyesuaikan tampilan, dan Untuk menyelaraskan gambar: klik kanan *> Align > Align layers manually with landmarks*.
- Tandai Titik Referensi
Tentukan titik referensi yang jelas pada struktur histologi pada gambar pertama, Tandai titik yang sama di gambar kedua, lalu klik kanan *> Apply transform*.
- Pilih Model Transformasi
Dalam dialog yang muncul, pilih model “*Similarity*”, klik OK.
- Mulai Observasi
Zoom hingga 150%, pilih tab “*Z-space*”, lalu klik ikon observasi, dan lakukan identifikasi dan perhitungan struktur pankreas misalnya pada pulau *Langerhans* dan Jika hanya terlihat di gambar pertama tandai pada “*On One*”, Jika terlihat di kedua gambar tandai pada “*On Both*”.
- Lihat dan Simpan Hasil
Klik kanan pada objek “*Anything*” *> Info* untuk melihat hasil perhitungan, Simpan hasil dalam format .txt.
- Ulangi untuk Semua prosedur ini untuk semua pasangan disektor yang tersedia.

3.8. Metode Analisis Data

3.8.1. Pengolahan Data

a) *Editing*

Teknik ini diterapkan untuk menilai ketepatan dan kelengkapan data yang telah dikumpulkan. Apabila ditemukan ketidaksesuaian atau data yang belum lengkap, dilakukan perbaikan sebelum tahap berikutnya.

b) *Coding*

Data yang telah diverifikasi kelengkapan dan ketelitiannya selanjutnya diberikan kode oleh peneliti secara manual sebelum diolah menggunakan perangkat lunak komputer.

c) *Entry*

Data yang telah melalui proses pembersihan kemudian dimasukkan ke dalam program komputer.

d) *Cleaning*

Tahap ini meliputi pemeriksaan ulang seluruh data yang telah dientrikan ke dalam program komputer untuk memastikan tidak terjadi kesalahan input.

e) *Saving*

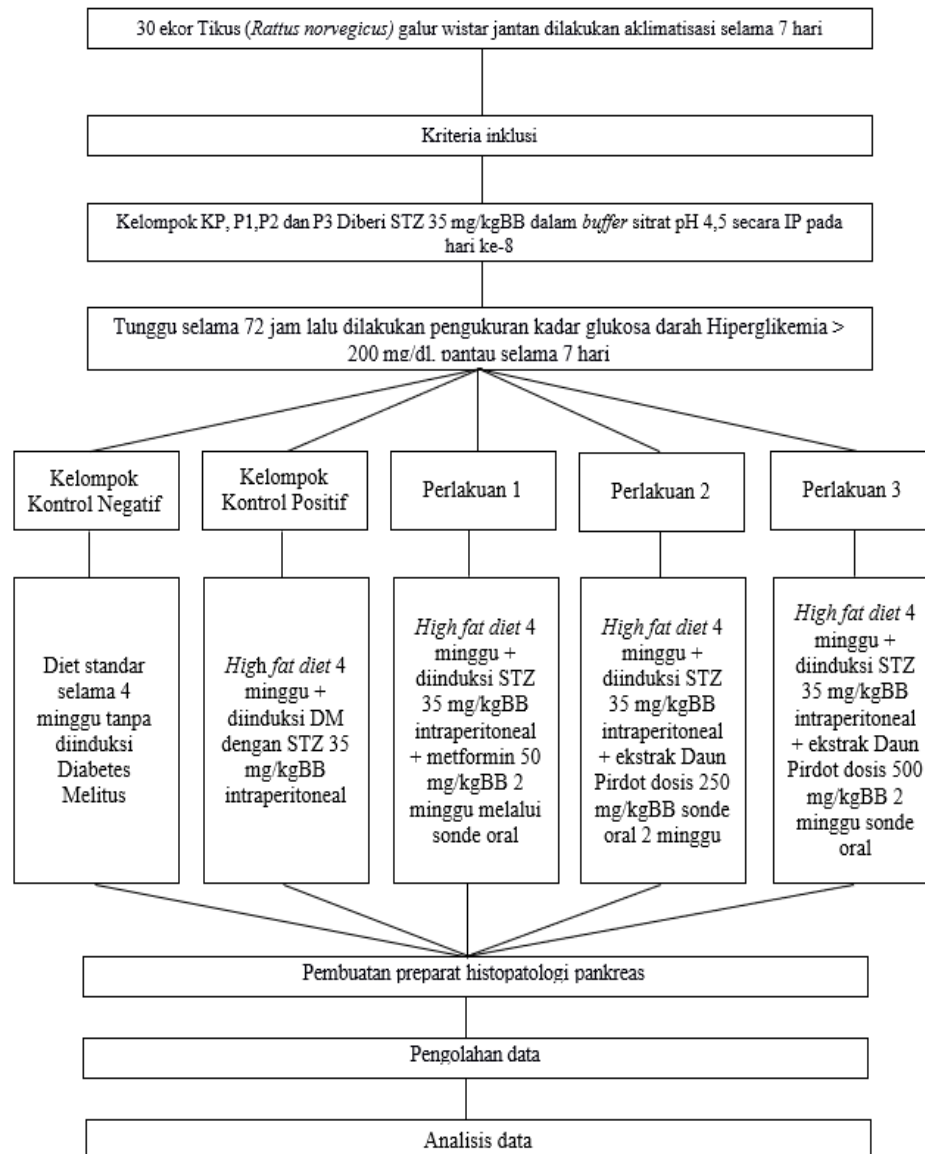
Data yang telah siap kemudian disimpan untuk selanjutnya dilakukan proses analisis.

3.8.2. Analisa Data

Hasil penelitian ini dianalisis dengan menggunakan uji *One Way ANOVA* apabila data terdistribusi normal dan menunjukkan homogenitas varians, untuk mengetahui adanya perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan. Uji normalitas dilakukan terlebih dahulu uji *Shapiro-Wilk*, diikuti dengan uji homogenitas varians menggunakan *Levene's Test*. dan jika data tidak berdistribusi normal dan tidak homogen, maka digunakan uji non-parametrik *Kruskal-Wallis*. Apabila uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$), maka dilanjutkan dengan uji beda antar pasangan kelompok menggunakan *Mann-Whitney test*,

Seluruh analisis data dilakukan dengan menggunakan program statistik SPSS *Windows Release* versi 30.

3.9. Alur Penelitian



Gambar 3.4 Alur Penelitian

BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

4.1.1. Uji Fitokimia Ekstrak Daun Pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.)

Bahan uji berupa ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) yang telah melalui serangkaian uji kualitatif fitokimia di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara dilakukan sebagai langkah awal untuk mengidentifikasi kandungan senyawa bioaktif yang terdapat pada ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.).

Tabel 4.1 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Daun Pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.)

No	Parameter	Reaksi	Pengamatan
1.	Alkaloid	+	Terbentuknya warna jingga
2.	Flavonoid	+	Terbentuknya warna jingga
3.	Saponin	+	Terbentuknya busa
4.	Steroid atau triterpenoid	+	Terbentuknya warna hijau kehitaman

Tabel diatas memperlihatkan bahwa ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) mempunyai senyawa bioaktif berupa *alkaloid*, *flavonoid*, *saponin*, dan *steroid atau triterpenoid*.

4.1.2. Hasil Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah Pada Tikus Wistar yang Diinduksi Streptozotocin

Penelitian ini telah dilakukan dengan menggunakan 5 ekor tikus Wistar sebagai sampel pada setiap kelompok, dengan 1 ekor tikus tambahan sebagai cadangan di masing-masing kelompok. Selama masa penelitian, tercatat 5 ekor tikus Wistar mati pada tahap aklimatisasi. Kematian tersebut diduga terjadi akibat proses perawatan, penggantian sekam, serta pemberian pakan yang dilakukan oleh beberapa orang berbeda. Seharusnya, proses perawatan, penggantian sekam, serta pemberian pakan dilakukan oleh satu orang tenaga ahli laboratorium hewan coba yang memahami prosedur penanganan yang tepat. Setelah masa aklimatisasi berakhir, jumlah tikus Wistar yang dapat digunakan untuk penelitian adalah 25 ekor, dengan masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus Wistar.

Setelah tahap aklimatisasi, Pemberian Streptozotocin dilakukan untuk menginduksi kondisi hiperglikemia pada tikus Wistar sebagai model hewan diabetes melitus. Induksi dilakukan dengan menyuntikkan Streptozotocin dosis tunggal sebesar 35 mg/kgBB yang dilarutkan dalam larutan *buffer* sitrat pH 4,5 melalui injeksi intraperitoneal. Setelah 72 jam pasca penyuntikan, kadar glukosa darah diukur menggunakan alat glukometer melalui pengambilan darah dari vena ekor tikus Wistar. Tikus dinyatakan mengalami hiperglikemia apabila kadar glukosa darah mencapai lebih dari 200 mg/dL. Dan pemberian Streptozotocin pada tikus Wistar dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

Tabel 4.2 Hasil Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah Hari Ke Tiga Setelah Diinduksi Streptozotocin

Perlakuan	Tikus 1	Tikus 2	Tikus 3	Tikus 4	Tikus 5
KN	111 mg/dl	120 mg/dl	104 mg/dl	107 mg/dl	104 mg/dl
KP	507 mg/dl	369 mg/dl	146 mg/dl	199 mg/dl	362 mg/dl
P1	418 mg/dl	388 mg/dl	419 mg/dl	479mg/dl	340mg/dl
P2	362 mg/dl	117 mg/dl	479 mg/dl	374 mg/dl	362 mg/dl
P3	340 mg/dl	122 mg/dl	493 mg/dl	419 mg/dl	495 mg/dl

Berdasarkan hasil pemeriksaan kadar glukosa darah tikus Wistar pada hari ke tiga setelah induksi Streptozotocin, terlihat adanya peningkatan kadar glukosa darah yang signifikan pada kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan 1, perlakuan 2, dan perlakuan 3 dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Kelompok kontrol negatif menunjukkan kadar glukosa darah dalam rentang normal 104–120 mg/dl, sedangkan kelompok kontrol positif mengalami peningkatan kadar glukosa darah dengan nilai antara 146–507 mg/dl dan kelompok perlakuan 1, Perlakuan 2, dan perlakuan 3 mengalami peningkatan kadar glukosa darah dengan nilai antara 117 – 495 mg/dl. Hal ini menunjukkan bahwa induksi Streptozotocin berhasil menyebabkan kondisi hiperglikemia pada tikus Wistar.

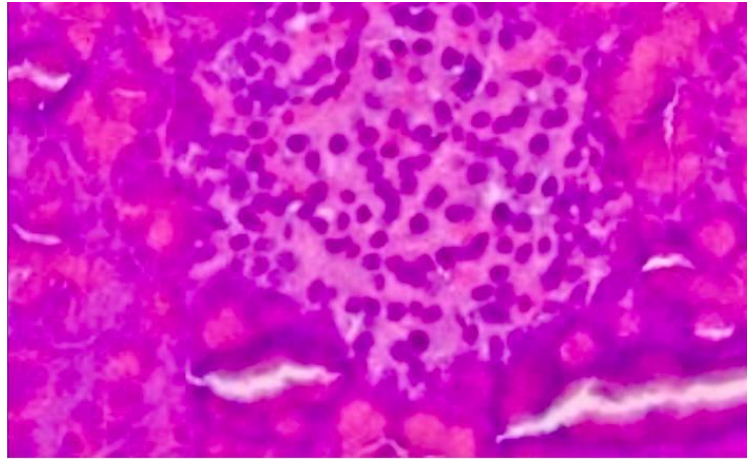
Tabel 4.3 Hasil Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah Hari Ke Tujuh Setelah Diinduksi Streptozotocin

Perlakuan	Tikus 1	Tikus 2	Tikus 3	Tikus 4	Tikus 5
KN	108 mg/dl	107 mg/dl	105 mg/dl	104 mg/dl	94 mg/dl
KP	523 mg/dl	458 mg/dl	357 mg/dl	362 mg/dl	369 mg/dl
P1	Hi	491 mg/dl	Hi	370 mg/dl	523 mg/dl
P2	370 mg/dl	388 mg/dl	423 mg/dl	586 mg/dl	362 mg/dl
P3	389 mg/dl	418 mg/dl	500 mg/dl	414 mg/dl	486 mg/dl

Pada hari ke tujuh setelah induksi, kadar glukosa darah kelompok positif masih menunjukkan nilai tinggi 357–523 mg/dl, menandakan kondisi hiperglikemia yang berkelanjutan. Sementara itu, pada kelompok perlakuan 1, perlakuan 2, dan perlakuan 3 juga ditemukan kadar glukosa darah yang bervariasi antara 362–586 mg/dl. Beberapa tikus pada kelompok perlakuan 1 menunjukkan hasil “Hi” pada alat glukometer, yang menandakan kadar glukosa darah melebihi batas deteksi alat (>600 mg/dl). Hasil ini memperkuat bahwa induksi Streptozotocin berhasil menimbulkan hiperglikemia stabil pada hewan uji sebelum diberikan perlakuan ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.).

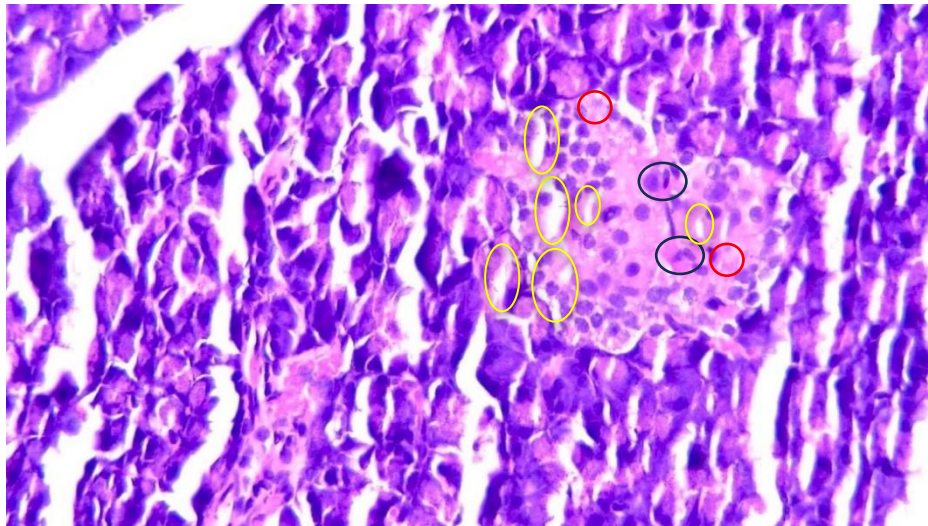
4.1.3. Gambaran Histopatologi Pankreas, Skoring Pankreas dan Perhitungan Luas Pulau *Langerhans* Masing – Masing Kelompok

Hasil pengamatan histopatologi pankreas dianalisis oleh ahli patologi anatomi di Laboratorium Histopatologi Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara menggunakan mikroskop *Olympus CX 22* pada pembesaran mikroskop 40x dengan menggunakan *TrueChrome III*. Temuan dari pengamatan pulau *Langerhans* pankreas untuk setiap kelompok serta hasil penilaian dapat dilihat pada gambar berikut.



Gambar 4.1 Kontrol Negatif

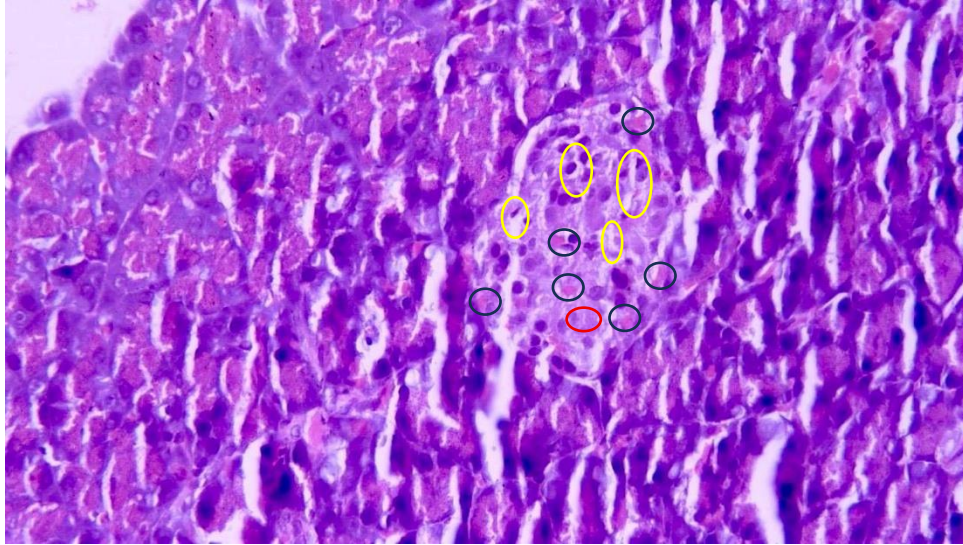
Pada kelompok kontrol negatif, struktur histologis pankreas tampak normal. Pulau *Langerhans* memiliki batas yang jelas. Kondisi ini mencerminkan keadaan fisiologis jaringan pankreas yang sehat tanpa pengaruh toksik dari Streptozotocin. Kelompok ini menjadi dasar pembandingan untuk menilai derajat kerusakan pada kelompok lain.



Gambar 4.2 Kontrol Positif

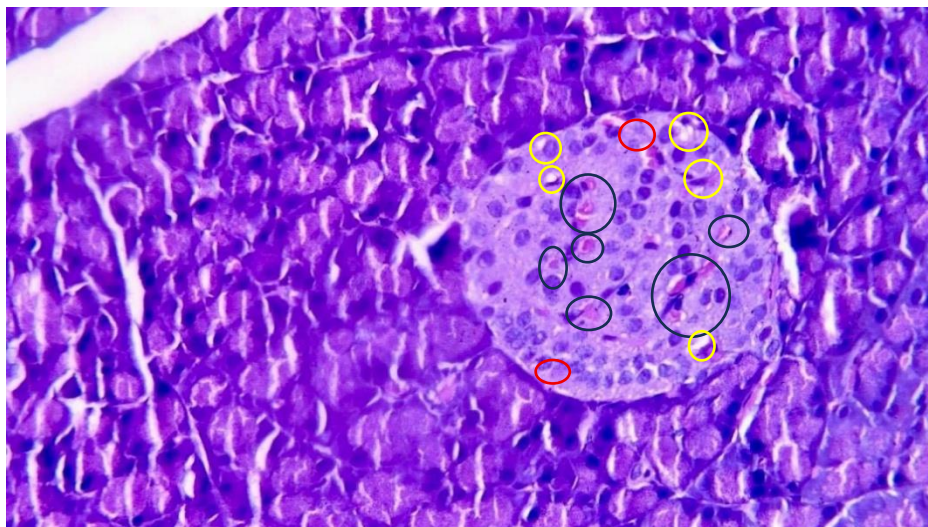
Kelompok kontrol positif menunjukkan kerusakan paling berat. Pada kelompok ini tampak vakuolisasi (lingkaran kuning) yang luas pada sitoplasma akibat stres oksidatif yang kuat. Kongesti (lingkaran hitam) juga terlihat jelas, ditandai dengan pelebaran pembuluh darah. Selain itu, juga mengalami nekrosis

(lingkaran merah). Kerusakan yang berat ini menunjukkan keberhasilan induksi Streptozotocin dalam menimbulkan kerusakan pada pulau *Langerhans* pankreas .



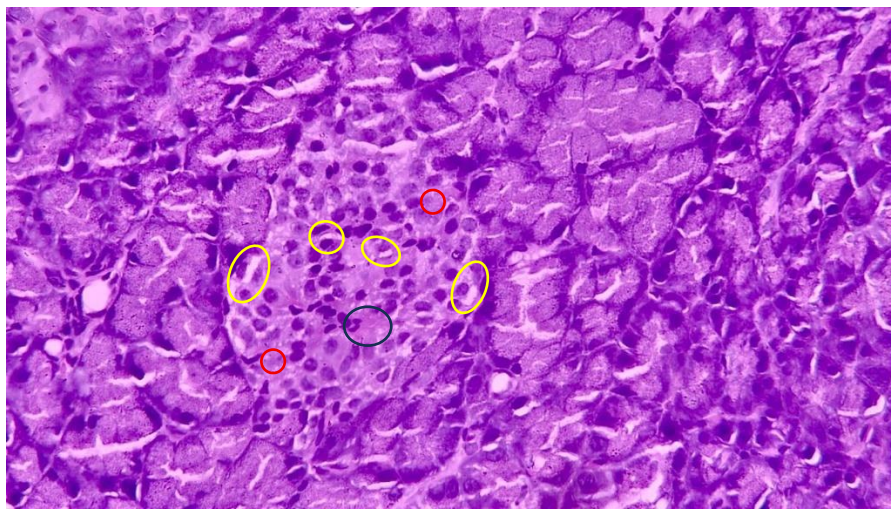
Gambar 4.3 Perlakuan 1

Pada kelompok perlakuan 1 yang diberi metformin 50mg/kgBB, tingkat kerusakan tampak lebih ringan dibandingkan kontrol positif. Vakuolisasi (lingkaran kuning) masih ditemukan. Kongesti (lingkaran hitam) tampak berkurang, meskipun masih terlihat pada beberapa area. Nekrosis (lingkaran merah) masih dijumpai. Kondisi ini menunjukkan bahwa metformin memberikan efek protektif, namun perbaikannya belum optimal terhadap kerusakan histologis yang diinduksi Streptozotocin.



Gambar 4.4 Perlakuan 2

Perbaikan yang lebih nyata terlihat pada kelompok perlakuan 2 dengan pemberian ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dosis 250 mg/kgBB. Pada kelompok ini vakuolisasi (lingkaran kuning) tampak lebih sedikit, kongesti (lingkaran hitam) berkurang secara signifikan, dan nekrosis (lingkaran merah) hanya ditemukan pada sebagian pulau *Langerhans*. Pulau *Langerhans* pada kelompok ini mulai memperlihatkan struktur yang lebih teratur, menunjukkan adanya efek protektif dari ekstrak daun pirdot yang mengandung senyawa antioksidan seperti *flavonoid* dan *saponin*.



Gambar 4.5 Perlakuan 3

Perbaikan paling optimal ditemukan pada kelompok perlakuan 3 dengan ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dosis 500 mg/kgBB. Masih ditemukan vakuolisasi (lingkaran kuning) tapi mengalami penurunan, dan hampir tidak ditemukan kongesti (lingkaran hitam), dan nekrosis (lingkaran merah) hanya tampak sangat minimal. Pulau *Langerhans* tampak lebih utuh dengan susunan sel yang rapi dan batas pulau yang jelas. Kondisi ini mendekati struktur pankreas normal seperti pada kelompok kontrol negatif. Efek perbaikan ini menunjukkan bahwa dosis tinggi ekstrak daun pirdot mampu memberikan perlindungan dan regenerasi optimal terhadap kerusakan pulau *Langerhans* pankreas.

Tabel 4.4 Data Skoring Kerusakan Pulau *Lengerhans* Pankreas Tikus Wistar

Kontrol Negatif

Kelompok Negative			
	Vakuolisasi	Kongesti	Nekrosis
I	0%	0%	0%
2	0%	0%	0%
3	0%	0%	0%
4	0%	0%	0%
5	0%	0%	0%

Tabel 4.5 Data Skoring Kerusakan Pulau *Lengerhans* Pankreas Tikus Wistar

Kontrol Positif

Kelompok Positif			
	Vakuolisasi	Kongesti	Nekrosis
1	50%	25%	25%
2	25%	50%	25%
3	25%	25%	25%
4	25%	50%	25%
5	75%	25%	25%

Tabel 4.6 Data Skoring Kerusakan Pulau *Lengerhans* Pankreas Tikus Wistar

Perlakuan 1

Kelompok Perlakuan 1			
	Vakuolisasi	Kongesti	Nekrosis
1	25%	25%	25%
2	25%	25%	0%
3	25%	0%	25%
4	25%	50%	25%
5	0%	25%	0%

Tabel 4.7 Data Skoring Kerusakan Pulau *Lengerhans* Pankreas Tikus Wistar

Perlakuan 2

Kelompok Perlakuan 2			
	Vakuolisasi	Kongesti	Nekrosis
1	25%	0%	25%
2	0%	25%	25%
3	50%	25%	25%
4	0%	50%	0%
5	0%	0%	0%

Tabel 4.8 Data Skoring Kerusakan Pulau *Langerhans* Pankreas Tikus Wistar

Perlakuan 3

Kelompok Perlakuan 3			
	Vakuolisasi	Kongesti	Nekrosis
1	25%	25%	0%
2	25%	25%	0%
3	0%	25%	0%
4	0%	0%	0%
5	0%	25%	50%

Kemudian dilakukan pengamatan pulau *Langerhans* pada preparat jaringan pankreas dengan perbesaran 40x lensa objektif kemudian dilakukan pengukuran diameter pulau *Langerhans* dalam satu lapang pandang menggunakan aplikasi *Image J*.³⁹ Perhitungan dan pengukuran persentase kerusakan pada gambaran histopatologi area pulau *Langerhans* dilakukan dengan menggunakan rumus :

$$\% \text{ kerusakan} = \frac{\text{luas area kerusakan sel kelompok perlakuan}}{\text{luas area pulau } Langerhans} 100\%$$

Tabel 4.9 Data Persentase Kerusakan Pulau *Langerhans* Pankreas Tikus Wistar

Kontrol Negatif

Hewan Uji	Luas Area Keseluruhan (μm^2)	Luas Area Kerusakan (μm^2)	Rata – Rata % Luas Kerusakan
1	153.500	0	0%
2	99.000	0	0%
3	120.500	0	0%
4	216.500	0	0%
5	218.500	0	0%
Rata – Rata Persentase Kerusakan Kelompok			0 %

Tabel 4.10 Data Persentase Kerusakan Pulau *Langerhans* Pankreas Tikus Wistar
Kontrol Positif

Hewan Uji	Luas Area Keseluruhan (μm^2)	Luas Area Kerusakan (μm^2)	Rata – Rata % Luas Kerusakan
1	201.500	52.986	26 %
2	157.500	38.968	24 %
3	138.500	43.778	32 %
4	155.500	57.199	37 %
5	176.395	62.570	35 %
Rata – Rata Persentase Kerusakan Kelompok			31%

Tabel 4.11 Data Persentase Kerusakan Pulau *Langerhans* Pankreas Tikus Wistar
Perlakuan 1

Hewan Uji	Luas Area Keseluruhan (μm^2)	Luas Area Kerusakan (μm^2)	Rata – Rata % Luas Kerusakan
1	132.500	23.254	18 %
2	153.500	35.256	22 %
3	138.000	37.123	27 %
4	155.500	57.100	36%
5	164.500	34.233	20 %
Rata – Rata Persentase Kerusakan Kelompok			25%

Tabel 4.12 Data Persentase Kerusakan Pulau *Langerhans* Pankreas Tikus Wistar
Perlakuan 2

Hewan Uji	Luas Area Keseluruhan (μm^2)	Luas Area Kerusakan (μm^2)	Rata – Rata % Luas Kerusakan
1	235.000	40.072	17 %
2	83.650	21.964	26 %
3	164.500	34.233	20 %
4	171.500	44.176	25 %
5	173.500	38.069	17 %
Rata – Rata Persentase Kerusakan Kelompok			21%

Tabel 4.13 Data Persentase Kerusakan Pulau *Langerhans* Pankreas Tikus Wistar perlakuan 3

Hewan Uji	Luas Area Keseluruhan (μm^2)	Luas Area Kerusakan (μm^2)	Rata – Rata % Luas Kerusakan
1	116.500	5.937	5 %
2	143.713	7.727	5 %
3	123.000	11.074	9 %
4	145.500	22.948	16 %
5	146.500	10.959	7 %
Rata – Rata Persentase Kerusakan Kelompok			8 %

Selanjutnya dilakukan perhitungan terhadap *mean* dari luas pulau *Langerhans* dari setiap kelompok untuk melihat perbedaan luas area pulau *Langerhans* dari setiap kelompok tikus.

Tabel 4.14 Mean Dari Luas Pulau *Langerhans*

Kelompok Tikus	<i>Mean</i>
Kelompok Negatif	0,00
Kelompok Positif	30,80
Perlakuan 1	24,60
Perlakuan 2	21,00
Perlakuan 3	9,80

4.2. Analisis Data

Bertujuan mengetahui perbedaan dari masing-masing tingkatan persentase yang signifikan, sehingga dilakukan terlebih dahulu uji normalitas, untuk mengetahui apakah data terdistribusi normal atau tidak.

Tabel 4.15 Uji Normalitas

Kelompok Perlakuan		<i>Shapiro-wilk statistic</i>	df	Sig.
Luas kerusakan dalam persen	KN		5	
	KP	0,922	5	0,543
	P1	0,900	5	0,408
	P2	0,846	5	0,182
	P3	0,875	5	0,287
Vakuolisasi	KN		5	
	KP	0,771	5	0,046

Kelompok Perlakuan		<i>Shapiro-wilk statistic</i>	df	Sig.
Kongesti	P1	0,552	5	< 0,001
	P2	0,771	5	0,046
	P3	0,684	5	0,006
	KN		5	
	KP	0,684	5	0,006
	P1	0,833	5	0,325
	P2	0,881	5	0,314
	P3	0,552	5	< 0,001
	KN		5	
Nekrosis	KP		5	
	P1	0,684	5	0,006
	P2	0,684	5	0,006
	P3	0,552	5	< 0,001

Menurut hasil uji normalitas pada tabel 4.15, menunjukkan nilai yang tidak signifikan pada uji *Shapiro-Wilk* karena berada dibawah nilai signifikan, dengan nilai $p = > 0,05$, jadi dapat disimpulkan bahwa kontrol negatif, kontrol positif, perlakuan 1, perlakuan 2, dan perlakuan 3 memiliki data yang tidak terdistribusi normal, dan dilanjutkan lagi untuk tes homogenitas.

Tabel 4.16 Tes Homogenitas

		<i>Levene statistic</i>	df1	df2	Sig.
Luas Kerusakan	<i>Based on mean</i>	4,534	4	20	0,009
	<i>Based on median</i>	1,930	4	20	0,145
	<i>Based on median and with adjusted df</i>	1,930	4	10,062	0,181
	<i>Based on trimmed mean</i>	4,273	4	20	0,012
Vakuolisasi	<i>Based on mean</i>	5,897	4	20	0,003
	<i>Based on median</i>	0,810	4	20	0,534
	<i>Based on median</i>	0,810	4	12,511	0,542

		<i>Levene statistic</i>	df1	df2	Sig.
	<i>and with adjusted df</i>				
	<i>Based on trimmed mean</i>	5,085	4	20	0,005
Kongesti	<i>Based on mean</i>	2,462	4	20	0,078
	<i>Based on median</i>	1,182	4	20	0,349
	<i>Based on median and with adjusted df</i>	1,182	4	15,613	0,357
	<i>Based on trimmed mean</i>	2,451	4	20	0,079
	<i>Based on mean</i>	7,179	4	20	<0,001
Nekrosis	<i>Based on median</i>	0,857	4	20	0,506
	<i>Based on median and with adjusted df</i>	0,857	4	9,561	0,523
	<i>Based on trimmed mean</i>	5,397	4	20	0,004

Menurut hasil uji homogenitas didapatkan data yang tidak signifikan dengan yang berada dibawah nilai signifikan, yaitu $p = > 0,05$, sehingga dapat disimpulkan data tidak homogen karena tidak terdapatnya signifikasi pada data tersebut. Sehingga data tidak berdistribusi normal dan tidak homogen, maka digunakan uji non-parametrik *Kruskal-Wallis*.

Tabel 4.17 Uji *Kruskal-Wallis*

	Luas Kerusakan Pulau <i>Langerhans</i>	Vakuolisasi	Kongesti	Nekrosis
<i>Kruskal-Wallis H</i>	20,495	11,687	11,062	9,600
df	4	4	4	4
Asymp. Sig.	<0,001	0,020	0,026	0,048

Hasil uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan nilai $p < 0,05$, yang berarti terdapat perbedaan signifikan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Hal ini menandakan bahwa perlakuan yang diberikan menghasilkan efek yang berbeda pada parameter yang diukur. Oleh karena itu, dilakukan uji lanjutan *Mann-Whitney* untuk mengetahui pasangan kelompok mana yang memiliki perbedaan bermakna.

Tabel 4.18 Uji *Mann-Whitney U*

Perbandingan Skoring	Parameter	<i>P-Value</i>	P	Keterangan
KN dan KP	Luas kerusakan	0,005	<0,05	Signifikan
KN dan KP	Vakuolisasi	0,005	<0,05	Signifikan
KN dan KP	Kongesti	0,005	<0,05	Signifikan
KN dan KP	Nekrosis	0,003	<0,05	Signifikan
KN dan P1	Luas kerusakan	0,005	<0,05	Signifikan
KN dan P1	Vakuolisasi	0,014	<0,05	Signifikan
KN dan P1	Kongesti	0,017	<0,05	Signifikan
KN dan P1	Nekrosis	0,050	<0,05	Signifikan
KN dan P2	Luas kerusakan	0,005	< 0,05	Signifikan
KN dan P2	Vakuolisasi	0,136	>0,05	Tidak signifikan
KN dan P2	Kongesti	0,053	>0,05	Tidak signifikan
KN dan P2	Nekrosis	0,050	<0,05	Signifikan
KN dan P3	Luas kerusakan	0,005	<0,05	Signifikan
KN dan P3	Vakuolisasi	0,134	>0,05	Tidak signifikan
KN dan P3	Kongesti	0,014	<0,05	Signifikan

Perbandingan Skoring	Parameter	<i>P-Value</i>	P	Keterangan
KN dan P3	Nekrosis	0,317	>0,05	Tidak signifikan
KP dan KN	Luas kerusakan	0,005	<0,05	Signifikan
KP dan KN	Vakuolisasi	0,005	<0,05	Signifikan
KP dan KN	Kongesti	0,005	<0,05	Signifikan
KP dan KN	Nekrosis	0,003	<0,05	Signifikan
KP dan P1	Luas kerusakan	0,175	>0,05	Tidak signifikan
KP dan P1	Vakuolisasi	0,095	>0,05	Tidak signifikan
KP dan P1	Kongesti	0,339	>0,05	Tidak signifikan
KP dan P1	Nekrosis	0,134	>0,05	Tidak signifikan
KP dan P2	Luas kerusakan	0,036	<0,05	Signifikan
KP dan P2	Vakuolisasi	0,100	>0,05	Tidak signifikan
KP dan P2	Kongesti	0,212	>0,05	Tidak signifikan
KP dan P2	Nekrosis	0,134	>0,05	Tidak signifikan
KP dan P3	Luas kerusakan	0,009	<0,05	Signifikan
KP dan P3	Vakuolisasi	0,032	<0,05	Signifikan
KP dan P3	Kongesti	0,093	>0,05	Tidak signifikan
KP dan P3	Nekrosis	0,083	>0,05	Tidak signifikan
P1 dan KN	Luas kerusakan	0,005	<0,05	Signifikan
P1 dan KN	Vakuolisasi	0,014	<0,05	Signifikan
P1 dan KN	Kongesti	0,017	<0,05	Signifikan
P1 dan KN	Nekrosis	0,050	<0,05	Signifikan
P1 dan KP	Luas kerusakan	0,175	>0,05	Tidak signifikan
P1 dan KP	Vakuolisasi	0,095	>0,05	Tidak signifikan
P1 dan KP	Kongesti	0,339	>0,05	Tidak signifikan
P1 dan KP	Nekrosis	0,134	>0,05	Tidak signifikan

Perbandingan Skoring	Parameter	<i>P-Value</i>	P	Keterangan
P1 dan P2	Luas kerusakan	0,293	>0,05	Tidak signifikan
P1 dan P2	Vakuolisasi	0,488	>0,05	Tidak signifikan
P1 dan P2	Kongesti	0,650	>0,05	Tidak signifikan
P1 dan P2	Nekrosis	1,000	>0,05	Tidak signifikan
P1 dan P3	Luas kerusakan	0,009	<0,05	Signifikan
P1 dan P3	Vakuolisasi	0,221	>0,05	Tidak signifikan
P1 dan P3	Kongesti	0,606	>0,05	Tidak signifikan
P1 dan P3	Nekrosis	0,403	>0,05	Tidak signifikan
P2 dan KN	Luas kerusakan	0,005	< 0,05	Signifikan
P2 dan KN	Vakuolisasi	0,136	>0,05	Tidak signifikan
P2 dan KN	Kongesti	0,053	>0,05	Tidak signifikan
P2 dan KN	Nekrosis	0,050	<0,05	Signifikan
P2 dan KP	Luas kerusakan	0,036	<0,05	Signifikan
P2 dan KP	Vakuolisasi	0,100	>0,05	Tidak signifikan
P2 dan KP	Kongesti	0,212	>0,05	Tidak signifikan
P2 dan KP	Nekrosis	0,134	>0,05	Tidak signifikan
P2 dan P1	Luas kerusakan	0,293	>0,05	Tidak signifikan
P2 dan P1	Vakuolisasi	0,488	>0,05	Tidak signifikan
P2 dan P1	Kongesti	0,650	>0,05	Tidak signifikan
P2 dan P1	Nekrosis	1,000	>0,05	Tidak signifikan
P2 dan P3	Luas kerusakan	0,009	<0,05	Signifikan
P2 dan P3	Vakuolisasi	0,811	>0,05	Tidak signifikan

Perbandingan Skoring	Parameter	<i>P-Value</i>	P	Keterangan
P2 dan P3	Kongesti	0,905	>0,05	Tidak signifikan
P2 dan P3	Nekrosis	0,403	>0,05	Tidak signifikan
P3 dan KN	Luas kerusakan	0,005	<0,05	Signifikan
P3 dan KN	Vakuolisasi	0,134	>0,05	Tidak signifikan
P3 dan KN	Kongesti	0,014	<0,05	Signifikan
P3 dan KN	Nekrosis	0,317	>0,05	Tidak signifikan
P3 dan KP	Luas kerusakan	0,009	<0,05	Signifikan
P3 dan KP	Vakuolisasi	0,032	<0,05	Signifikan
P3 dan KP	Kongesti	0,093	>0,05	Tidak signifikan
P3 dan KP	Nekrosis	0,083	>0,05	Tidak signifikan
P3 dan P1	Luas kerusakan	0,009	<0,05	Signifikan
P3 dan P1	Vakuolisasi	0,221	>0,05	Tidak signifikan
P3 dan P1	Kongesti	0,606	>0,05	Tidak signifikan
P3 dan P1	Nekrosis	0,403	>0,05	Tidak signifikan
P3 dan P2	Luas kerusakan	0,009	<0,05	Signifikan
P3 dan P2	Vakuolisasi	0,811	>0,05	Tidak signifikan
P3 dan P2	Kongesti	0,905	>0,05	Tidak signifikan
P3 dan P2	Nekrosis	0,403	>0,05	Tidak signifikan

4.3. Pembahasan

4.3.1. Uji Fitokimia Ekstrak Daun Pirdot (*Saurauia Vulcani* Korth.)

Hasil uji fitokimia ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) pada penelitian ini menunjukkan adanya kandungan *alkaloid*, *flavonoid*, *saponin*, dan *steroid* atau *triterpenoid*. Terdapatnya senyawa-senyawa ini menguatkan potensi

aktivitas biologis ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) terhadap perbaikan pankreas dan penurunan kadar glukosa darah.

Temuan ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menjelaskan bahwa ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) mengandung senyawa-senyawa metabolik sekunder seperti *alkaloid*, *flavonoid*, *saponin*, dan *steroid* atau *triterpenoid* dan senyawa aktif lain yang berperan dalam aktivitas antidiabetes. Senyawa *triterpenoid* diketahui bekerja sebagai insulin sensitizer, meningkatkan penyerapan glukosa oleh jaringan perifer dan meniru cara kerja insulin alami. *flavonoid* pada ekstrak diketahui berfungsi sebagai antioksidan kuat yang mampu menurunkan ROS (*Reactive Oxygen Species*). Hal ini penting mengingat Streptozotocin dapat merusak pulau *Langerhans* pankreas melalui stres oksidatif. *Saponin* dan *alkaloid* juga berperan dalam menurunkan glukosa darah melalui peningkatan sekresi insulin dan penghambatan glukoneogenesis. Dengan demikian, komposisi fitokimia ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) sangat mendukung mekanisme perbaikan pulau *Langerhans* pankreas yang mengalami kerusakan.⁴⁰

4.3.2. Hasil Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah pada Tikus Wistar yang Diinduksi Streptozotocin

Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah pada hari ke tiga dan ke tujuh menunjukkan bahwa induksi Streptozotocin berhasil menimbulkan hiperglikemia pada tikus Wistar. Pada kelompok kontrol negatif, kadar glukosa darah tetap berada dalam batas normal, sedangkan kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan 1, perlakuan 2, perlakuan 3, mengalami peningkatan yang sangat signifikan. Pola kenaikan ini sesuai dengan mekanisme kerja Streptozotocin yang dijelaskan oleh penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa Streptozotocin merusak pulau *Langerhans* pankreas melalui mekanisme alkilasi DNA dan peningkatan radikal bebas sehingga menghambat produksi insulin.³¹

Peningkatan kadar glukosa darah yang cepat ini juga sejalan dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa Streptozotocin mampu menyebabkan hiperglikemia akut dalam 24–72 jam pertama dan kondisi tersebut dapat bertahan stabil selama beberapa hari.³² Temuan penelitian ini konsisten

dengan hasil yang diperoleh pada hari ke tiga, di mana kontrol positif dan seluruh kelompok perlakuan telah mencapai glukosa ≥ 200 mg/dl, memenuhi kriteria diabetes pada model hewan coba.

Berdasarkan penelitian sebelumnya juga menjelaskan bahwa hiperglikemia akibat Streptozotocin bersifat menetap hingga hari ke tujuh karena kerusakan pulau *Langerhans* pankreas bersifat progresif dan tidak dapat pulih secara spontan.³³ Hasil penelitian ini mendukung teori tersebut karena kadar glukosa pada kontrol positif tetap sangat tinggi pada hari ke tujuh, bahkan beberapa tikus menunjukkan nilai “Hi” pada alat glukometer, yang menandakan kadar glukosa darah melebihi batas deteksi alat (> 600 mg/dl).

Model tikus diabetes yang digunakan pada penelitian ini, yaitu kombinasi diet tinggi lemak (HFD) dan Streptozotocin dosis 35 mg/kgBB, juga diperkuat oleh penelitian sebelumnya yang menjelaskan bahwa kombinasi diet tinggi lemak (HFD) dan Streptozotocin dosis 35 mg/kgBB dapat menyebabkan resistensi insulin dan kerusakan pada pulau *Langerhans* pankreas secara bersamaan sehingga membentuk pola hiperglikemia.³⁷

4.3.3. Gambaran Histopatologi Pankreas, Skoring Pankreas dan Perhitungan

Luas Pulau *Langerhans* Masing – Masing Kelompok

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian Streptozotocin menimbulkan kerusakan nyata pada pulau *Langerhans*, yang ditandai dengan vakuolisasi, kongesti, dan nekrosis pada pulau *Langerhans* pankreas. Tingkat kerusakan ini terlihat jelas pada kelompok kontrol positif dan berkurang secara bertahap pada kelompok perlakuan yang diberikan metformin atau ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.). Penilaian skoring histopatologi serta persentase luas area kerusakan mempertegas perbedaan antara kelompok perlakuan.

Pada kelompok kontrol negatif, pulau *Langerhans* terlihat normal dengan tidak ditemukan vakuolisasi, kongesti maupun nekrosis, dan batas pulau tampak jelas dengan skor 0%. Pola histologis ini sesuai dengan deskripsi morfologi pankreas normal yang dijelaskan oleh penelitian sebelumnya bahwa jaringan pankreas yang normal memiliki struktur islet yang homogen tanpa perubahan sitoplasmik atau inti yang bersifat patologis.⁴¹

Sebaliknya, kelompok kontrol positif menunjukkan kerusakan paling berat, dengan vakuolisasi mencapai 25–75%, kongesti 25–50%, dan nekrosis sekitar 25%, serta luas kerusakan sebesar 31%. Temuan ini sejalan dengan mekanisme toksisitas Streptozotocin berdasarkan penelitian sebelumnya, bahwa ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) memiliki kandungan antioksidan yang tinggi, sehingga pada kondisi tanpa perlindungan, senyawa prooksidan seperti Streptozotocin dapat menyebabkan stres oksidatif berat dan menyebabkan kerusakan pada pulau *Langerhans* pankreas.⁴²

Perbaikan mulai terlihat Pada kelompok perlakuan 1 yang diberikan metformin 50 mg/kgBB, kerusakan histologis tampak lebih ringan dibandingkan kontrol positif. Vakuolisasi dan kongesti mulai berkurang, dan luas kerusakan turun menjadi 25%. Dan Pemberian ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dosis 250 mg/kgBB pada kelompok perlakuan 2 menunjukkan perbaikan lebih besar. Vakuolisasi menurun menjadi 0–50%, nekrosis menjadi 0–25%, dan luas area kerusakan turun menjadi 21%. Kandungan *alkaloid*, *flavonoid*, *saponin*, dan *steroid* atau *triterpenoid* dalam ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) berperan sebagai antioksidan dan antiradikal bebas, sehingga mampu menghambat kerusakan pulau *Langerhans* pankreas. Hal ini menunjukkan terjadinya perbaikan struktural bertahap, walaupun belum optimal. Perubahan histologis seperti penurunan vakuolisasi dan berkurangnya kongesti mencerminkan efek antioksidan yang mulai bekerja. Mekanisme ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menjelaskan bahwa ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) mengandung *alkaloid*, *flavonoid*, *saponin*, dan *steroid* atau *triterpenoid* yang berperan dalam menekan radikal bebas, sehingga dapat memberikan perlindungan awal terhadap jaringan.⁴²

Perbaikan paling optimal terlihat pada kelompok perlakuan 3 yang diberikan ekstrak daun pirdot dosis 500 mg/kgBB. Kerusakan histopatologi sangat minimal, dengan vakuolisasi hanya 0–25% serta nekrosis yang jarang ditemukan. Persentase luas kerusakan hanya 8%, mendekati kelompok normal. Gambaran ini menunjukkan sifat *dose-dependent*, di mana peningkatan dosis ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) memberikan efek protektif dan regeneratif yang lebih

kuat terhadap perbaikan pulau *Langerhans* pankreas. Efek dosis tinggi ini konsisten dengan penelitian sebelumnya yang menjelaskan bahwa senyawa bioaktif dalam tanaman daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) bekerja melalui mekanisme antioksidan dan antiinflamasi, Sehingga mengurangi stres oksidatif yang menjadi penyebab utama kerusakan pulau *Langerhans* pankreas.⁴¹

Secara keseluruhan, penelitian ini menunjukkan bahwa efek perlindungan dan perbaikan jaringan pankreas bersifat *dose-dependent*, dengan dosis tertinggi pada perlakuan 3 dengan pemberian ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dosis 500 mg/kgBB memberikan hasil paling optimal. Baik data skoring maupun luas pulau *Langerhans* membuktikan bahwa ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) mampu menekan kerusakan jaringan dan memfasilitasi proses perbaikan pulau *Langerhans* pankreas.

4.3.4. Pembahasan Mengenai Analisis Data pada Masing – Masing Kelompok

Kontrol negatif menunjukkan gambaran histopatologi pankreas yang utuh dan stabil. Hasil *Mann–Whitney* menunjukkan bahwa kontrol negatif signifikan dengan kontrol positif ($p < 0,05$) pada seluruh parameter luas kerusakan, vakuolisasi, kongesti, dan nekrosis. Hal ini menegaskan bahwa pankreas dalam kondisi fisiologis tidak mengalami stres oksidatif maupun kerusakan pulau *Langerhans* pankreas. Ketika dibandingkan dengan kelompok perlakuan, kontrol negatif masih signifikan dengan perlakuan 1, terutama pada vakuolisasi ($p = 0,014$), kongesti ($p = 0,017$), dan nekrosis ($p = 0,050$), menandakan bahwa perbaikan pada perlakuan 1 belum mencapai kondisi normal. Namun kontrol negatif tidak signifikan dengan perlakuan 2 dan perlakuan 3 pada beberapa parameter seperti vakuolisasi dan kongesti ($p > 0,05$), yang menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dosis 250 mg/kgBB dan dosis 500 mg/kgBB mendekati keadaan fisiologis. Hal ini konsisten dengan penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa jaringan pankreas normal memiliki kadar ROS yang rendah sehingga struktur pulau *Langerhans* tetap terjaga.⁴¹

Kontrol positif menunjukkan kerusakan signifikan dibanding dengan kontrol negatif pada seluruh parameter luas kerusakan ($p = 0,005$), vakuolisasi ($p = 0,005$), kongesti ($p = 0,005$), dan nekrosis ($p = 0,003$). Ini menandakan bahwa induksi

Streptozotocin berhasil menyebabkan kerusakan pulau *Langerhans* pankreas melalui mekanisme alkilasi DNA yang memicu stres oksidatif. Ketika dibandingkan dengan perlakuan 1, seluruh parameter tidak signifikan ($p > 0,05$) hal ini mengindikasikan bahwa perbaikan struktur pankreas pada perlakuan 1 belum optimal dan masih berada pada tingkat kerusakan yang serupa dengan kontrol positif.

Sementara itu, ketika kontrol positif dibandingkan dengan perlakuan 2 dan perlakuan 3, terdapat perbedaan signifikan pada beberapa parameter seperti luas kerusakan ($p = 0,036$) pada perlakuan 2 ($p = 0,009$) pada perlakuan 3 terdapat perbedaan signifikan vakuolisasi pada perlakuan 3 ($p = 0,032$). Temuan ini menunjukkan bahwa ekstrak daun pirdot memiliki kemampuan protektif yang lebih tinggi dibanding metformin dosis 50mg/kgBB dalam memulihkan kerusakan histologis. Berdasarkan penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa senyawa *flavonoid* dapat memberikan proteksi lebih kuat daripada agen oral hipoglikemik dalam memperbaiki pulau *Langerhans* pankreas.⁴²

Pada kelompok perlakuan 1 yang diberikan metformin dosis 50 mg/kgBB, kerusakan jaringan pankreas masih tampak jelas. Hasil uji *Mann–Whitney* menunjukkan bahwa perlakuan 1 signifikan dengan kontrol negatif pada seluruh parameter, yaitu luas kerusakan ($p = 0,005$), vakuolisasi ($p = 0,014$), kongesti ($p = 0,017$), dan nekrosis ($p = 0,050$). signifikan ini menunjukkan bahwa metformin dosis 50 mg/kgBB, meskipun memiliki efek antihiperglikemik, belum mampu memperbaiki kerusakan histologis pankreas secara optimal pada tikus yang diinduksi Streptozotocin. Ketika dibandingkan dengan kontrol positif, seluruh parameter pada perlakuan 1 menunjukkan tidak signifikan ($p > 0,05$), Hal ini mengindikasikan bahwa pemberian metformin dosis 50 mg/kgBB lebih banyak bekerja pada aspek metabolik yaitu penurunan kadar glukosa darah, tetapi tidak terlalu memperbaiki struktur histologis pankreas. Temuan ini sejalan dengan penelitian sebelumnya, yang melaporkan bahwa metformin dosis 50 mg/kgBB menurunkan glukosa darah tetapi tidak memberikan efek protektif yang kuat terhadap regenerasi pulau *Langerhans* akibat pemberian Streptozotocin.⁴³

Selain itu, perlakuan 1 juga tidak signifikan dengan perlakuan 2 pada seluruh parameter ($p > 0,05$), menandakan bahwa perbaikan struktural pada kedua kelompok masih terbatas dan belum menunjukkan peningkatan yang bermakna. Namun ketika dibandingkan dengan perlakuan 3, terdapat signifikan pada luas kerusakan ($p = 0,009$), yang menunjukkan bahwa dosis tinggi ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) memberikan efek protektif yang jauh lebih kuat dibanding metformin dosis 50 mg/kgBB. Hal ini konsisten dengan bukti ilmiah bahwa senyawa alami yang kaya antioksidan dapat memberikan perbaikan histologis lebih baik dibandingkan obat antihiperglikemik konvensional.⁴⁴

Kelompok perlakuan 2 menunjukkan perbaikan histopatologi yang lebih baik dibanding perlakuan 1. Pada perbandingan dengan kontrol negatif, parameter vakuolisasi dan kongesti tidak signifikan ($p = 0,136$ dan $p = 0,053$), menandakan adanya proses restorasi struktur pada jaringan pankreas. Namun, luas kerusakan dan nekrosis masih signifikan ($p = 0,005$ dan $p = 0,050$), sehingga perbaikan yang terjadi belum sepenuhnya optimal. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak daun pirdot dosis 250 mg/kgBB masih belum cukup untuk memulihkan keseluruhan integritas pulau *Langerhans*. Ketika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif, perlakuan 2 menunjukkan signifikan pada parameter luas kerusakan ($p = 0,036$), yang menandakan adanya efek protektif terhadap kerusakan akibat Streptozotocin. Namun vakuolisasi, kongesti, dan nekrosis menunjukkan tidak signifikan ($p > 0,05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa dosis sedang hanya memberikan perbaikan parsial. Perbandingan antara perlakuan 2 dan perlakuan 1 menunjukkan bahwa seluruh parameter tidak signifikan, menandakan bahwa peningkatan dosis dari metformin dosis 50 mg/kgBB pada perlakuan 1 menuju ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dosis 250 mg/kgBB belum memberikan peningkatan perbaikan yang bermakna. Sebaliknya, ketika perlakuan 2 dibandingkan dengan perlakuan 3, terdapat signifikan pada parameter luas kerusakan ($p = 0,009$), yang menunjukkan bahwa perbaikan histopatologi pada pankreas meningkat pada ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dosis 500 mg/kgBB.

Pada Kelompok perlakuan 3 menunjukkan perbaikan histopatologi paling optimal di antara seluruh kelompok perlakuan. Dibandingkan dengan kelompok

kontrol positif, perlakuan 3 menunjukkan perbedaan signifikan pada parameter luas kerusakan ($p = 0,009$) dan vakuolisasi ($p = 0,032$). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dosis 500 mg/kgBB mampu memberikan efek protektif yang kuat terhadap kerusakan pulau *Langerhans* serta menurunkan derajat kerusakan pada vakuolisasi, kongesti, dan nekrosis akibat induksi Streptozotocin.

Ketika dibandingkan dengan kontrol negatif, perlakuan 3 tidak signifikan pada parameter vakuolisasi ($p = 0,134$) dan nekrosis ($p = 0,317$). Kondisi ini menunjukkan bahwa dosis tinggi ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) mampu mengembalikan struktur histologis pankreas mendekati keadaan normal, terutama dalam memperbaiki vakuolisasi dan nekrosis. Jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan 1 dan perlakuan 2, perlakuan 3 menunjukkan perbedaan signifikan pada parameter luas kerusakan ($p = 0,009$), menegaskan bahwa efek penyembuhan dan perlindungan jaringan pankreas sangat bergantung pada dosis ekstrak yang diberikan. Ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dosis 500 mg/kgBB terbukti memberikan respons biologis yang jauh lebih besar daripada Ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dosis 250 mg/kgBB.

Temuan ini sejalan dengan penelitian sebelumnya, yang menunjukkan bahwa perbaikan histologis pankreas pada tikus diabetes melitus memerlukan aktivasi jalur antioksidan yang memadai. Pada dosis *flavonoid* yang lebih rendah, aktivasi antioksidan belum optimal sehingga kapasitas antioksidan tetap rendah dan proses regenerasi jaringan berjalan lambat. Perbaikan yang lebih besar baru terlihat pada konsentrasi yang lebih tinggi, di mana aktivasi antioksidan meningkat dan stres oksidatif dapat ditekan secara lebih efektif. Hal ini konsisten dengan temuan penelitian ini, di mana ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dosis 250 mg memberikan perbaikan yang terbatas, sementara ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dosis 500 mg/kgBB menghasilkan perbaikan yang jauh lebih signifikan.⁴⁵

4.4. Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, antara lain:

1. Terdapat kematian pada tikus percobaan Selama periode adaptasi, ini disebabkan karena kondisi laboratorium penyimpanan hewan yang sering dikunjungi banyak orang dan tidak memiliki pengaturan suhu serta pencahayaan yang konsisten. Hal ini mengakibatkan kematian lima ekor tikus.
2. Uji fitokimia bersifat kualitatif, penelitian hanya melakukan analisis kualitatif terhadap kandungan antioksidan dalam ekstrak daun pirdot (*saurauia vulcani* korth.), seperti *flavonoid*, *alkaloid*, *saponin*, dan *steroid/triterpenoid*, tanpa mengetahui jumlah atau kadarnya.
3. Uji toksisitas tidak dilakukan, penelitian ini tidak mengevaluasi potensi efek samping pemberian ekstrak daun pirdot (*saurauia vulcani* korth.) pada tikus, sehingga keamanan penggunaannya belum dapat dipastikan.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian mengenai pengaruh ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus Wistar model diabetes melitus yang diinduksi Streptozotocin, dapat disimpulkan bahwa:

1. Pemberian metformin dosis 50 mg/kgBB pada perlakuan 1 belum mampu memperbaiki kerusakan histopatologi pulau *Langerhans* pankreas secara signifikan pada tikus Wistar yang diinduksi Streptozotocin. Efek metformin pada penelitian ini lebih bersifat metabolik dan belum memberikan proteksi struktural yang optimal terhadap pulau *Langerhans*.
2. Pemberian ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dosis 250 mg/kgBB pada perlakuan 2 dan 500 mg/kgBB pada perlakuan 3 memberikan pengaruh terhadap tingkat kerusakan histopatologis pulau *Langerhans* pankreas yang ditandai dengan perbaikan derajat kongesti, vakuolisasi, dan nekrosis dibandingkan kelompok kontrol. Perbaikan histopatologis lebih nyata ditemukan pada ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dosis 500 mg/kgBB.
3. Pemberian ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) berpengaruh terhadap morfologi pulau *Langerhans* pankreas, yang ditunjukkan oleh penurunan luas kerusakan pulau *Langerhans* pada kelompok perlakuan, terutama pada dosis 500 mg/kgBB, sehingga gambaran histologis pankreas mendekati kondisi normal.
4. Secara keseluruhan, ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) menunjukkan potensi protektif dan restoratif terhadap kerusakan pulau *Langerhans* pankreas pada tikus model diabetes melitus, dengan efek yang bersifat dose-dependent.

5.2. Saran

1. Penelitian selanjutnya disarankan untuk meningkatkan pengendalian kondisi pemeliharaan hewan coba, termasuk pengaturan suhu,

pencahayaannya, dan pembatasan akses terhadap ruang penyimpanan hewan, guna meminimalkan dan menurunkan angka kematian tikus selama periode aklimatisasi.

2. Penelitian lanjutan disarankan untuk melakukan analisis fitokimia secara kuantitatif untuk menentukan kadar senyawa aktif dalam ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.), khususnya senyawa yang berperan sebagai antioksidan seperti *flavonoid*, *alkaloid*, *saponin*, dan *steroid/triterpenoid*, sehingga hubungan antara dosis dan efek biologis dapat dievaluasi secara lebih akurat.
3. Penelitian selanjutnya perlu dilakukan uji toksisitas, baik toksisitas akut maupun subkronik, untuk menilai keamanan penggunaan ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) sebelum dipertimbangkan untuk pengembangan lebih lanjut sebagai agen terapeutik atau suplemen pendukung terapi diabetes melitus.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. *Guidance on Global Monitoring for Diabetes Prevention and Control.*; 2024.
2. Wang H, Li N, Chivese T, et al. IDF Diabetes Atlas: Estimation of Global and Regional Gestational Diabetes Mellitus Prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109050. doi:10.1016/j.diabres.2021.109050
3. Dinić S, Arambašić Jovanović J, Uskoković A, et al. Oxidative stress-mediated beta cell death and dysfunction as a target for diabetes management. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13(September):1-20. doi:10.3389/fendo.2022.1006376
4. Eguchi N, Vaziri ND, Dafoe DC, Ichii H. The role of oxidative stress in pancreatic β cell dysfunction in diabetes. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1-18. doi:10.3390/ijms22041509
5. Lestari, Zulkarnain, Sijid, Aisyah S. Diabetes Melitus: Review Etiologi, Patofisiologi, Gejala, Penyebab, Cara Pemeriksaan, Cara Pengobatan dan Cara Pencegahan. *UIN Alauddin Makassar.* 2021;1(2):237-241. <http://journal.uin-alauddin.ac.id/index.php/psb>
6. Elva Monika E, Triyandi R, Dwi Rahayu I, Iqbal M. Potensi Tanaman Obat pada Penyakit Diabetes Melitus Dan Komplikasinya: Artikel Review. *Junral Medula.* 2024;14(4):752-757.
7. Yanti ED, Sucindra DNW, Jawi IM. Kombinasi Ekstrak Sambiloto Dengan Metformin Lebih Baik Dalam Memperbaiki Sel Beta Pulau Langerhans Dari Pada Metformin Tunggal Pada Tikus Diabetes. *E-Jurnal Med Udayana.* 2019;8(2):1-5. <https://ojs.unud.ac.id/index.php/eum/article/view/48562>
8. Nasiro S, Anjulita R, Setiawan E, Afriyandi A, Situmeang B. Potensi Nanoemulsi Ekstrak Daun Pirdot (*Saurauia vulkani*) dalam Meningkatkan Aktivasi Enzim Alpha-Amilase sebagai Alternatif Terapi Diabetes Mellitus. *J Beta Kim.* 2023;3(2):67-74. doi:10.35508/jbk.v3i2.15164
9. Wiratma DY, Situmorang A. Jurnal Analis Laboratorium Medik. *J Anal Lab*

- Med.* 2016;1(1):24-31.
10. Lubis MF, Zaitun Hasibuan PA, Syahputra H, Surbakti C, Astyka R. Saurauia vulcani (Korth.) as herbal medicine potential from North Sumatera, Indonesia: A literature review. *Heliyon.* 2022;8(4):4-9. doi:10.1016/j.heliyon.2022.e09249
 11. Surbakti C, Sitorus P, Rosidah, Satria D. Effect of saurauia vulcani korth. Leaves on superoxide dismutase, hba1c levels and insulin expression in hyperglycemic rats. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7(22):3741-3744. doi:10.3889/oamjms.2019.494
 12. Hutahaeen S, Ilyas S, Rahayu S. Histological Change of Pancreatic Islands Following Administration of Saurauia vulcani Korth Leaves Extract in Alloxan-induced Diabetic Mice. 2020;(Icosteerr 2018):1095-1098. doi:10.5220/0010104010951098
 13. Siregar N, Annastasya A, Mutia MS&, Lubis YEP. Model Hewan Coba Diabetes Mellitus Yang Diinduksi Streptozotocin. *Maj Kedokt Andalas.* 2021;44(4):242-252.
 14. Poznyak A, Grechko A V., Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN. The diabetes mellitus–atherosclerosis connection: The role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5):1-13. doi:10.3390/ijms21051835
 15. Kshatri JS, Satpathy P, Sharma S, Bhoi T, Mishra SP, Sahoo SS. Health research in the state of Odisha, India: A decadal bibliometric analysis (2011-2020). *J Fam Med Prim Care.* 2022;6(2):169-170. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc
 16. Saadati M, Jamali Y. The effects of beta-cell mass and function, intercellular coupling, and islet synchrony on Ca²⁺ dynamics. *Sci Rep.* 2021;11(1):1-24. doi:10.1038/s41598-021-89333-x
 17. Heer M, Egert S. Nutrients other than carbohydrates: Their effects on glucose homeostasis in humans. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015;31(1):14-35. doi:10.1002/dmrr.2533
 18. Sanjaya LR, Setiawan Y. Faktor Risiko Diabetes Melitus Tipe-II Pada

- Remaja Lalu. 2024;8(1):66-73.
19. Adi S. Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia. *PB Perkeni*. Published online 2019:133.
 20. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev*. 2013;93(1):137-188. doi:10.1152/physrev.00045.2011
 21. Fisher CR. News Release. *Clin Electroencephalogr*. 1982;13(3):136-136. doi:10.1177/155005948201300303
 22. Yu DY, Cringle SJ, Yu PK, Su EN. Anatomy and Histology of the Macula. *Macular Surg Curr Pract Trends*. Published online 2020:3-14. doi:10.1007/978-981-15-7644-7_1
 23. Hu C, Chen Y, Yin X, et al. Pancreatic endocrine and exocrine signaling and crosstalk in physiological and pathological status. *Signal Transduct Target Ther*. 2025;10(1). doi:10.1038/s41392-024-02098-3
 24. Zubaidah E, F IN, Teknologi J, et al. Efek Cuka Apel dan Cuka Salak terhadap Penurunan Glukosa Darah dan Histopatologi Pankreas Tikus Wistar Diabetes Effects of Apple Vinegar and Salacca Vinegar on Reducing Blood Glucose and Pancreatic Histopathology of Diabetic Wistar Rats. 28(4):297-301.
 25. SINTAWAHYU UTAMI, I MADE SUDARMA CDH. Efek Pemberian Eugenol Isolat Bunga Cengkeh (*Syzygium aromaticum*) terhadap Histologi Pankreas Tikus Diabetes (Eugenol Effect of Clove Flower (*Syzygium aromaticum*) Isolate on Histology Pancreas of Diabetic Rat) SINTAWAHYU UTAMI, I MADE SUDARMA * , CANDRA. *J Ilmu Kefarmasian Indones*. 2019;17(2):160-163.
 26. Alsharif KF, Hamad AA, Alblihd MA, et al. Melatonin downregulates the increased hepatic alpha-fetoprotein expression and restores pancreatic beta cells in a streptozotocin-induced diabetic rat model: a clinical, biochemical, immunohistochemical, and descriptive histopathological study. *Front Vet Sci*. 2023;10. doi:10.3389/fvets.2023.1214533
 27. Mahlani M, Hadi RS, Arifandi F, Mustofa S. Pengaruh Fermentasi Madu (*Apis Mellifera*) terhadap Histologi Pankreas Tikus yang Diinduksi Cisplatin

- dan Tinjaunnya Menurut Pandangan Islam The Effects of Honey Fermentation (*Apis Mellifera*) on Pancreas Histology of Cisplatin-Induced Rats and The Review A. *Jr Med J*. 2023;2(1):17-29.
28. Utami IK, Febrianti A, Tandj J. Uji Efektivitas Ekstrak Buah Okra terhadap Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Putih Jantan Diinduksi Streptozotocin. *Februari*. 2021;XVIII(1).
 29. Antaryani D, Tandj J, Nobertson R, Selatan A, Tenggara A. Pendahuluan Pankreas Keadaan Normal , Ada Tersebar di Pankreas Manusia , Pulau Semenanjung Malaya Archipelago), Filipina dan Kepulauan Hindia Timur (East Indies Island). Pola Penyebaran Spesies Areca di Indonesia Terutama di Malaya, Kalimantan dan Kel. *Farmakol J Farmasu*. 2019;XVI(2):135-144.
 30. Musa WJA, Harianja LS, Yulianti N. Stannum : Jurnal Sains dan Terapan Kimia Pirdot Leaves Extract (*Saurauia vulcani* Korth) As Natural Antioxidant to Inhibit Oxidation Reaction of Crude Palm Oil (CPO) Ekstrak Daun Pirdot (*Saurauia vulcani* Korth) sebagai Antioksidan Alami untuk Mengham. 2024;6(2):79-85. doi:10.33019/jstk.v6i2.4464
 31. Ghasemi A, Jeddi S. Streptozotocin As a Tool for Induction of Rat Models of Diabetes: a Practical Guide. *EXCLI J*. 2023;22:274-294. doi:10.17179/excli2022-5720
 32. Si Q, Guo J, Yang X, et al. Systematic assessment of streptozotocin-induced diabetic metabolic alterations in rats using metabolomics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14(January):1-16. doi:10.3389/fendo.2023.1107162
 33. Ye LX, Huang HH, Zhang SH, et al. Streptozotocin-Induced Hyperglycemia Affects the Pharmacokinetics of Koumine and its Anti-Allodynic Action in a Rat Model of Diabetic Neuropathic Pain. *Front Pharmacol*. 2021;12(May):1-12. doi:10.3389/fphar.2021.640318
 34. Indarto I, Widiyanto A, Atmojo JT. Efektivitas Metformin dalam Penurunan Kadar Glukosa pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe-2: Meta-Analisis. *J Ilm Permas J Ilm STIKES Kendal*. 2023;13(2):621-630. doi:10.32583/pskm.v13i2.852

35. Sitorus P, Rosidah ., Amta S, Satria D. Saurauia vulcani Korth. leaves Down-regulation of Receptor for Advanced Glycation End-products (sRAGE) in Hyperglycemic Rats. 2020;(7):766-768. doi:10.5220/0010087907660768
36. Singh R, Gholipourmalekabadi M, Shafikhani SH. Animal models for type 1 and type 2 diabetes: advantages and limitations. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15(February):1-17. doi:10.3389/fendo.2024.1359685
37. Andonova M, Dzhelebov P, Trifonova K, et al. Metabolic Markers Associated with Progression of Type 2 Diabetes Induced by High-Fat Diet and Single Low Dose Streptozotocin in Rats. *Vet Sci*. 2023;10(7). doi:10.3390/vetsci10070431
38. Karolinne A, Victória A, Acha BT, et al. Experimental Models of Type 2 Diabetes Mellitus Induced by Combining Hyperlipidemic Diet (HFD) and Streptozotocin Administration in Rats : An Integrative Review. Published online 2025.
39. Fadila Luthfi Rahmania. *PERBANDINGAN TINGKAT KERUSAKAN DAN DIAMETER PULAU LANGERHANS PANKREAS TIKUS DIABETES MELITUS DENGAN PEMBERIAN.*; 2020.
40. Situmeang B, Suparman AR, Parubak AS, Yogaswara R. Aktivitas Antidiabetes dari Fraksi Tumbuhan Pirdot Saurauia bracteosa pada Tikus dengan Metode Induksi Aloksan. 2022;4(1):1-9.
41. Arora SK, Verma PR, Itankar PR, Prasad SK, Nakhate KT. Journal of Traditional and Complementary Medicine Evaluation of pancreatic regeneration activity of Tephrosia purpurea leaves in rats with streptozotocin-induced diabetes. *J Tradit Chinese Med Sci*. 2021;11. doi:10.1016/j.jtcme.2021.03.001
42. Juli N, Simanjuntak P. Evaluation of Acute Toxicity of Ethanol Extract of Pirdot Leaf (Saurauia vulcani Korth .) in Rats. 2020;03(2):13-18.
43. Rossi, Valerio De Stefano Marcello Candelli E, Franceschi F. Response to correspondence in reference to the previously published Epub manuscript : immune thrombocytopenic purpura after SARS-CoV-2 vaccine. Published online 2021:95-96. doi:10.1111/bjh.17631

44. Restyana N. Restyana Noor F|Diabetes Melitus Tipe 2 DIABETES MELITUS TIPE 2. *J Major* |. 2015;4:93-101.
45. Rajappa R, Sireesh D, Salai MB, Ramkumar KM. Treatment With Naringenin Elevates the Activity of Transcription Factor Nrf2 to Protect Pancreatic β -Cells From Streptozotocin-Induced Diabetes in vitro and in vivo. 2019;9(January):1-20. doi:10.3389/fphar.2018.01562

LAMPIRAN

Lampiran 1 Ethical Clearance



UMSU
Beragat | Beradab | Berprestasi

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
"ETHICAL APPROVAL"
No : 1576/KEPK/FKUMSU/2025

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The Research protocol proposed by

Peneliti Utama : Yeisi Nefrianti Surbakti
Principal investigator

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
Name of the Institution Faculty of Medicine University of Muhammadiyah of Sumatera Utara

Dengan Judul
Title

"PENGARUH EKSTRAK DAUN PIRDOT (SAURAUUA VULCANI KORTH.) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI JARINGAN PANKREAS PADA TIKUS WISTAR MODEL DIABETES MELITUS INDUKSI STREPTOZOTOCIN"

"THE EFFECT OF PIRDOT LEAF EXTRACT (Saurauua vulcani Korth.) ON PANCREATIC TISSUE HISTOPATHOLOGY IN STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETIC WISTAR RATS"

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah
3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Resiko, 5) Bujukan / Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan
7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion / Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 06 Agustus 2025 sampai dengan tanggal 06 Agustus 2026
The declaration of ethics applies during the periode Agustus 06, 2025 until Agustus 06, 2026

Medan, 06 Agustus 2025
Ketua

Assoc. Prof. Dr. dr. Nurdady, MKT

Lampiran 2 Uji Hewan Coba



**MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI MUHAMMADIYAH
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN
ANIMAL RESEARCH**

Jalan Gedung Arai No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7330162 Ext. 20 Fax: (061) 7363488

Nomor : 11 /ANIMALRESEARCH/FK UMSU/2025
Lampiran : -
Perihal : Surat Selesai Penelitian

Medan, 8 Jumadi Awwal 1447 H
30 Oktober 2025 M

Kepada : Yth. Sdra
Yeisi Nefrianti Surbakti

di
Tempat

السلام عليكم ورحمة الله وبركاته

Ba'da salam semoga Saudara selalu dalam keadaan sehat wafafat dan selalu dalam lindungan Allah SWT dalam menjalankan aktifitas sehari-hari. Amin.

Bersama surat ini kami sampaikan bahwa :

Nama : Yeisi Nefrianti Surbakti
NPM : 2208260078
Judul Skripsi : Pengaruh Ekstrak Daun Pindot (Sauraua Vulcani Korth.) Terhadap Gambaran Histopatologis Jaringan Pankreas Pada Tikus Wistar Model Diabetes Mellitus Induksi Streptozotocin.

Telah selesai melakukan penelitian di Animal Research Laboratorium Terpadu FK UMSU.

Demikian kami sampaikan, agar kiranya surat ini dapat digunakan sebagaimana mestinya. Atas perhatiannya kami ucapkan terimakasih.

والسلام عليكم ورحمة الله وبركاته

Medan, 30 Oktober 2025

Kepala Animal Research
FK UMSU

Dr. Yulia Fauziyah, MSc

Lampiran 3 Uji Histopatologi



LABORATORIUM PATOLOGI ANATOMIK

Prospecta

Jl. Karya Wisata Ruko Citra Wisata Lake View Blok I No. 4 Medan Telp. 08116053913
Laman: <http://laboratorium-prospecta.business.site/> E-mail: laboratoriumprospecta@gmail.com

No : 04/SKP-Prospecta/25
Lamp : -
Hal : Surat Keterangan Penelitian

Medan, 10 November 2025

Kepada Yth :

Bu Dekan Fakultas Kedokteran UMSU
Di
Medan

Dengan hormat,

Sehubungan dengan penelitian Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, maka dengan ini kami menerangkan bahwa telah dilakukan pembuatan blok paraffin/slide sekaligus pewarnaan hematoxylin dan eosin, atas nama peneliti :

Nama : Yeisi Nefrianti Surbakti
NPM : 2208260078
Fakultas : Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Demikian surat keterangan ini kami sampaikan, Atas perhatian Bu Dekan, kami ucapkan terima kasih.

Kepala Laboratorium Prospecta
Prospecta
Jl. Karya Wisata Ruko Citra Wisata Lake View Blok I No. 4 Medan Telp. 08116053913
dr. Jamaluddin, Sp.PA

Lampiran 4 Identifikasi Tanaman



**LABORATORIUM SISTEMATIKA TUMBUHAN
HERBARIUM MEDANENSE
(MEDA)**

UNIVERSITAS SUMATERA UTARA

Jl. Bioteknologi No.1 Kampus USU, Medan – 20155
Telp. 061 – 8223564 Fax. 061 – 8214290 E-mail nursaharnpasaribu@yahoo.com

Medan, 21 Oktober 2025

No. : 1242/MEDA/2025
Lamp. : -
Hal : Hasil Identifikasi

Kepada Yth.

Sdr/i : Yeisi Nefrianti Surbakti
NIM : 2208260078
Instansi : Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Dengan hormat,

Bersama ini disampaikan hasil identifikasi tumbuhan yang saudara kirimkan ke Herbarium Medanense, Universitas Sumatera Utara, sebagai berikut:

Kingdom : Plantae
Divisi : Spermatophyta
Kelas : Dicotyledoneae
Ordo : Ericales
Famili : Actinidiaceae
Genus : Saurauia
Spesies : *Saurauia vulcani* Korth.
Nama Lokal: Pirdot

Demikian, semoga berguna bagi saudara.



Kepala Herbarium Medanense.

Prof. Dr. Etti Sartina Siregar, S.Si., M.Si.
NIP. 197211211998022001

Lampiran 5 Dokumentasi Penelitian

Pembuatan Ekstrak Daun Pirdot (*Saurauia Vulcani* Korht.)



Pengeringan
Daun Pirdot



Penghalusan
Daun Pirdot



Tahap
Maserasi



Tahap
Penyaringan
Ekstrak



Tahap Rotary
Evaporator



Hasil Ekstrak Daun Pirdot (*Saurauia Vulcani* Korth.)

Uji Fitokimia Ekstrak Daun Pirdot (*Saurauia Vulcani* Korth.)



Flavonoid



Saponin



Steroid/triterpenoid



alkaloid

Perlakuan pada Tikus Wistar



Tahap Aklimatisasi Tikus Wistar & Pembagian Kelompok



Tahap Induksi Streptozotocin



Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah pada Tikus Wistar Hari Ke Tiga



Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah pada Tikus Wistar Hari Ke Tujuh



Hasil Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah Hari Ke Tiga



Hasil Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah Hari Ke Tujuh



Pemberian Ekstrak Daun Pirdot



Pemberian Metformin



Nekropsi Jaringan



Proses Pemotongan Organ Pankreas
Untuk Pembuatan Sediaan

Perhitungan Luas Kerusakan Pulau *Langerhans* Menggunakan Aplikasi *Imagej*



	Area	Mean	Min	Max	Angle
1	171.263	144.223	100.968	186.260	-74.083
2	136.393	148.140	102.527	191.417	25.402



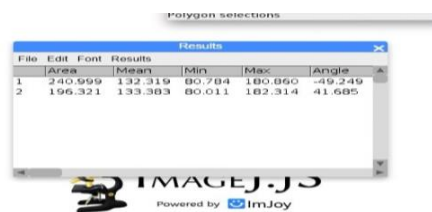
	Area	Mean	Min	Max	Angle
1	124.573	117.766	77.427	163.443	-66.308
2	74.376	116.247	76.848	162.079	-154.161



	Area	Mean	Min	Max	Angle
1	161.629	141.248	87.608	197.398	-114.228
2	79.106	147.093	97.139	199.018	-34.961



	Area	Mean	Min	Max	Angle
1	161.629	141.248	87.608	197.398	-114.228
2	79.106	147.093	97.139	199.018	-34.961



	Area	Mean	Min	Max	Angle
1	240.999	132.319	80.784	180.860	-49.249
2	196.321	133.383	80.011	182.314	41.685

Kelompok Negatif (KN)



	Area	Mean	Min	Max	Angle
1	231.471	122.443	83.902	167.589	-139.1
2	170.933	120.936	79.895	174.584	-13.16
3	52986.245	124.774	58.000	187.000	0.000
4	52986.245	124.774	58.000	187.000	0.000



	Area	Mean	Min	Max	Angle
1	171.353	116.078	66.279	173.207	-60.75
2	143.758	125.517	76.935	184.017	42.996
3	38967.674	119.583	60.000	188.000	0.000

	Area	Mean	Min	Max	Angle
1	172.142	119.813	83.469	176.399	38.167
2	104.599	120.401	78.394	159.604	-48.67
3	43777.924	125.012	58.000	188.000	0.000

	Area	Mean	Min	Max	Angle
1	159.527	151.853	118.158	177.998	-37.4
2	150.854	152.849	106.821	176.782	39.85
3	57199.474	149.900	81.000	212.000	0.000

	Area	Mean	Min	Max	Angle
1	192.641	140.838	99.499	177.350	-50.04
2	159.790	144.377	89.421	218.706	57.93
3	62569.514	145.040	78.000	228.000	0.000

Kelompok Positif (KP)

	Area	Mean	Min	Max	Angle
1	173.982	107.592	60.678	149.396	-72.85
2	90.670	109.702	58.818	150.292	34.937
3	23253.614	110.171	57.000	181.000	0.000

	Area	Mean	Min	Max	Angle
1	168.200	117.535	80.070	174.924	-59.94
2	139.028	119.931	72.429	177.474	44.386
3	35256.242	120.323	60.000	188.000	0.000

	Area	Mean	Min	Max	Angle
1	169.813	130.727	78.615	192.311	-7.817
2	105.529	116.939	81.607	181.456	70.586
3	37123.413	127.521	72.000	216.000	0.000

	Area	Mean	Min	Max	Angle
1	159.527	151.853	118.158	177.998	-37.4
2	150.854	152.849	106.821	176.782	39.85
3	57199.474	149.900	81.000	212.000	0.000

	Area	Mean	Min	Max	Angle
1	163.995	133.361	83.607	189.974	-53.55
2	165.309	130.613	93.331	204.085	27.30
3	34223.390	134.362	77.000	219.000	0.000

Perlakuan 1 (P1)

5	277.053	121.261	74.627	169.567	-107.6
6	192.655	121.156	80.368	179.114	-16.79
7	40072.646	121.851	59.000	198.000	0.000



IMAGEJ.JS
Powered by ImJoy

Results					
	Area	Mean	Min	Max	Angle
1	156.636	133.600	90.903	181.286	-45.34
2	103.285	140.328	98.394	196.292	-146.8
3	21963.732	136.107	79.000	219.000	0.000



IMAGEJ.JS
Powered by ImJoy

Results					
File	Edit	Font	Results		
	Area	Mean	Min	Max	Angle
1	163.995	133.361	83.607	185.974	-53.55
2	165.309	130.613	93.331	204.085	27.300
3	34223.390	134.362	77.000	219.000	0.000



IMAGEJ.JS
Powered by ImJoy

Results					
File	Edit	Font	Results		
	Area	Mean	Min	Max	Angle
1	195.532	144.150	104.348	191.616	-50.1
2	147.438	146.561	90.333	186.664	41.37
3	44175.558	146.470	82.000	224.000	0.000



IMAGEJ.JS
Powered by ImJoy

Results					
File	Edit	Font	Results		
	Area	Mean	Min	Max	Angle
1	218.134	126.909	80.557	190.618	13.818
2	129.041	122.597	79.274	179.192	-63.59
3	38069.382	122.204	60.000	197.000	0.000



IMAGEJ.JS

Powered by  ImJoy

Perlakuan 2 (P2)

Results					
File	Edit	Font	Results		
	Area	Mean	Min	Max	Angle
1	133.404	127.758	79.053	182.705	-26.127
2	99.840	122.583	84.627	166.173	55.947
3	5937.209	128.045	73.000	208.000	0.000

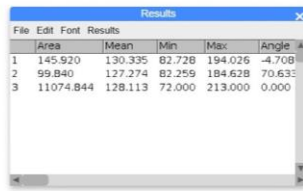


IMAGEJ.JS
Powered by ImJoy

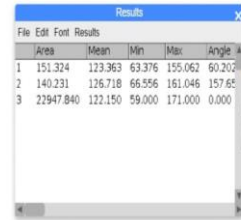
Results					
	Area	Mean	Min	Max	Angle
1	191.431	131.685	85.099	210.238	-13.954
2	96.427	115.791	79.514	183.222	71.350
3	7726.649	130.268	78.000	214.000	0.000



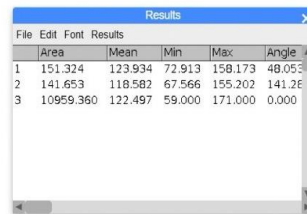
IMAGEJ.JS
Powered by ImJoy



	Area	Mean	Min	Max	Angle
1	145.920	130.335	82.728	194.026	-4.708
2	99.840	127.274	82.259	184.628	70.633
3	11074.844	128.113	72.000	213.000	0.000



	Area	Mean	Min	Max	Angle
1	151.324	123.363	63.376	155.062	60.202
2	140.231	126.718	66.556	161.046	157.65
3	22947.840	122.150	59.000	171.000	0.000



	Area	Mean	Min	Max	Angle
1	151.324	123.934	72.913	158.173	48.053
2	141.653	118.582	67.566	155.202	141.26
3	10959.360	122.497	59.000	171.000	0.000

Perlakuan 3(P3)

Lampiran 6 Analisis Data

Tests of Normality

	kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
luas_kerusakan_pulaulan gerhans	KN	.	5	.	.	5	.
	KP	.203	5	.200*	.922	5	.543
	P1	.241	5	.200*	.900	5	.408
	P2	.224	5	.200*	.846	5	.182
	P3	.228	5	.200*	.875	5	.287
vakuolisasi	KN	.	5	.	.	5	.
	KP	.349	5	.046	.771	5	.046
	P1	.473	5	<.001	.552	5	<.001
	P2	.349	5	.046	.771	5	.046
	P3	.367	5	.026	.684	5	.006
kongesti	KN	.	5	.	.	5	.
	KP	.367	5	.026	.684	5	.006
	P1	.300	5	.161	.883	5	.325
	P2	.231	5	.200*	.881	5	.314
	P3	.473	5	<.001	.552	5	<.001
nekrosis	KN	.	5	.	.	5	.
	KP	.	5	.	.	5	.
	P1	.367	5	.026	.684	5	.006
	P2	.367	5	.026	.684	5	.006
	P3	.473	5	<.001	.552	5	<.001

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Tests of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
luas kerusakan pulau langerhans	Based on Mean	4.534	4	20	.009
	Based on Median	1.930	4	20	.145
	Based on Median and with adjusted df	1.930	4	10.062	.181
	Based on trimmed mean	4.273	4	20	.012
vakuolisasi	Based on Mean	5.897	4	20	.003
	Based on Median	.810	4	20	.534
	Based on Median and with adjusted df	.810	4	12.511	.542
	Based on trimmed mean	5.085	4	20	.005
kongesti	Based on Mean	2.462	4	20	.078
	Based on Median	1.182	4	20	.349
	Based on Median and with adjusted df	1.182	4	15.613	.357
	Based on trimmed mean	2.451	4	20	.079
nekrosis	Based on Mean	7.179	4	20	<.001
	Based on Median	.857	4	20	.506
	Based on Median and with adjusted df	.857	4	9.561	.523
	Based on trimmed mean	5.397	4	20	.004

Kruskal-Wallis Test

Ranks			
	kelompok	N	Mean Rank
luas kerusakan pulau langerhans	KN	5	3.00
	KP	5	21.30
	P1	5	17.70
	P2	5	15.00
	P3	5	8.00
	Total	25	
vakuolisasi	KN	5	6.50
	KP	5	20.20
	P1	5	15.30
	P2	5	12.10
	P3	5	10.90
	Total	25	
kongesti	KN	5	5.00
	KP	5	18.70
	P1	5	15.00
	P2	5	12.90
	P3	5	13.40
	Total	25	
nekrosis	KN	5	7.00
	KP	5	19.00
	P1	5	14.20
	P2	5	14.20
	P3	5	10.60
	Total	25	

Test Statistics^{a,b}

	luas kerusakan pulau langerhans	vakuolisasi	kongesti	nekrosis
Kruskal-Wallis H	20.495	11.687	11.062	9.600
df	4	4	4	4
Asymp. Sig.	<.001	.020	.026	.048

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: kelompok

Ranks

	kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
luas kerusakan pulau langerhans	KN	5	3.00	15.00
	KP	5	8.00	40.00
	Total	10		
vakuolisasi	KN	5	3.00	15.00
	KP	5	8.00	40.00
	Total	10		
kongesti	KN	5	3.00	15.00
	KP	5	8.00	40.00
	Total	10		
nekrosis	KN	5	3.00	15.00
	KP	5	8.00	40.00
	Total	10		

Test Statistics^a

	luas kerusakan pulau langerhans	vakuolisasi	kongesti	nekrosis
Mann-Whitney U	.000	.000	.000	.000
Wilcoxon W	15.000	15.000	15.000	15.000
Z	-2.785	-2.825	-2.835	-3.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	.005	.005	.005	.003
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^b	.008 ^b	.008 ^b	.008 ^b

a. Grouping Variable: kelompok

b. Not corrected for ties.

Ranks

	kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
luas kerusakan pulau langerhans	KN	5	3.00	15.00
	P1	5	8.00	40.00
	Total	10		
vakuolisasi	KN	5	3.50	17.50
	P1	5	7.50	37.50
	Total	10		
kongesti	KN	5	3.50	17.50
	P1	5	7.50	37.50
	Total	10		
nekrosis	KN	5	4.00	20.00
	P1	5	7.00	35.00
	Total	10		

Test Statistics^a

	luas kerusakan pulau langerhans	vakuolisasi	kongesti	nekrosis
Mann-Whitney U	.000	2.500	2.500	5.000
Wilcoxon W	15.000	17.500	17.500	20.000
Z	-2.785	-2.449	-2.390	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.005	.014	.017	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^b	.032 ^b	.032 ^b	.151 ^b

a. Grouping Variable: kelompok

b. Not corrected for ties.

Ranks

	kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
luas kerusakan pulau langerhans	KN	5	3.00	15.00
	P2	5	8.00	40.00
	Total	10		
vakuolisasi	KN	5	4.50	22.50
	P2	5	6.50	32.50
	Total	10		
kongesti	KN	5	4.00	20.00
	P2	5	7.00	35.00
	Total	10		
nekrosis	KN	5	4.00	20.00
	P2	5	7.00	35.00
	Total	10		

Test Statistics^a

	luas kerusakan pulau langerhans	vakuolisasi	kongesti	nekrosis
Mann-Whitney U	.000	7.500	5.000	5.000
Wilcoxon W	15.000	22.500	20.000	20.000
Z	-2.795	-1.491	-1.936	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.005	.136	.053	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^b	.310 ^b	.151 ^b	.151 ^b

a. Grouping Variable: kelompok

b. Not corrected for ties.

Ranks

	kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
luas kerusakan pulau langerhans	KN	5	3.00	15.00
	P3	5	8.00	40.00
	Total	10		
vakuolisasi	KN	5	4.50	22.50
	P3	5	6.50	32.50
	Total	10		
kongesti	KN	5	3.50	17.50
	P3	5	7.50	37.50
	Total	10		
nekrosis	KN	5	5.00	25.00
	P3	5	6.00	30.00
	Total	10		

Test Statistics^a

	luas kerusakan pulau langerhans	vakuolisasi	kongesti	nekrosis
Mann-Whitney U	.000	7.500	2.500	10.000
Wilcoxon W	15.000	22.500	17.500	25.000
Z	-2.795	-1.500	-2.449	-1.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	.005	.134	.014	.317
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^b	.310 ^b	.032 ^b	.690 ^b

a. Grouping Variable: kelompok

b. Not corrected for ties.

Ranks

	kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
luas kerusakan pulau langerhans	KP	5	6.80	34.00
	P1	5	4.20	21.00
	Total	10		
vakuolisasi	KP	5	6.80	34.00
	P1	5	4.20	21.00
	Total	10		
kongesti	KP	5	6.30	31.50
	P1	5	4.70	23.50
	Total	10		
nekrosis	KP	5	6.50	32.50
	P1	5	4.50	22.50
	Total	10		

Test Statistics^a

	luas kerusakan pulau langerhans	vakuolisasi	kongesti	nekrosis
Mann-Whitney U	6.000	6.000	8.500	7.500
Wilcoxon W	21.000	21.000	23.500	22.500
Z	-1.358	-1.671	-.956	-1.500
Asymp. Sig. (2-tailed)	.175	.095	.339	.134
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.222 ^b	.222 ^b	.421 ^b	.310 ^b

a. Grouping Variable: kelompok

b. Not corrected for ties.

Ranks

	kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
luas kerusakan pulau langerhans	KP	5	7.50	37.50
	P2	5	3.50	17.50
	Total	10		
vakuolisasi	KP	5	7.00	35.00
	P2	5	4.00	20.00
	Total	10		
kongesti	KP	5	6.60	33.00
	P2	5	4.40	22.00
	Total	10		
nekrosis	KP	5	6.50	32.50
	P2	5	4.50	22.50
	Total	10		

Test Statistics^a

	luas kerusakan pulau langerhans	vakuolisasi	kongesti	nekrosis
Mann-Whitney U	2.500	5.000	7.000	7.500
Wilcoxon W	17.500	20.000	22.000	22.500
Z	-2.102	-1.643	-1.247	-1.500
Asymp. Sig. (2-tailed)	.036	.100	.212	.134
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.032 ^b	.151 ^b	.310 ^b	.310 ^b

a. Grouping Variable: kelompok

b. Not corrected for ties.

Ranks

	kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
luas kerusakan pulau langerhans	KP	5	8.00	40.00
	P3	5	3.00	15.00
	Total	10		
vakuolisasi	KP	5	7.40	37.00
	P3	5	3.60	18.00
	Total	10		
kongesti	KP	5	6.80	34.00
	P3	5	4.20	21.00
	Total	10		
nekrosis	KP	5	7.00	35.00
	P3	5	4.00	20.00
	Total	10		

Test Statistics^a

	luas kerusakan pulau langerhans	vakuolisasi	kongesti	nekrosis
Mann-Whitney U	.000	3.000	6.000	5.000
Wilcoxon W	15.000	18.000	21.000	20.000
Z	-2.619	-2.147	-1.678	-1.732
Asymp. Sig. (2-tailed)	.009	.032	.093	.083
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^b	.056 ^b	.222 ^b	.151 ^b

a. Grouping Variable: kelompok

b. Not corrected for ties.

Ranks

	kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
luas kerusakan pulau langerhans	P1	5	6.50	32.50
	P2	5	4.50	22.50
	Total	10		
vakuolisasi	P1	5	6.10	30.50
	P2	5	4.90	24.50
	Total	10		
kongesti	P1	5	5.90	29.50
	P2	5	5.10	25.50
	Total	10		
nekrosis	P1	5	5.50	27.50
	P2	5	5.50	27.50
	Total	10		

Test Statistics^a

	luas kerusakan pulau langerhans	vakuolisasi	kongesti	nekrosis
Mann-Whitney U	7.500	9.500	10.500	12.500
Wilcoxon W	22.500	24.500	25.500	27.500
Z	-1.051	-.693	-.454	.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	.293	.488	.650	1.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.310 ^b	.548 ^b	.690 ^b	1.000 ^b

a. Grouping Variable: kelompok

b. Not corrected for ties.

Ranks

	kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
luas kerusakan pulau langerhans	P1	5	8.00	40.00
	P3	5	3.00	15.00
	Total	10		
vakuolisasi	P1	5	6.50	32.50
	P3	5	4.50	22.50
	Total	10		
kongesti	P1	5	5.90	29.50
	P3	5	5.10	25.50
	Total	10		
nekrosis	P1	5	6.20	31.00
	P3	5	4.80	24.00
	Total	10		

Test Statistics^a

	luas kerusakan pulau langerhans	vakuolisasi	kongesti	nekrosis
Mann-Whitney U	.000	7.500	10.500	9.000
Wilcoxon W	15.000	22.500	25.500	24.000
Z	-2.619	-1.225	-.516	-.837
Asymp. Sig. (2-tailed)	.009	.221	.606	.403
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^b	.310 ^b	.690 ^b	.548 ^b

a. Grouping Variable: kelompok

b. Not corrected for ties.

Ranks

	kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
luas kerusakan	P2	5	8,00	40,00
	P3	5	3,00	15,00
	Total	10		
vakuolisasi	P2	5	5,70	28,50
	P3	5	5,30	26,50
	Total	10		
kongesti	P2	5	5,40	27,00
	P3	5	5,60	28,00
	Total	10		
nekrosis	P2	5	6,20	31,00
	P3	5	4,80	24,00
	Total	10		

Test Statistics^a

	luas kerusakan	vakuolisasi	kongesti	nekrosis
Mann-Whitney U	,000	11,500	12,000	9,000
Wilcoxon W	15,000	26,500	27,000	24,000
Z	-2,627	-,239	-,120	-,837
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009	,811	,905	,403
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^b	,841 ^b	1,000 ^b	,548 ^b

a. Grouping Variable: kelompok

b. Not corrected for ties.

PENGARUH EKSTRAK DAUN PIRDOT (*Saurauia vulcani* Korth.) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI JARINGAN PANKREAS PADA TIKUS WISTAR MODEL DIABETES MELITUS INDUKSI STREPTOZOTOCIN

Yeisi Nefrianti Surbakti¹, Humairah Medina Liza Lubis²

Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara¹

Email : yeisisurbakti81@gmail.com, humairahmedina@umsu.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan : Diabetes Melitus merupakan gangguan metabolik kronik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat penurunan fungsi sel β pada pulau *Langerhans* pankreas. Streptozotocin sering digunakan untuk menginduksi kerusakan pulau *Langerhans* sehingga menyerupai kondisi diabetes melitus. Daun Pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) merupakan tanaman lokal Sumatera Utara yang memiliki kandungan *alkaloid*, *flavonoid*, *saponin*, *steroid* atau *triterpenoid* yang berpotensi sebagai antioksidan, anti-inflamasi, dan antidiabetes. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun pirdot terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus Wistar model diabetes melitus yang diinduksi oleh Streptozotocin. **Metode :** Penelitian eksperimental laboratorium ini menggunakan 25 ekor tikus Wistar jantan yang dibagi menjadi lima kelompok yaitu kontrol negatif, kontrol positif (STZ 35 mg/kgBB), perlakuan 1 (STZ + Metformin 50 mg/kgBB), perlakuan 2 (STZ + ekstrak Daun Pirdot 250 mg/kgBB), dan perlakuan 3 (STZ + ekstrak Daun Pirdot 500 mg/kgBB). Setelah periode perlakuan selama dua minggu, pankreas diambil untuk pemeriksaan histopatologi menggunakan pewarnaan *Hematoxilin-Eosin*. Parameter yang dinilai meliputi kongesti, vakuolisasi, nekrosis, serta skor luas kerusakan pulau *Langerhans* menggunakan skoring dan aplikasi ImageJ. Analisis data dilakukan menggunakan uji *Kruskal–Wallis* dan *Mann–Whitney*. **Hasil :** Kelompok kontrol positif menunjukkan peningkatan kongesti, vakuolisasi, dan nekrosis yang signifikan dibandingkan kelompok kontrol negatif. Kelompok perlakuan ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.), khususnya dosis 500 mg/kgBB, menunjukkan perbaikan struktur histopatologis pulau *langerhans* berupa penurunan derajat kerusakan pulau *Langerhans*, berkurangnya vakuolisasi, serta peningkatan luas pulau *Langerhans* dibandingkan kontrol positif. Terdapat perbedaan signifikan antar kelompok ($p < 0,05$). **Kesimpulan :** Ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) memiliki efek protektif dan restoratif terhadap jaringan pankreas tikus Wistar model diabetes melitus induksi Streptozotocin. Dosis 500 mg/kgBB menunjukkan perbaikan histopatologi paling optimal, sehingga berpotensi dikembangkan sebagai terapi herbal pendamping diabetes melitus.

Kata kunci : Daun Pirdot, Histopatologi Pankreas, Diabetes Melitus, Streptozotocin (STZ).

EFFECT OF PIRDOT LEAF EXTRACT (*Saurauia vulcani* Korth.) ON PANCREATIC HISTOPATHOLOGICAL FEATURES IN STREPTOZOTOCIN INDUCED DIABETIC WISTAR RATS

Yeisi Nefrianti Surbakti¹, Humairah Medina Liza Lubis²

¹*Faculty of Medicine, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara*

Email: yeisisurbakti81@gmail.com, humairahmedina@umsu.ac.id

ABSTRACT

Introduction: Diabetes Mellitus is a chronic metabolic disorder characterized by hyperglycemia resulting from impaired β -cell function in the pancreatic islets of Langerhans. Streptozotocin is commonly used to induce damage to the islets of Langerhans, thereby mimicking diabetic conditions. Pirdot leaves (*Saurauia vulcani* Korth.) are a local plant from North Sumatra containing alkaloids, flavonoids, saponins, steroids, and triterpenoids, which have potential antioxidant, anti-inflammatory, and antidiabetic properties. This study aimed to determine the effect of pirdot leaf extract on the pancreatic histopathological features of Streptozotocin-induced diabetic Wistar rats. **Methods :** This laboratory experimental study involved 25 male Wistar rats divided into five groups: negative control, positive control (STZ 35 mg/kgBW), treatment 1 (STZ + Metformin 50 mg/kgBW), treatment 2 (STZ + pirdot leaf extract 250 mg/kgBW), and treatment 3 (STZ + pirdot leaf extract 500 mg/kgBW). After a two-week treatment period, pancreatic tissues were collected for histopathological examination using Hematoxylin–Eosin staining. Parameters assessed included congestion, vacuolization, necrosis, and the extent of islet damage using a scoring system and ImageJ software. Data were analyzed using the Kruskal–Wallis and Mann–Whitney tests. **Results :** The positive control group showed a significant increase in congestion, vacuolization, and necrosis compared to the negative control group. Treatment with pirdot leaf extract (*Saurauia vulcani* Korth.), particularly at a dose of 500 mg/kgBW, demonstrated improvement in the histopathological structure of the islets of Langerhans, characterized by a reduced degree of islet damage, decreased vacuolization, and increased islet area compared to the positive control group. A significant difference was observed among groups ($p < 0.05$). **Conclusion :** Pirdot leaf extract (*Saurauia vulcani* Korth.) exhibits protective and restorative effects on pancreatic tissue in Streptozotocin-induced diabetic Wistar rats. The 500 mg/kgBW dose showed the most optimal histopathological improvement, indicating its potential as an adjunctive herbal therapy for diabetes mellitus.

Keywords : Pirdot leaf, Pancreatic Histopathology, Diabetes Mellitus, Streptozotocin (STZ)

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia akibat gangguan produksi atau kerja insulin.¹ Data International Diabetes Federation (IDF) menunjukkan peningkatan jumlah penderita DM dari 422 juta orang pada tahun 2017 menjadi 463 juta orang pada tahun 2021, dan diperkirakan mencapai 629 juta orang pada tahun 2045, sehingga DM menjadi masalah kesehatan global yang serius.²

Salah satu organ utama yang terdampak dalam patogenesis DM adalah pankreas, khususnya pulau Langerhans yang mengandung sel β penghasil insulin. Hiperglikemia kronik memicu peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang menyebabkan stres oksidatif, kerusakan sel β , nekrosis, peradangan, serta perubahan histologis jaringan pankreas.^{3,4}

Terapi DM umumnya menggunakan obat antidiabetes seperti metformin yang efektif menurunkan kadar glukosa darah, namun tidak memberikan perlindungan langsung terhadap sel β pankreas dan berpotensi menimbulkan efek samping dalam penggunaan jangka panjang.⁵ Oleh karena itu, metformin digunakan sebagai pembandingan dalam penelitian ini.

Peningkatan prevalensi DM mendorong eksplorasi terapi herbal sebagai alternatif yang lebih aman. Daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.), tanaman endemik Sumatera Utara, secara empiris digunakan sebagai obat tradisional diabetes dan diketahui mengandung flavonoid, saponin, tanin, fenol, serta triterpenoid dengan aktivitas antioksidan dan antidiabetik.^{6,7}

Penelitian praklinis sebelumnya melaporkan bahwa ekstrak daun pirdot mampu menurunkan kadar glukosa darah, meningkatkan ekspresi insulin, serta memperbaiki morfologi pulau Langerhans pada tikus diabetes melitus yang diinduksi streptozotocin melalui penurunan kadar

ROS.⁸ Efek ini menunjukkan potensi ekstrak daun pirdot sebagai agen antihiperglikemik sekaligus histoprotektif pankreas.

Studi praklinis menunjukkan dosis 200–500 mg/kgBB ekstrak daun pirdot efektif dan aman, dengan dosis tinggi memberikan perbaikan histologis pankreas yang lebih optimal.^{9,10} Oleh karena itu, penelitian ini menggunakan dosis 250 mg/kgBB dan 500 mg/kgBB.

Model diabetes melitus menggunakan tikus Wistar yang diinduksi streptozotocin merupakan metode yang valid untuk menilai kerusakan pulau langerhans pankreas dan evaluasi efek terapeutik.¹¹ Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) terhadap gambaran histopatologi pankreas tikus Wistar model diabetes melitus induksi streptozotocin.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental *in vivo* dengan desain *post-test only control group*. Sebanyak 25 ekor tikus putih jantan galur Wistar (8–10 minggu; 205–220 g) dibagi acak ke dalam lima kelompok: kontrol negatif, kontrol positif, perlakuan metformin (50 mg/kgBB), serta perlakuan ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dosis 250 mg/kgBB dan 500 mg/kgBB. Diabetes melitus diinduksi menggunakan streptozotocin dosis 35 mg/kgBB secara intraperitoneal. Metformin dan ekstrak daun pirdot diberikan secara oral selama 14 hari. Setelah perlakuan, tikus diterminasi dan jaringan pankreas diambil untuk pemeriksaan histopatologi dengan pewarnaan Hematoksilin–Eosin. Evaluasi dilakukan terhadap derajat kongesti, vakuolisasi, dan nekrosis sel β pulau Langerhans menggunakan sistem skoring serta pengukuran luas pulau Langerhans menggunakan ImageJ. Analisis statistik menggunakan uji Kruskal–Wallis yang dilanjutkan dengan uji Mann–Whitney,

dengan nilai $p < 0,05$ sebagai batas kemaknaan statistik.

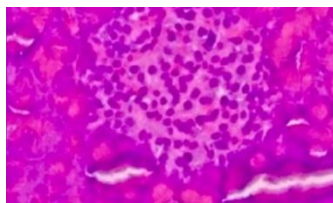
HASIL

Tabel 4.1 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Daun Pirdot (*Saurauia vulcani* Korth)

No	Parameter	Reaksi	Pengamatan
1.	Alkaloid	+	Terbentuknya warna jingga
2.	Flavonoid	+	Terbentuknya warna jingga
3.	Saponin	+	Terbentuknya busa
4.	Steroid atau triterpenoid	+	Terbentuknya warna hijau kehitaman

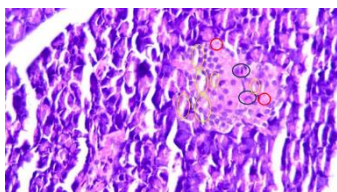
Tabel diatas memperlihatkan hasil uji fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) mengandung senyawa bioaktif berupa flavonoid, saponin, alkaloid, dan steroid atau triterpenoid. Kandungan tersebut mengindikasikan potensi aktivitas antioksidan dan antidiabetik dari ekstrak daun pirdot.

Gambaran Histopatologi Pankreas, Skoring Pankreas dan Perhitungan Luas Pulau *Langerhans* Masing – Masing Kelompok



Gambar 2 Kontrol Negatif

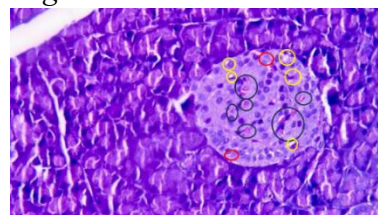
Pemeriksaan histopatologi pankreas menunjukkan bahwa kelompok kontrol negatif memiliki struktur pulau *Langerhans* yang normal dengan batas yang jelas serta tidak ditemukan kongesti, vakuolisasi, maupun nekrosis sel β .



Gambar 2 Kontrol Positif

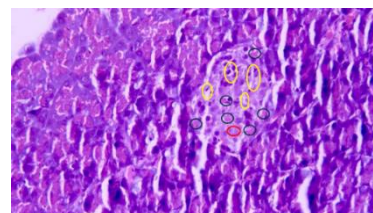
Pada kelompok kontrol positif menunjukkan kerusakan pankreas yang nyata berupa peningkatan kongesti

pembuluh darah, vakuolisasi dan nekrosis pulau *Langerhans*.



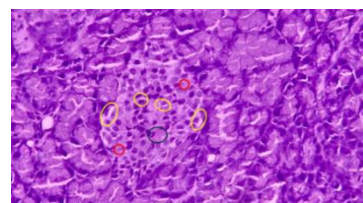
Gambar 3 Perlakuan 1

Kelompok perlakuan 1 yang diberikan metformin dosis 50 mg/kgBB menunjukkan perbaikan ringan, namun masih ditemukan vakuolisasi, kongesti dan nekrosis pada pulau *Langerhans*.



Gambar 4 Perlakuan 2

Pada perlakuan 2 pemberian ekstrak daun pirdot dosis 250 mg/kgBB menunjukkan perbaikan histopatologi yang lebih baik dengan berkurangnya kongesti, vakuolisasi, dan nekrosis.



Gambar 5 Perlakuan 3

Perbaikan paling optimal ditemukan pada kelompok perlakuan 3 ekstrak daun pirdot dosis 500 mg/kgBB, ditandai dengan struktur pulau *Langerhans* yang lebih teratur, penurunan derajat kongesti, vakuolisasi dan nekrosis pulau *Langerhans*.

Tabel 4.2 Data Skoring Kerusakan Pulau Lengerhans Pankreas Tikus Wistar Kontrol Negatif

Kelompok Negative			
	Vakuolisasi	Kongesti	Nekrosis
1	0%	0%	0%
2	0%	0%	0%
3	0%	0%	0%
4	0%	0%	0%
5	0%	0%	0%

Tabel 4.3 Data Skoring Kerusakan Pulau Lengerhans Pankreas Tikus Wistar Kontrol Positif

Kelompok Positif			
	Vakuolisasi	Kongesti	Nekrosis
1	50%	25%	25%
2	25%	50%	25%
3	25%	25%	25%
4	25%	50%	25%
5	75%	25%	25%

Tabel 4.4 Data Skoring Kerusakan Pulau Lengerhans Pankreas Tikus Wistar Perlakuan 1

Kelompok Perlakuan 1			
	Vakuolisasi	Kongesti	Nekrosis
1	25%	25%	25%
2	25%	25%	0%
3	25%	0%	25%
4	25%	50%	25%
5	0%	25%	0%

Tabel 4.5 Data Skoring Kerusakan Pulau Lengerhans Pankreas Tikus Wistar Perlakuan 2

Kelompok Perlakuan 2			
	Vakuolisasi	Kongesti	Nekrosis
1	25%	0%	25%
2	0%	25%	25%
3	50%	25%	25%
4	0%	50%	0%
5	0%	0%	0%

Tabel 4.6 Data Skoring Kerusakan Pulau Lengerhans Pankreas Tikus Wistar Perlakuan 3

Kelompok Perlakuan 3			
	Vakuolisasi	Kongesti	Nekrosis
1	25%	25%	0%
2	25%	25%	0%
3	0%	25%	0%
4	0%	0%	0%
5	0%	25%	50%

Tabel 4.7 Data Persentase Kerusakan Pulau Lengerhans Pankreas Tikus Wistar Kontrol Negatif

Hewan Uji	Luas Area Keseluruhan (μm^2)	Luas Area Kerusakan (μm^2)	Rata – Rata % Luas Kerusakan
1	153.500	0	0%
2	99.000	0	0%
3	120.500	0	0%
4	216.500	0	0%
5	218.500	0	0%
Rata – Rata Persentase Kerusakan Kelompok			0 %

Tabel 4.8 Data Persentase Kerusakan Pulau Lengerhans Pankreas Tikus Wistar Kontrol Positif

Hewan Uji	Luas Area Keseluruhan (μm^2)	Luas Area Kerusakan (μm^2)	Rata – Rata % Luas Kerusakan
1	201.500	52.986	26 %
2	157.500	38.968	24 %
3	138.500	43.778	32 %
4	155.500	57.199	37 %
5	176.395	62.570	35 %
Rata – Rata Persentase Kerusakan Kelompok			31%

Tabel 4.9 Data Persentase Kerusakan Pulau Lengerhans Pankreas Tikus Wistar Perlakuan 1

Hewan Uji	Luas Area Keseluruhan (μm^2)	Luas Area Kerusakan (μm^2)	Rata – Rata % Luas Kerusakan
1	132.500	23.254	18 %
2	153.500	35.256	22 %
3	138.000	37.123	27 %
4	155.500	57.100	36%
5	164.500	34.233	20 %
Rata – Rata Persentase Kerusakan Kelompok			25%

Tabel 4.10 Data Persentase Kerusakan Pulau Lengerhans Pankreas Tikus Wistar Perlakuan 2

Hewan Uji	Luas Area Keseluruhan (μm^2)	Luas Area Kerusakan (μm^2)	Rata – Rata % Luas Kerusakan
1	235.000	40.072	17 %
2	83.650	21.964	26 %
3	164.500	34.233	20 %
4	171.500	44.176	25 %
5	173.500	38.069	17 %
Rata – Rata Persentase Kerusakan Kelompok			21%

Tabel 4.11 Data Persentase Kerusakan Pulau *Langerhans* Pankreas Tikus Wistar Perlakuan 3

Hewan Uji	Luas Area Keseluruhan (μm^2)	Luas Area Kerusakan (μm^2)	Rata – Rata % Luas Kerusakan
1	116.500	5.937	5 %
2	143.713	7.727	5 %
3	123.000	11.074	9 %
4	145.500	22.948	16 %
5	146.500	10.959	7 %
Rata – Rata Persentase Kerusakan Kelompok			8 %

Menurut hasil uji normalitas menunjukkan nilai yang tidak signifikan pada uji *Shapiro-Wilk* karena berada dibawah nilai signifikan, dengan nilai $p = > 0,05$, jadi dapat disimpulkan bahwa kontrol negatif, kontrol positif, perlakuan 1, perlakuan 2, dan perlakuan 3 memiliki data yang tidak terdistribusi normal, dan dilanjutkan lagi untuk tes homogenitas.

Menurut hasil uji homogenitas didapatkan data yang tidak signifikan dengan yang berada dibawah nilai signifikan, yaitu $p = > 0,05$, sehingga dapat disimpulkan data tidak homogen karena tidak terdapatnya

signifikasi pada data tersebut. Sehingga data tidak berdistribusi normal dan tidak homogen, maka digunakan uji non-parametrik *Kruskal-Wallis*.

Tabel 4.12 Uji *Kruskal-Wallis*

	Luas Kerusakan Pulau <i>Langerhans</i>	Vakuolisasi	Kongesti	Nekrosis
<i>Kruskal-Wallis H</i>	20,495	11,687	11,062	9,600
df	4	4	4	4
Asymp. Sig.	<0,001	0,020	0,026	0,048

Hasil uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan nilai $p < 0,05$, yang berarti terdapat perbedaan signifikan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Hal ini menandakan bahwa perlakuan yang diberikan menghasilkan efek yang berbeda pada parameter yang diukur. Oleh karena itu, dilakukan uji lanjutan *Mann-Whitney* untuk mengetahui pasangan kelompok mana yang memiliki perbedaan bermakna.

Tabel 4.12 Uji *Mann-Whitney U*

Perbandingan Skoring	Parameter	P-Value	P	Keterangan
KN dan KP	Luas kerusakan	0,005	<0,05	Signifikan
KN dan KP	Vakuolisasi	0,005	<0,05	Signifikan
KN dan KP	Kongesti	0,005	<0,05	Signifikan
KN dan KP	Nekrosis	0,003	<0,05	Signifikan
KN dan P1	Luas kerusakan	0,005	<0,05	Signifikan
KN dan P1	Vakuolisasi	0,014	<0,05	Signifikan
KN dan P1	Kongesti	0,017	<0,05	Signifikan
KN dan P1	Nekrosis	0,050	<0,05	Signifikan
KN dan P2	Luas kerusakan	0,005	< 0,05	Signifikan
KN dan P2	Vakuolisasi	0,136	>0,05	Tidak signifikan
KN dan P2	Kongesti	0,053	>0,05	Tidak signifikan
KN dan P2	Nekrosis	0,050	<0,05	Signifikan
KN dan P3	Luas kerusakan	0,005	<0,05	Signifikan
KN dan P3	Vakuolisasi	0,134	>0,05	Tidak signifikan
KN dan P3	Kongesti	0,014	<0,05	Signifikan
KN dan P3	Nekrosis	0,317	>0,05	Tidak signifikan
KP dan KN	Luas kerusakan	0,005	<0,05	Signifikan
KP dan KN	Vakuolisasi	0,005	<0,05	Signifikan
KP dan KN	Kongesti	0,005	<0,05	Signifikan
KP dan KN	Nekrosis	0,003	<0,05	Signifikan
KP dan P1	Luas kerusakan	0,175	>0,05	Tidak signifikan
KP dan P1	Vakuolisasi	0,095	>0,05	Tidak signifikan
KP dan P1	Kongesti	0,339	>0,05	Tidak signifikan
KP dan P1	Nekrosis	0,134	>0,05	Tidak signifikan
KP dan P2	Luas kerusakan	0,036	<0,05	Signifikan

Perbandingan Skoring	Parameter	<i>P-Value</i>	P	Keterangan
KP dan P2	Vakuolisasi	0,100	>0,05	Tidak signifikan
KP dan P2	Kongesti	0,212	>0,05	Tidak signifikan
KP dan P2	Nekrosis	0,134	>0,05	Tidak signifikan
KP dan P3	Luas kerusakan	0,009	<0,05	Signifikan
KP dan P3	Vakuolisasi	0,032	<0,05	Signifikan
KP dan P3	Kongesti	0,093	>0,05	Tidak signifikan
KP dan P3	Nekrosis	0,083	>0,05	Tidak signifikan
P1 dan KN	Luas kerusakan	0,005	<0,05	Signifikan
P1 dan KN	Vakuolisasi	0,014	<0,05	Signifikan
P1 dan KN	Kongesti	0,017	<0,05	Signifikan
P1 dan KN	Nekrosis	0,050	<0,05	Signifikan
P1 dan KP	Luas kerusakan	0,175	>0,05	Tidak signifikan
P1 dan KP	Vakuolisasi	0,095	>0,05	Tidak signifikan
P1 dan KP	Kongesti	0,339	>0,05	Tidak signifikan
P1 dan KP	Nekrosis	0,134	>0,05	Tidak signifikan
P1 dan P2	Luas kerusakan	0,293	>0,05	Tidak signifikan
P1 dan P2	Vakuolisasi	0,488	>0,05	Tidak signifikan
P1 dan P2	Kongesti	0,650	>0,05	Tidak signifikan
P1 dan P2	Nekrosis	1,000	>0,05	Tidak signifikan
P1 dan P3	Luas kerusakan	0,009	<0,05	Signifikan
P1 dan P3	Vakuolisasi	0,221	>0,05	Tidak signifikan
P1 dan P3	Kongesti	0,606	>0,05	Tidak signifikan
P1 dan P3	Nekrosis	0,403	>0,05	Tidak signifikan
P2 dan KN	Luas kerusakan	0,005	< 0,05	Signifikan
P2 dan KN	Vakuolisasi	0,136	>0,05	Tidak signifikan
P2 dan KN	Kongesti	0,053	>0,05	Tidak signifikan
P2 dan KN	Nekrosis	0,050	<0,05	Signifikan
P2 dan KP	Luas kerusakan	0,036	<0,05	Signifikan
P2 dan KP	Vakuolisasi	0,100	>0,05	Tidak signifikan
P2 dan KP	Kongesti	0,212	>0,05	Tidak signifikan
P2 dan KP	Nekrosis	0,134	>0,05	Tidak signifikan
P2 dan P1	Luas kerusakan	0,293	>0,05	Tidak signifikan
P2 dan P1	Vakuolisasi	0,488	>0,05	Tidak signifikan
P2 dan P1	Kongesti	0,650	>0,05	Tidak signifikan
P2 dan P1	Nekrosis	1,000	>0,05	Tidak signifikan
P2 dan P3	Luas kerusakan	0,009	<0,05	Signifikan
P2 dan P3	Vakuolisasi	0,811	>0,05	Tidak signifikan
P2 dan P3	Kongesti	0,905	>0,05	Tidak signifikan
P2 dan P3	Nekrosis	0,403	>0,05	Tidak signifikan
P3 dan KN	Luas kerusakan	0,005	<0,05	Signifikan
P3 dan KN	Vakuolisasi	0,134	>0,05	Tidak signifikan
P3 dan KN	Kongesti	0,014	<0,05	Signifikan
P3 dan KN	Nekrosis	0,317	>0,05	Tidak signifikan
P3 dan KP	Luas kerusakan	0,009	<0,05	Signifikan
P3 dan KP	Vakuolisasi	0,032	<0,05	Signifikan
P3 dan KP	Kongesti	0,093	>0,05	Tidak signifikan
P3 dan KP	Nekrosis	0,083	>0,05	Tidak signifikan
P3 dan P1	Luas kerusakan	0,009	<0,05	Signifikan
P3 dan P1	Vakuolisasi	0,221	>0,05	Tidak signifikan
P3 dan P1	Kongesti	0,606	>0,05	Tidak signifikan
P3 dan P1	Nekrosis	0,403	>0,05	Tidak signifikan
P3 dan P2	Luas kerusakan	0,009	<0,05	Signifikan
P3 dan P2	Vakuolisasi	0,811	>0,05	Tidak signifikan
P3 dan P2	Kongesti	0,905	>0,05	Tidak signifikan
P3 dan P2	Nekrosis	0,403	>0,05	Tidak signifikan

PEMBAHASAN

Gambaran Histopatologi Pankreas, Skoring Pankreas dan Perhitungan Luas Pulau Langerhans Masing – Masing Kelompok

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian Streptozotocin menimbulkan kerusakan nyata pada pulau Langerhans, yang ditandai dengan vakuolisasi, kongesti, dan nekrosis pada pulau Langerhans pankreas. Tingkat kerusakan ini terlihat jelas pada kelompok kontrol positif dan berkurang secara bertahap pada kelompok perlakuan yang diberikan metformin atau ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.). Penilaian skoring histopatologi serta persentase luas area kerusakan mempertegas perbedaan antara kelompok perlakuan.

Pada kelompok kontrol negatif, pulau Langerhans terlihat normal dengan tidak ditemukan vakuolisasi, kongesti maupun nekrosis, dan batas pulau tampak jelas dengan skor 0%. Pola histologis ini sesuai dengan deskripsi morfologi pankreas normal yang dijelaskan oleh penelitian sebelumnya bahwa jaringan pankreas yang normal memiliki struktur islet yang homogen tanpa perubahan sitoplasmik atau inti yang bersifat patologis.¹²

Sebaliknya, kelompok kontrol positif menunjukkan kerusakan paling berat, dengan vakuolisasi mencapai 25–75%, kongesti 25–50%, dan nekrosis sekitar 25%, serta luas kerusakan sebesar 31%. Temuan ini sejalan dengan mekanisme toksisitas Streptozotocin berdasarkan penelitian sebelumnya, bahwa ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) memiliki kandungan antioksidan yang tinggi, sehingga pada kondisi tanpa perlindungan, senyawa prooksidan seperti Streptozotocin dapat menyebabkan stres oksidatif berat dan menyebabkan kerusakan pada pulau Langerhans pankreas.¹³

Perbaikan mulai terlihat Pada kelompok perlakuan 1 yang diberikan metformin 50 mg/kgBB, kerusakan histologis tampak lebih ringan dibandingkan kontrol positif. Vakuolisasi dan kongesti mulai berkurang, dan luas kerusakan turun menjadi 25%. Dan Pemberian ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dosis 250 mg/kgBB pada kelompok perlakuan 2 menunjukkan perbaikan lebih besar. Vakuolisasi menurun menjadi 0–50%, nekrosis menjadi 0–25%, dan luas area kerusakan turun menjadi 21%. Kandungan *alkaloid*, *flavonoid*, *saponin*, dan *steroid* atau *triterpenoid* dalam ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) berperan sebagai antioksidan dan antiradikal bebas, sehingga mampu menghambat kerusakan pulau Langerhans pankreas. Hal ini menunjukkan terjadinya perbaikan struktural bertahap, walaupun belum optimal. Perubahan histologis seperti penurunan vakuolisasi dan berkurangnya kongesti mencerminkan efek antioksidan yang mulai bekerja. Mekanisme ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menjelaskan bahwa ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) mengandung *alkaloid*, *flavonoid*, *saponin*, dan *steroid* atau *triterpenoid* yang berperan dalam menekan radikal bebas, sehingga dapat memberikan perlindungan awal terhadap jaringan.¹³

Perbaikan paling optimal terlihat pada kelompok perlakuan 3 yang diberikan ekstrak daun pirdot dosis 500 mg/kgBB. Kerusakan histopatologi sangat minimal, dengan vakuolisasi hanya 0–25% serta nekrosis yang jarang ditemukan. Persentase luas kerusakan hanya 8%, mendekati kelompok normal. Gambaran ini menunjukkan sifat *dose-dependent*, di mana peningkatan dosis ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) memberikan efek protektif dan regeneratif yang lebih kuat terhadap perbaikan pulau Langerhans pankreas. Efek dosis tinggi ini konsisten

dengan penelitian sebelumnya yang menjelaskan bahwa senyawa bioaktif dalam tanaman daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) bekerja melalui mekanisme antioksidan dan antiinflamasi, Sehingga mengurangi stres oksidatif yang menjadi penyebab utama kerusakan pulau *Langerhans* pankreas.¹²

Secara keseluruhan, penelitian ini menunjukkan bahwa efek perlindungan dan perbaikan jaringan pankreas bersifat *dose-dependent*, dengan dosis tertinggi pada perlakuan 3 dengan pemberian ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dosis 500 mg/kgBB memberikan hasil paling optimal. Baik data skoring maupun luas pulau *Langerhans* membuktikan bahwa ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) mampu menekan kerusakan jaringan dan memfasilitasi proses perbaikan pulau *Langerhans* pankreas.

Pembahasan Mengenai Analisis Data pada Masing – Masing Kelompok

Kontrol negatif menunjukkan gambaran histopatologi pankreas yang utuh dan stabil. Hasil *Mann–Whitney* menunjukkan bahwa kontrol negatif signifikan dengan kontrol positif ($p < 0,05$) pada seluruh parameter luas kerusakan, vakuolisasi, kongesti, dan nekrosis. Hal ini menegaskan bahwa pankreas dalam kondisi fisiologis tidak mengalami stres oksidatif maupun kerusakan pulau *Langerhans* pankreas. Ketika dibandingkan dengan kelompok perlakuan, kontrol negatif masih signifikan dengan perlakuan 1, terutama pada vakuolisasi ($p = 0,014$), kongesti ($p = 0,017$), dan nekrosis ($p = 0,050$), menandakan bahwa perbaikan pada perlakuan 1 belum mencapai kondisi normal. Namun kontrol negatif tidak signifikan dengan perlakuan 2 dan perlakuan 3 pada beberapa parameter seperti vakuolisasi dan kongesti ($p > 0,05$), yang menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dosis 250

mg/kgBB dan dosis 500 mg/kgBB mendekati keadaan fisiologis. Hal ini konsisten dengan penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa jaringan pankreas normal memiliki kadar ROS yang rendah sehingga struktur pulau *Langerhans* tetap terjaga.¹²

Kontrol positif menunjukkan kerusakan signifikan dibanding dengan kontrol negatif pada seluruh parameter luas kerusakan ($p = 0,005$), vakuolisasi ($p = 0,005$), kongesti ($p = 0,005$), dan nekrosis ($p = 0,003$). Ini menandakan bahwa induksi Streptozotocin berhasil menyebabkan kerusakan pulau *Langerhans* pankreas melalui mekanisme alkilasi DNA yang memicu stres oksidatif. Ketika dibandingkan dengan perlakuan 1, seluruh parameter tidak signifikan ($p > 0,05$) hal ini mengindikasikan bahwa perbaikan struktur pankreas pada perlakuan 1 belum optimal dan masih berada pada tingkat kerusakan yang serupa dengan kontrol positif.

Sementara itu, ketika kontrol positif dibandingkan dengan perlakuan 2 dan perlakuan 3, terdapat perbedaan signifikan pada beberapa parameter seperti luas kerusakan ($p = 0,036$) pada perlakuan 2 ($p = 0,009$) pada perlakuan 3 terdapat perbedaan signifikan vakuolisasi pada perlakuan 3 ($p = 0,032$). Temuan ini menunjukkan bahwa ekstrak daun pirdot memiliki kemampuan protektif yang lebih tinggi dibanding metformin dosis 50mg/kgBB dalam memulihkan kerusakan histologis. Berdasarkan penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa senyawa *flavonoid* dapat memberikan proteksi lebih kuat daripada agen oral hipoglikemik dalam memperbaiki pulau *Langerhans* pankreas.¹³

Pada kelompok perlakuan 1 yang diberikan metformin dosis 50 mg/kgBB, kerusakan jaringan pankreas masih tampak jelas. Hasil uji *Mann–Whitney* menunjukkan bahwa perlakuan 1 signifikan dengan kontrol negatif pada seluruh parameter, yaitu

luas kerusakan ($p = 0,005$), vakuolisasi ($p = 0,014$), kongesti ($p = 0,017$), dan nekrosis ($p = 0,050$). signifikan ini menunjukkan bahwa metformin dosis 50 mg/kgBB, meskipun memiliki efek antihiperlikemik, belum mampu memperbaiki kerusakan histologis pankreas secara optimal pada tikus yang diinduksi Streptozotocin. Ketika dibandingkan dengan kontrol positif, seluruh parameter pada perlakuan 1 menunjukkan tidak signifikan ($p > 0,05$). Hal ini mengindikasikan bahwa pemberian metformin dosis 50 mg/kgBB lebih banyak bekerja pada aspek metabolik yaitu penurunan kadar glukosa darah, tetapi tidak terlalu memperbaiki struktur histologis pankreas. Temuan ini sejalan dengan penelitian sebelumnya, yang melaporkan bahwa metformin dosis 50 mg/kgBB menurunkan glukosa darah tetapi tidak memberikan efek protektif yang kuat terhadap regenerasi pulau *Langerhans* akibat pemberian Streptozotocin.¹⁴

Selain itu, perlakuan 1 juga tidak signifikan dengan perlakuan 2 pada seluruh parameter ($p > 0,05$), menandakan bahwa perbaikan struktural pada kedua kelompok masih terbatas dan belum menunjukkan peningkatan yang bermakna. Namun ketika dibandingkan dengan perlakuan 3, terdapat signifikan pada luas kerusakan ($p = 0,009$), yang menunjukkan bahwa dosis tinggi ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) memberikan efek protektif yang jauh lebih kuat dibanding metformin dosis 50 mg/kgBB. Hal ini konsisten dengan bukti ilmiah bahwa senyawa alami yang kaya antioksidan dapat memberikan perbaikan histologis lebih baik dibandingkan obat antihiperlikemik konvensional.¹⁵

Kelompok perlakuan 2 menunjukkan perbaikan histopatologi yang lebih baik dibanding perlakuan 1. Pada perbandingan dengan kontrol negatif, parameter vakuolisasi dan kongesti tidak signifikan ($p = 0,136$ dan $p = 0,053$), menandakan adanya

proses restorasi struktur pada jaringan pankreas. Namun, luas kerusakan dan nekrosis masih signifikan ($p = 0,005$ dan $p = 0,050$), sehingga perbaikan yang terjadi belum sepenuhnya optimal. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak daun pirdot dosis 250 mg/kgBB masih belum cukup untuk memulihkan keseluruhan integritas pulau *Langerhans*. Ketika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif, perlakuan 2 menunjukkan signifikan pada parameter luas kerusakan ($p = 0,036$), yang menandakan adanya efek protektif terhadap kerusakan akibat Streptozotocin. Namun vakuolisasi, kongesti, dan nekrosis menunjukkan tidak signifikan ($p > 0,05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa dosis sedang hanya memberikan perbaikan parsial. Perbandingan antara perlakuan 2 dan perlakuan 1 menunjukkan bahwa seluruh parameter tidak signifikan, menandakan bahwa peningkatan dosis dari metformin dosis 50 mg/kgBB pada perlakuan 1 menuju ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dosis 250 mg/kgBB belum memberikan peningkatan perbaikan yang bermakna. Sebaliknya, ketika perlakuan 2 dibandingkan dengan perlakuan 3, terdapat signifikan pada parameter luas kerusakan ($p = 0,009$), yang menunjukkan bahwa perbaikan histopatologi pada pankreas meningkat pada ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dosis 500 mg/kgBB.

Pada Kelompok perlakuan 3 menunjukkan perbaikan histopatologi paling optimal di antara seluruh kelompok perlakuan. Dibandingkan dengan kelompok kontrol positif, perlakuan 3 menunjukkan perbedaan signifikan pada parameter luas kerusakan ($p = 0,009$) dan vakuolisasi ($p = 0,032$). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dosis 500 mg/kgBB mampu memberikan efek protektif yang kuat terhadap kerusakan pulau *Langerhans* serta

menurunkan derajat kerusakan pada vakuolisasi, kongesti, dan nekrosis akibat induksi Streptozotocin.

Ketika dibandingkan dengan kontrol negatif, perlakuan 3 tidak signifikan pada parameter vakuolisasi ($p = 0,134$) dan nekrosis ($p = 0,317$). Kondisi ini menunjukkan bahwa dosis tinggi ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) mampu mengembalikan struktur histologis pankreas mendekati keadaan normal, terutama dalam memperbaiki vakuolisasi dan nekrosis. Jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan 1 dan perlakuan 2, perlakuan 3 menunjukkan perbedaan signifikan pada parameter luas kerusakan ($p = 0,009$), menegaskan bahwa efek penyembuhan dan perlindungan jaringan pankreas sangat bergantung pada dosis ekstrak yang diberikan. Ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dosis 500 mg/kgBB terbukti memberikan respons biologis yang jauh lebih besar daripada Ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dosis 250 mg/kgBB.

Temuan ini sejalan dengan penelitian sebelumnya, yang menunjukkan bahwa perbaikan histologis pankreas pada tikus diabetes melitus memerlukan aktivasi jalur antioksidan yang memadai. Pada dosis *flavonoid* yang lebih rendah, aktivasi antioksidan belum optimal sehingga kapasitas antioksidan tetap rendah dan proses regenerasi jaringan berjalan lambat. Perbaikan yang lebih besar baru terlihat pada konsentrasi yang lebih tinggi, di mana aktivasi antioksidan meningkat dan stres oksidatif dapat ditekan secara lebih efektif. Hal ini konsisten dengan temuan penelitian ini, di mana ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dosis 250 mg memberikan perbaikan yang terbatas, sementara ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dosis 500 mg/kgBB menghasilkan perbaikan yang jauh lebih signifikan.¹⁶

KESIMPULAN

1. Pemberian metformin dosis 50 mg/kgBB pada perlakuan 1 belum mampu memperbaiki kerusakan histopatologi pulau *Langerhans* pankreas secara signifikan pada tikus Wistar yang diinduksi Streptozotocin. Efek metformin pada penelitian ini lebih bersifat metabolik dan belum memberikan proteksi struktural yang optimal terhadap pulau *Langerhans*.
2. Pemberian ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dosis 250 mg/kgBB pada perlakuan 2 dan 500 mg/kgBB pada perlakuan 3 memberikan pengaruh terhadap tingkat kerusakan histopatologis pulau *Langerhans* pankreas yang ditandai dengan perbaikan derajat kongesti, vakuolisasi, dan nekrosis dibandingkan kelompok kontrol. Perbaikan histopatologis lebih nyata ditemukan pada ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dosis 500 mg/kgBB.
3. Pemberian ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) berpengaruh terhadap morfologi pulau *Langerhans* pankreas, yang ditunjukkan oleh penurunan luas kerusakan pulau *Langerhans* pada kelompok perlakuan, terutama pada dosis 500 mg/kgBB, sehingga gambaran histologis pankreas mendekati kondisi normal.
4. Secara keseluruhan, ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) menunjukkan potensi protektif dan restoratif terhadap kerusakan pulau *Langerhans* pankreas pada tikus model diabetes melitus, dengan efek yang bersifat dose-dependent.

DAFTAR PUSTAKA

1. Care D, Suppl SS. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024;47(January):S20-S42. doi:10.2337/dc24-S002

2. Wang H, Li N, Chivese T, et al. IDF Diabetes Atlas: Estimation of Global and Regional Gestational Diabetes Mellitus Prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109050. doi:10.1016/j.diabres.2021.109050
3. Dinić S, Arambašić Jovanović J, Uskoković A, et al. Oxidative stress-mediated beta cell death and dysfunction as a target for diabetes management. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13(September):1-20. doi:10.3389/fendo.2022.1006376
4. Eguchi N, Vaziri ND, Dafoe DC, Ichii H. The role of oxidative stress in pancreatic β cell dysfunction in diabetes. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1-18. doi:10.3390/ijms22041509
5. Lestari, Zulkarnain, Sijid, Aisyah S. Diabetes Melitus: Review Etiologi, Patofisiologi, Gejala, Penyebab, Cara Pemeriksaan, Cara Pengobatan dan Cara Pencegahan. *UIN Alauddin Makassar.* 2021;1(2):237-241. <http://journal.uin-alauddin.ac.id/index.php/psb>
6. Nasiro S, Anjulina R, Setiawan E, Afriyandi A, Situmeang B. Potensi Nanoemulsi Ekstrak Daun Pirdot (*Saurauia vulkani*) dalam Meningkatkan Aktivasi Enzim Alpha-Amilase sebagai Alternatif Terapi Diabetes Mellitus. *J Beta Kim.* 2023;3(2):67-74. doi:10.35508/jbk.v3i2.15164
7. Wiratma DY, Situmorang A. Jurnal Analis Laboratorium Medik. *J Anal Lab Med.* 2016;1(1):24-31.
8. Lubis MF, Zaitun Hasibuan PA, Syahputra H, Surbakti C, Astyka R. *Saurauia vulcani* (Korth.) as herbal medicine potential from North Sumatera, Indonesia: A literature review. *Heliyon.* 2022;8(4):4-9. doi:10.1016/j.heliyon.2022.e09249
9. Surbakti C, Sitorus P, Rosidah, Satria D. Effect of *saurauia vulcani* korth. Leaves on superoxide dismutase, hba1c levels and insulin expression in hyperglycemic rats. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7(22):3741-3744. doi:10.3889/oamjms.2019.494
10. Hutahaeen S, Ilyas S, Rahayu S. Histological Change of Pancreatic Islands Following Administration of *Saurauia vulcani* Korth Leaves Extract in Alloxan-induced Diabetic Mice. 2020;(Icosteerr 2018):1095-1098. doi:10.5220/0010104010951098
11. Siregar N, Annastasya A, Mutia MS&, Lubis YEP. Model Hewan Coba Diabetes Mellitus Yang Diinduksi Streptozotocin. *Maj Kedokt Andalas.* 2021;44(4):242-252.
12. Arora SK, Verma PR, Itankar PR, Prasad SK, Nakhate KT. Journal of Traditional and Complementary Medicine Evaluation of pancreatic regeneration activity of *Tephrosia purpurea* leaves in rats with streptozotocin-induced diabetes. *J Tradit Chinese Med Sci.* 2021;11. doi:10.1016/j.jtcme.2021.03.001
13. Juli N, Simanjuntak P. Evaluation of Acute Toxicity of Ethanol Extract of Pirdot Leaf (*Saurauia vulcani* Korth.) in Rats. 2020;03(2):13-18.
14. Rossi, Valerio De Stefano Marcello Candelli E, Franceschi F. Response to correspondence in reference to the previously published Epub manuscript : immune thrombocytopenic purpura after SARS-CoV-2 vaccine. Published online 2021:95-96. doi:10.1111/bjh.17631
15. Restyana N. Restyana Noor F|Diabetes Mellitus Tipe 2 DIABETES MELITUS TIPE 2. *J Major* |. 2015;4:93-101.
16. Rajappa R, Sireesh D, Salai MB,

Ramkumar KM. Treatment With Naringenin Elevates the Activity of Transcription Factor Nrf2 to Protect Pancreatic β -Cells From

Streptozotocin-Induced Diabetes in vitro and in vivo. 2019;9(January):1-20. doi:10.3389/fphar.2018.01562